

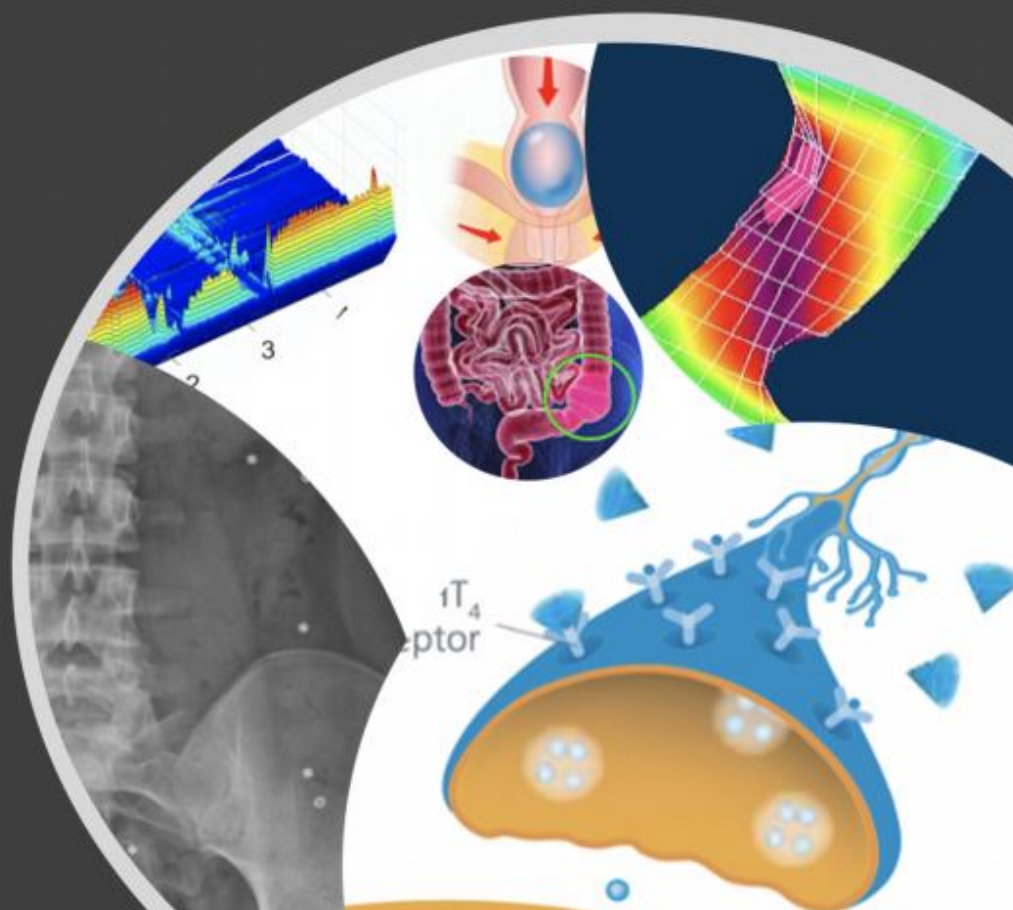
Základy klinickej neurogastroenterológie

Vysokoškolské pregraduálne a postgraduálne učebné texty

Peter Bánovčín

Martin Ďuríček

Peter Lipták



Interná klinika Gastroenterologická
Jesseniova lekárska fakulta UK v Martine

Acetylcho

Interná klinika – gastroenterologická JLF UK a UN Martin
Základy klinickej neurogastroenterológie
Vysokoškolské pregraduálne a postgraduálne učebné texty

Autori:

© MUDr. Peter Bánovčin, PhD.

MUDr. Martin Ďuriček, PhD.

MUDr. Peter Lipták, PhD.

Recenzenti:

doc. MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD.

prof. MUDr. Jana Plevková, PhD.

Vydanie: prvé. Rok vydania: 2021

Počet strán: 351

Text neprešiel jazykovou, gramatickou a štylistickou korektúrou. Za odbornú a jazykovú stránku zodpovedajú autori.

Zverejnené na <http://portal.jfmed.uniba.sk>

ISBN 978-80-8187-094-1 EAN 9788081870941

Obsah

Zoznam obrázkov a tabuliek.....	9
Zoznam použitých skratiek a symbolov.....	12
Predhovor	16
Úvod.....	17
Všeobecná charakteristika funkcie GIT a mechamizmy regulácie	18
Úvod.....	18
Enterický nervový systém.....	20
Eferentná inervácia	22
Aferentná inervácia	23
Humorálna regulácia	28
Os mozog-tráviaci systém	29
Motilitné prejavy GIT.....	31
Vybrané vyšetrovacie metodiky.....	39
Manometria s vysokým rozlíšením (high resolution manometry – HRM)	39
Princíp.....	39
Indikácie	40
Vyšetrenie	41
Fyziologický manometrický záznam.....	41
Parametre analyzované na zázname vysokorozlišujúcej manometrie.....	44
Hodnotenie ezofago – gastrickej junkcie	45
Báriové kontrastné vyšetrenie.....	47
pH metrické vyšetrenie a multikanálová intraluminálna impedancia a pH monitorovanie (pH/Z).....	49
Konvenčná (katéetrová) pH metria	49
Multikanálová impedancia a pH monitorovanie.....	51
Poznámky pre prax a interpretácia výsledku vyšetrenia	53
Nové parametre	54
SIBO dychový test.....	56
Meranie času posunu v hrubom čreve	58
Defekografia.....	59
Anorektálna manometria	60

Test expulzie balóna	63
ROME IV kritéria pre diagnostiku funkčných porúch gastrointestinálneho traktu.....	67
Pažerákové poruchy	67
Gastroduodenálne poruchy.....	68
Funkčné črevné poruchy	71
Funkčné poruchy žlčníka a Oddiho zvierača.....	74
Anorektálne poruchy.....	75
Poruchy motility pažeráka.....	78
Úvod.....	78
Klinický obraz porúch motility pažeráka	78
Diagnostický prístup.....	78
Súhrn	98
Bibliografia	100
Funkčné ochorenia pažeráka.....	102
Definícia a klasifikácia.....	102
Patofyziológia FOP.....	102
Diagnostické kritéria pre funkčné ochorenia pažeráka.....	104
Diagnostické princípy	105
Funkčná bolesť na hrudníku.....	106
Hypersenzitíva na reflux.....	112
Globus	115
Funkčná dysfágia.....	118
Súhrn	121
Bibliografia	123
Gastroezofágová refluxová choroba.....	126
Definícia	126
Epidemiológia	129
Patofyziológia a etiopatogenéza vzniku refluxovej choroby pažeráka.....	131
Klinický obraz	141
Diagnostika.....	143
Terapia.....	153
Súhrn	159

Bibliografia	161
Gastroezofágový reflux refraktérny na liečbu inhibítormi protónovej pumpy.....	163
Definícia	163
Algoritmus vyšetrenia pacienta s refraktérnym GERD.....	164
Terapeutické prístupy na podklade fenotypov refraktérneho NERD.....	167
Súhrn refraktérny GERD	170
Bibliografia	172
Komplikácie gastroezofágovej refluxovej choroby.....	174
Peptické vredy pažeráka.....	174
Striktúry.....	174
Barrettov pažerák.....	175
Súhrn	184
Bibliografia	186
Laryngofaryngeálny reflux	189
Úvod.....	189
Definícia	189
Epidemiológia	190
Patogenéza.....	190
Klinické prejavy.....	191
Vzt'ah GERD a LPR.....	192
Diagnostika.....	194
Nepriama diagnostika.....	194
Priama diagnostika.....	196
Liečba LPR	199
Manažment pacienta refraktérneho na PPI.....	201
Súhrn odporučení:	204
Bibliografia:.....	205
Gastroparéza.....	207
Úvod a definícia.....	207
Fyziológia vyprázdňovania žalúdka.....	207
Epidemiológia	208
Klinický obraz	208

Prirodzený priebeh.....	209
Patogenéza.....	209
1. Diabetická gastroparéza	209
2. Iatrogénna gastroparéza (postchirurgická a polievková).....	210
3. Postvírusová gastroparéza a iné príčiny	210
Diagnostika.....	211
Diferenciálna diagnóza	213
Liečba	213
Súhrn odporučení.....	218
Funkčná dyspepsia	223
Upresnenie významu pojmov.....	223
Definícia	223
Epidemiológia	224
Patofyziologické koncepty chápania funkčnej dyspepsie.....	225
Diagnostika.....	229
Liečba	233
Bibliografia	238
Poruchy s odgrgávaním.....	240
Fyziologický úvod.....	240
Supragastrická eruktácia (supragastric belching - SGB).....	240
Patofyziológia.....	240
Klinické zhodnotenie a diagnostika.....	241
SGB a iné gastrointestinálne ochorenia.....	242
Liečba	243
Súhrn	245
Bibliografia	246
Syndróm hyperemézy pri užívaní kanabinoidov.....	247
Úvod.....	247
Patofyziológia.....	247
Klinika a diagnostika	247
Diferenciálna diagnostika.....	248
Terapia.....	249

Syndróm cyklického zvracania	250
Úvod.....	250
Patofyziológia.....	250
Klinický obraz	252
Diagnostika.....	253
Komorbidity.....	255
Liečba	255
Súhrn a klinické odporúčania.....	258
Poruchy motility tenkého čreva	261
Úvod.....	261
Epidemiológia	261
Patofyziológia.....	261
Klinický obraz a diagnostika.....	264
Terapia.....	266
Chronický pseudoobštrukčný syndróm tenkého čreva.....	268
Bibliografia	273
Syndróm bakteriálneho prerastania tenkého čreva.....	275
Úvod.....	275
Epidemiológia	275
Patofyziológia.....	275
Klinický obraz a diagnostika.....	277
Terapia.....	278
Súhrn a praktické odporúčania	279
Bibliografia	280
Syndróm dráždivého čreva.....	282
Úvod.....	282
Epidemiológia	282
Patofyziológia.....	282
Klinický obraz a diagnostika.....	288
Terapia.....	291
Súhrn a praktické odporúčania	298
Bibliografia	299

Chronická zápcha	304
Úvod.....	304
Epidemiológia	304
Patofyziológia.....	304
Klinický obraz a diagnostika.....	305
.....	308
Terapia.....	309
Súhrn a praktické odporúčania	312
Bibliografia	313
Funkčná hnačka	315
Úvod.....	315
Epidemiológia	315
Patofyziológia.....	315
Klinický obraz a diagnostika.....	315
Terapia.....	319
Súhrn a praktické odporúčania	320
Bibliografia	321
Funkčné nafukovanie a distenzia brucha	322
Úvod.....	322
Epidemiológia	322
Patofyziológia.....	322
Klinický obraz a diagnostika.....	324
Terapia.....	326
Súhrn a praktické odporúčania	328
Bibliografia	329
Poruchy panvového dna	330
Fekálna inkontinencia.....	330
Úvod.....	330
Epidemiológia	330
Patofyziológia.....	331
Klinický obraz a diagnostika.....	332
Terapia.....	336

Bibliografia	337
Dyssynergna defekcia	339
Úvod.....	339
Epidemiológia	339
Patofyziológia.....	339
Klinický obraz a diagnostika	340
Terapia.....	341
Bibliografia	343
Anorektálna bolesť	345
Úvod.....	345
Funkčná anorektálna bolesť	345
Proctalgia fugax.....	347
Bibliografia	350

Zoznam obrázkov a tabuliek

<i>Obrázok 1 Enterický nervový systém</i>	<i>21</i>
<i>Obrázok 2 Schematické rozloženie rôznych typov aferentných vlákien v stene tráviacej trubice</i>	<i>24</i>
<i>Obrázok 3 Schéma vzťahu mozog-tráviaci trakt</i>	<i>30</i>
<i>Obrázok 4 Manometrický katéter s vysokým rozlíšením</i>	<i>39</i>
<i>Obrázok 5 Stanica pažerákovej manometrie s vysokým rozlíšením</i>	<i>40</i>
<i>Obrázok 6 Normálna primárna peristaltika pažeráka</i>	<i>43</i>
<i>Obrázok 7 Zobrazenie jednotlivých podtypov EGJ</i>	<i>45</i>
<i>Obrázok 8 Obráz achalázie na RTG pasáži s báriovou kontrastnou látkou</i>	<i>48</i>
<i>Obrázok 9 Záznamník dát 24 hod. pH metrie a impedancie</i>	<i>49</i>
<i>Obrázok 10 Kyslá refluxná epizóda na pH metrickom vyšetrení.....</i>	<i>51</i>
<i>Obrázok 11 Kyslá refluxná epizóda na pH metrii s impedanciou.....</i>	<i>52</i>
<i>Obrázok 12 Slabo kyslá refluxná epizóda na pH metrii s impedanciou a bez impedancie ..</i>	<i>53</i>
<i>Obrázok 13 Dychový analyzátor.....</i>	<i>57</i>
<i>Obrázok 14 Meranie času posunu v hrubom čreve za pomoci RTG kontrastných markerov</i>	<i>58</i>
<i>Obrázok 15 A: Defekografický obraz rektokély, B: Praktické usporiadanie defekografu ...</i>	<i>59</i>
<i>Obrázok 16 3D HD Anorektálna manometria – úsilný stisk análneho zvierača.....</i>	<i>61</i>
<i>Obrázok 17 3D HD anorektálna sonda (bez pripevneného jednorázového balóna).....</i>	<i>62</i>
<i>Obrázok 18 klinická prezentácia symptómov u pacientov s achaláziou.....</i>	<i>84</i>
<i>Obrázok 19 Endoskopické obrázky achalázie pažeráka 1</i>	<i>85</i>
<i>Obrázok 20 Endoskopické obrázky achalázie pažeráka 2</i>	<i>86</i>
<i>Obrázok 21 Manometrický fyziologický záznam a záznam s achaláziou</i>	<i>87</i>
<i>Obrázok 22 Manometrický záznam a RTG ezofagogram pacienta s achaláziou I. typu.....</i>	<i>88</i>
<i>Obrázok 23 Manometrický záznam a RTG ezofagogram pacienta s achaláziou II. typu</i>	<i>88</i>
<i>Obrázok 24 RTG ezofagogram a manometrický nález achalázie III typu.....</i>	<i>89</i>
<i>Obrázok 25 Manometrický nález u pacienta s výtokovou obštrukciou</i>	<i>93</i>
<i>Obrázok 26 manometrický nález aperistaltiky a achalázie I. typu</i>	<i>94</i>
<i>Obrázok 27 Manometrický záznam distálneho spazmu pažeráka.....</i>	<i>95</i>
<i>Obrázok 28 Manometrický záznam hyperkontraktilného Jackhammer pažeráku.....</i>	<i>96</i>
<i>Obrázok 29 manometrický záznam ľahkých porúch motility</i>	<i>96</i>
<i>Obrázok 30 Vzťah medzi osou črevo – mozog</i>	<i>103</i>
<i>Obrázok 31 Schématický diagnostický postup pri diagnostike pacientov s podozrením na funkčné ochorenia pažeráka</i>	<i>105</i>
<i>Obrázok 32 Endoskopický obraz ectopic inlet patch v proximálnom pažeráku (vlastné záznamy z IKGE JLF).....</i>	<i>118</i>
<i>Obrázok 33 Zastúpenie fenotypov GERD stratifikovaných podľa endoskopie a 24 hod. pH metrie</i>	<i>129</i>
<i>Obrázok 34 Prevalencia GERD vo svete</i>	<i>130</i>

Obrázok 35 Komplexné vplyvy podielajúce sa na etiopatogenéze GERD.....	132
Obrázok 36 Antirefluxná bariéra v EGJ oblasti	133
Obrázok 37 Tri hlavné mechanizmy podielajúce sa na prekonaní antirefluxnej baréry pažeráku.	133
Obrázok 38 Manometrický záznam dolného zvierača s TLESR	134
Obrázok 39 Schematické znázornenie pažerákových a extrapažerákových syndrómov refluxovej choroby pažeráka	142
Obrázok 40 Schématický algoritmus vyšetrenia pri pacientoch s podozrením na GERD ..	144
Obrázok 41 Miera pozitivity endoskopického vyšetrenia (t.j. nálezu ezofagitídy) u pacientov vyšetrovaných na PPI a bez PPI.....	146
Obrázok 42 24 hod. pH metrické vyšetrenie	148
Obrázok 43 Záznam 24 hod. pH metrie s impedanciou na našom pracovisku	152
Obrázok 44 Potenciálne príčiny refraktérneho GERD.....	163
Obrázok 45 Diagnostický algoritmus pri vyšetrovaní pacienta s funkčnou pyrózou	164
Obrázok 46 Liečebné prístupy na podklade jednotlivých fenotypov GERD.....	167
Obrázok 47 Schematické znázornenie vzniku TLESR a možnosti ovplyvnenia pomocou farmaceutík.....	169
Obrázok 48 Schematický pohľad na patofyziológiu vzniku AEC.....	178
Obrázok 49 Schéma Pražskej klasifikácie Barrettovho pažeráka	180
Obrázok 50 Endoskopický obraz Barrettovho pažeráka	181
Obrázok 51 Laryngoskopický nález pseudosulcus vocalis a začervenania arytenoidov.....	196
Obrázok 52 Schéma katétra dvojkanálovej pH metrie s impedanciou	198
Obrázok 53 LPR epizóda na dvojkanálovej pH metrii s impedanciou.....	198
Obrázok 54 Navrhovaný algoritmus liečby gastroparézy refraktérnej na liečbu.....	217
Obrázok 55 Navrhovaný patofyziologický model vzniku funkčnej dyspepsie.....	229
Obrázok 56 Piktogramy znázorňujúce jednotlivé ťažkosti pri funkčnej dyspepsii	231
Obrázok 57 Algoritmus pre liečbu dyspepsie	235
Obrázok 58 Epizóda supragastrickej eruktácie počas monitoringu 24hod multikanálovej intraluminálnej impedancie s pH-metriou.	242
Obrázok 59 Patofyziologická schéma vzniku IBS.....	285
Obrázok 60 Bristolská škála stolice.	289
Obrázok 61 Diagnostický prístup k pacientovi s chronickou zápchou.....	308
Obrázok 62 Schéma diagnostického algoritmu funkčnej hnačky.	319
Obrázok 63 Mechanizmus distenzie u zdravej populácie a pacientov s FGID.....	324
Obrázok 64 HR anorektálna manometria pacienta s posttraumatickým poškodením chrbtice s parciálne zachovanou funkciou zvieračov.	330
Obrázok 65 3D HD anorektálna manometria: Obraz vôľového stláčania zvieračov.	335

<i>Tabuľka 2 Zjednodušená Chicagska klasifikácia porúch pažerákovej motility.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabuľka 3 Porovnanie typov anorektálnej manomerie</i>	<i>63</i>
<i>Tabuľka 4 Prehľad a porovnanie rôznych vyšetrovacích metód v diagnostike porúch defekácie</i>	<i>65</i>
<i>Tabuľka 5 Hlavné poruchy motility podľa Chicagskej klasifikácie</i>	<i>81</i>
<i>Tabuľka 6 Eckhart score sumarizujúce symptomatickú záťaž pacientov s achaláziou</i>	<i>83</i>
<i>Tabuľka 7 Manometrické charakteristiky achalázie</i>	<i>86</i>
<i>Tabuľka 8 diagnostické a terapeutické možnosti u funkčnej bolesti na hrudníku.....</i>	<i>109</i>
<i>Tabuľka 9 diagnostické a terapeutické možnosti u funkčnej pyrózy</i>	<i>112</i>
<i>Tabuľka 10 Vzťah medzi kyslým refluxom a pažerákovou hypersenzitivitou u jednotlivých fenotypov GERD.....</i>	<i>113</i>
<i>Tabuľka 11 diagnostické a terapeutické možnosti u hypersenzitivity na refluxát</i>	<i>115</i>
<i>Tabuľka 12 Látky znižujúce tlak v dolného pažerákového zvierača.....</i>	<i>136</i>
<i>Tabuľka 13 Faktory o ktorých sa predpokladá, že znižujú tlak v oblasti LES.....</i>	<i>136</i>
<i>Tabuľka 14 Endoskopická klasifikácia závažnosti erozívnej ezofagitídy</i>	<i>147</i>
<i>Tabuľka 15 Stručné indikácie pre ambulantnú 24hod pH-metriu a a 24 hod pH-metriu a impedanciou.</i>	<i>150</i>
<i>Tabuľka 16. Reflux symptom index a reflux finding score.....</i>	<i>195</i>
<i>Tabuľka 17. Najčastejšie príčiny vzniku gastroparézy.....</i>	<i>211</i>
<i>Tabuľka 18 Varovné príznaky v rámci diferenciálnej diagnostiky IBS</i>	<i>291</i>
<i>Tabuľka 19 Aktuálne farmakologické možnosti terapie IBS.</i>	<i>297</i>
<i>Tabuľka 20 Varovné príznaky v diferenciálnej diagnostike chronickej zápchy.....</i>	<i>306</i>
<i>Tabuľka 21 Rímske kritéria pre funkčnú zápchu a syndróm dráždivého čreva.</i>	<i>307</i>
<i>Tabuľka 22 Cleveland Clinic (Wexner) skóre fekálnej inkontinencie.....</i>	<i>334</i>
<i>Tabuľka 23 Diferenciálna diagnostika syndrómu funkčných anorektálnych bolestí.....</i>	<i>349</i>

Zoznam použitých skratiek a symbolov

5-ASA	5-aminosalicylic acid (kyselina 5-aminosalicylová)
5-HT	5-hydroxytryptofán
ANS	autonómny nervový systém
APC	argónplazma koagulácia
ARM	anorektálna manometria
ASIC	acid sensing ion channel
ATB	antibiotiká
BE	Barrettov pažerák
BGA	brain-gut axis (os mozog-črevo)
BMI	body Mass Index
BMI	body mass index
BRS	baroreflexná senzitivita
CagA	cytotoxin-associated gene A
CBT	kognitívna behaviorálna terapia
cca	cirka, približne, asi
CD	bráničné krúra (crural diaphragm)
CFV	rýchlosť kontrakcie (contractile front velocity)
CFV	rýchlosť kontrakcie (contractile front velocity)
CGRP	calcitonin gene-activating factor
CIPO	chronická intestinálna pseudoobštrukcia
CMV	bytomegalovírus
CNS	bentrálny nervový systém
CRP	C-reaktívny proteín
CT	počítačová tomografia
CT	počítačová tomografia
CVS	syndróm cyklického vracania
č.	číslo
DCI	distálny kontraktilný integrál
DES	distálny pažerákový spazmus (distal esophageal spasm)
DL	distálna latencia
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DTK	diastolický tlak krvi
EAC	adenokarcinóm púazeráka (z angl. esophageal adenocarcinoma)
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. evidence based medicine)
EBV	Ebstein-Barrovej vírus
ECS	endokanabinoidný systém (z angl. endocannabinoid system)
EGD	ezofagogastroduodenoskopia
EERD	erozívna forma gastroezofágovej refluxovej choroby (z angl. erosive gastroesophageal reflux disease)
EGJ	ezofagogastrická junkcia

EMG	elektromyografia
EMR	endoskopická mukozálna resekcia
ENS	enterický nervový systém
EoE	eozinofilná ezofagitída
EPS	syndróm epigastrickej bolesti
ESD	endoskopická submukózna disekcia
EUES	endosonografia
FD	funkčná dyspepsia
FGID	funkčné poruchy gastrointestinálneho systému (z angl. functional gastrointestinal disorders)
FODMAP	fermentable oligo-, di-, monosacharides and polyols
FOP	funkčné ochorenia pažeráka
FS	frekvencia srdca
GCSI	z angl. gastroparesis cardinal symptom experience
GERD	refluxová choroba pažeráka (z angl. gastroesophageal reflux disease)
GES	gastrická elektrická stimulácia
GIT	gastrointestinálny trakt
GLP1	glucagon like peptid 1
G-POEM	gastrická perorálna endoskopická myotómia
HEB	hematoencefalická bariéra
HGIEN	dysplázia s vysokým stupňom (z angl. high grade intraepithelial neoplasia)
HH	hiátová hernia
hod.	hodina
HPA	os hypothalamus–hypofýza– nadobličky (z angl. hypothalamo–pituitary–adrenal)
HRM	manometria s vysokým rozlíšením (z angl. high resolution manometry)
HSV	herpes simplex vírus
CHS	syndróm kanabinoidnej hyperemézy (z angl. cannabinoid hyperemesis syndrome)
IBD	nešpecifické črevné zápal (z angl. inflammatory bowel disease)
IBP	intrabolusový tlak (z angl. intrabolus pressure)
IBS	syndróm dráždivého čreva (z angl. irritable bowel syndrome)
ICC	intersticiálne Cajalove bunky
IDMMC	interdigestive migrating motor complex, interdigestívny migrujúci motorický komplex
IRP	integrovaná relaxačný tlak (z angl. integrated relaxation pressure)
JLF UK	Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského
LES	dolný pažerákový zvierač (z angl. lower esophageal sphincter)
LGIEN	dysplázia s nízkym stupňom (z angl. low grade intraepithelial neoplasia)

LPR	laryngofaryngeálny reflux
LSBE	Barrettov pažerák s dlhým segmentom (long segment Barrett's esophagus)
mg	miligram
min	minúta
MR	magnetická rezonancia
NERD	nerozívna forma gastroezofágovej refluxovej choroby (z angl. nonerosive gastroesophageal reflux disease)
NERD	neerozívna pažeráková refluxová choroba
NO	oxid dusnatý
NSAID	nesteroidné antiflogistiká
NTG	nitroglycerin
ORL	otorinolaryngológia
p.o.	per os, ústami, perorálny
PDS	syndróm postprandiálnych ťažkostí (z angl. postprandial distress syndrome)
PEG	perkutánna endoskopická gastrostómia
PIP	inverzný bod tlaku (pressure inversion point)
PNS	parasympatický nervový systém
POEM	perorálna endoskopická myotómia
PPI	inhibítor protónovej pumpy
RFS	reflux finding score
RSI	reflux symptom index
RTG	rádiologické vyšetrenie
SGB	supragastrická eruktácia (z angl. supragastric belching)
SHH	sklzná hiátová hernia
SIBO	syndróm bakteriálneho prerastania (z angl. small intestine bacterial overgrowth)
SLE	systémový lupus erythematosus
SNRI	inhibítory spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu
SNS	sympatický nervový systém
spol.	spolupracovník
SSRI	selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu
STK	systolický tlak krvi
syn.	synonymum
tbl.	tableta
TCA	tricyklické antidepresíva
THC	tetrahydrokanabinol
TK	tlak krvi
TLESR	transientné relaxácie dolného pažerákového zvierača (z angl. transient lower esophageal sphincter relaxations)
TRPV1	transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 vanilloid receptor 1)

tzv.	takzvaný
UES	horný pažerákový zvierač (upper esophageal sphincter)
UNM	Univerzitná nemocnica Martin
USA	United States of America (Spojené štáty americké)
USG	ultrasonografia
VIP	vazoaktívny intestinálny peptid
WMC	bezdrôtová motilitná kaspula (z angl. wireless motility capsule)

Predhovor

Predkladaná učebnica je venovaná základom klinickej neurogastroenterológie. Ide o časť gastroenterológie, ktorá sa dramaticky vyvíja, a to na poli patofyziológie, diagnostiky aj terapie. Poruchami a ochoreniami prezentovanými v učebných textoch trpí veľká časť populácie. Pacienti sa vyskytujú nielen v gastroenterologických, ale aj v internistických a chirurgických ambulanciách a je pravdepodobné, že lekári všetkých odborností s nimi prichádzajú do kontaktu. V jednotlivých častiach učebnice sú prezentované princípy neurogastroenterológie, konvenčné aj nové diagnostické modalities, ktoré sa používajú v praxi aj na Slovensku. Jednotlivé kapitoly sú členené podľa anatomických oddielov, a to na poruchy pažeráka, žalúdka, tenkého a hrubého čreva a poruchy anorektálnej oblasti. Autori učebných textov sa dlhoročne venujú tejto problematike z diagnostického, terapeutického hľadiska, ako aj z pohľadu výskumu.

Pedagogické dielo vzniklo na základe dopytu študentov v pregraduálnej príprave, ale aj postgraduálnych študentov v špecializačnej príprave v odbore gastroenterológia. Aktuálne poznatky v problematike totiž nie sú rozpracované v žiadnej inej slovenskej publikácii. Autori sa usilovali prispôbiť obsah a hĺbku okruhov práve potrebám študentov.

Veríme, že v predložené učebné texty využijú čitatelia nielen pregraduálneho štúdia vnútorného lekárstva, ale aj špecializačného štúdia v odboroch gastroenterológia a vnútorné choroby.

Kolektív autorov, december 2020.

Úvod

Neurogastroenterológia patrí medzi najdynamickejšie sa rozvíjajúce odvetvia gastroenterológie. Je to dôsledok dramatických pokrokov v poznaní fyziológie a patofyziológie senzorickej a motorickej funkcie tráviaceho traktu. Tento široký pojem zahŕňa nielen v ambulanciách „neoblíbené“ diagnózy funkčných ochorení tráviaceho traktu, ale značne sa prekrýva aj s inými častými aj menej častými ochoreniami, ako napr. pažeráková refluxová choroba, poruchy motility pažeráka, gastroparéza či poruchy anorektálnej oblasti.

Manažment týchto ochorení či porúch je komplikovaný vzhľadom na horšiu dostupnosť špecializovaných diagnostických metód, ktoré sú obvykle k dispozícii len v centrách a akousi stigmatizáciou pacientov vyplývajúcou z účasti centrálného nervového systému v genéze ťažkostí. Práve v tejto skupine ochorení platí, že k úspechu v manažmente pacienta vedie multiodborový prístup.

V učebných textoch sa extenzívne venujeme „banálnej“ pažerákovej refluxovej chorobe, ktorá v podobe refraktérnej na PPI predstavuje zložitý diagnosticko-terapeutický problém, najmä z dôvodu prelínania sa s funkčnými ochoreniami pažeráka. Značnú pozornosť sme venovali tzv. funkčným ochoreniam tráviaceho traktu. Hoci pojem naznačuje „narušenú funkciu“ orgánov tráviaceho traktu, sú dôsledkom narušenej zložitej interakcie medzi tráviacim traktom a centrálnym nervovým systémom.

V rámci neurogastroenterológie došlo k významným pokrokom v hodnotení porúch motility tráviaceho traktu, a to najmä v dobre dostupných častiach GITu. V učebných textoch sa obsiahlo venujeme poruchám motility pažeráka aj anorektálnej oblasti. Ich správnu motorickú funkciu docení čitateľ a pacient spravidla až v prípade, keď pocíti dôsledky ich poruchy.

Všeobecná charakteristika funkcie GIT a mechanizmy regulácie

Úvod

Činnosť GIT je regulovaná hlavne na úrovni nervovej a hormonálnej. Nervová regulácia spočíva v kombinácii vplyvu autonómneho nervového systému a enterického nervového systému, ktorý predstavuje unikátny mechanizmus bezvôľovej regulácie činnosti tráviacej trubice. Nervová regulácia má zároveň vplyv na humorálnu reguláciu, ktorá svojím endokrinným a parakrinným účinkom funguje v súlade s ANS a ENS.

Špecifická funkcia GIT spočíva v usporiadaní a vzájomnom prepojení hladkého svalstva. Stena tráviacej trubice sa okrem iného skladá z cirkulárnej a longitudinálnej svaloviny (a lamina muscularis mucosae). Jednotlivé vlákna sú dlhé 200-500 μm a hrubé približne 10-20 μm . Ďalej sa spájajú do zväzkov obsahujúcich okolo 1000 týchto vlákien usporiadaných paralelne. Medzi sebou sú v rámci jedného zväzku pospájané spoločnými časťami membrán (gap junctions), vďaka ktorým môže dochádzať k ľahšej výmene iónov medzi bunkami a tým pádom k rýchlejšej depolarizácii membrán, ktorá sa ľahko šíri z jedného vlákna na druhé. Zväzky sú od seba oddelené väzivom, na niekoľkých miestach sú však spojené a vytvárajú tak funkčné syncítium. Takéto spojenie je vytvorené aj medzi jednotlivými svalovými vrstvami, resp. cirkulárnou a longitudinálnou svalovinou.

Na rozdiel od iných excitabilných orgánov, hladká svalovina tráviaceho traktu má nestabilný pokojový membránový potenciál, ktorý kolíše od -50 do -60 mV. Vytvára tak tzv. pomalé vlny, ktorých amplitúda je 5-15 mV. Je to hodnota, ktorá nestačí na vznik membránového akčného potenciálu. Frekvencia týchto pomalých vln sa líši v jednotlivých orgánoch, najnižšia je v žalúdku - približne 3 za minútu, najvyššia v pažeráku - približne 12 za minútu. Tento bazálny elektrický rytmus je ovplyvňovaný špecifickými hormónmi ako aj ANS: parasympatikus zvyšuje vzrušivosť na membráne, sympatikus naopak utlmuje.

V prípade, že depolarizácia membrány hladkej svaloviny v stene tráviacej trubice presiahne hodnotu -40 mV, dochádza k tvorbe akčného potenciálu v typickom obraze salvy hrotových akčných potenciálov. Čím väčšia bola amplitúda pokojových vln, tým

väčšia je frekvencia hrotových potenciálov, obvykle medzi 1 až 10 za sekundu. Za depolarizáciu membrán je zodpovedný influx (vtok) Ca^{2+} do bunky, cez vápnikovo-sodíkové kanály. Katióny sodíka pri depolarizácii syncítia hladkej svaloviny tráviaceho traktu zohrávajú len minimálnu úlohu.

Presná príčina pomalých vln nie je úplne objasnená, avšak z doterajších výskumov vyplýva, že by mohlo ísť o komplexnú interakciu medzi bunkami hladkej svaloviny a špecializovanými, tzv. Cajalovými bunkami interstícia (ICC). Cajalove bunky sú považované za elektrický pacemaker hladkej svaloviny. Ich charakteristickými morfológickými črtami sú prítomnosť množstva mitochondrií, intermediárnych filament, mierne vyvinutý Golgiho aparát, málo ribozómov a veľmi úzky kontakt s nervovými rozvetveniami a bunkami hladkej svaloviny.

V gastrointestinálnom trakte sa nachádzajú minimálne dve rozdielne populácie Cajalových buniek líšiac sa svojím umiestnením. Niektoré ICC sa nachádzajú v blízkosti okraja svalových vrstiev alebo ležia priamo medzi svalovými zväzkami v blízkosti enterických neurónov. Hustota ich umiestnenia sa líši v rámci tráviaceho traktu s relatívne hustejšou sieťou ICC v tenkom čreve oproti hrubému črevu a fundu žalúdka. V pažeráku a funde žalúdka sa ICC spájajú so zakončeniami nervus vagus. Existujú početné dôkazy o existencii ICC alebo ICC podobných buniek aj v iných orgánových sústavách ako sú napríklad proximálna časť močového traktu, uretra, myometrium, placenta, serózne žľazy jazyka, myokard alebo časti krvných a lymfatických ciev.

ICC sú spojené medzi sebou a bunkami hladkej svaloviny prostredníctvom tesných gap junctions. Dochádza u nich k periodickej zmene membránového potenciálu v dôsledku pravidelného otvárania špecifických iónových kanálov. Sú to konkrétne neselektívne kalciové kanály, kalcium-aktivované chloridové kanály a sodíkové kanály. Tým sú vytvárané vnútorné (pacemakerové) prúdy a môžu tak generovať elektrickú aktivitu. Frekvencia týchto pacemakerových prúdov sa vytvára simultánne po obvode tráviacej trubice a propaguje sa aborálnym smerom a zároveň týmto smerom klesá aj ich frekvencia.

Z údajov získaných na prevažne animálnych modeloch sa charakter Cajalových buniek dá zhrnúť do niekoľkých bodov: 1. ICC pôsobia ako pacemarkery a aktívne propagujú pomalé elektrické vlny v hladkej svalovine tráviaceho traktu. 2. ICC do výraznej miery

mediujú inhibičné aj excitačné procesy motorických neurotransmisíí. 3. ICC zároveň pôsobia ako non-neurónové receptory napätia (stretch receptory), čím ovplyvňujú excitabilitu hladkej svaloviny a propagáciu pomalých elektrických vĺn. 4. ICC sú v tesnom kontakte s intramuskulárnymi zakončeniami vágových aferentov, čo môže mať vplyv na aferentnú signalizáciu v tráviacom trakte.

Cajalove bunky teda spolu s enterickým nervovým systémom predstavujú dôležitý regulačný faktor gastrointestinálnej motility. Do veľkej miery sú zároveň ovplyvnené zápalom, oxidačným stresom a ich funkcia a prežívanie významne závisí od rôznych rastových faktorov. Na povrchu ICC bolo dokázaných množstvo receptorov pre serotonin, bombesín, cholecystokinín A, proteín kinázu A a C, neurokinín, VIP, somatostatín a muskarínové receptory M2 a M3.

Abnormálny vývin ICC, alebo strata týchto buniek pravdepodobne predstavuje jeden z faktorov vzniku motilitných porúch tráviaceho traktu ako sú achalázia, chronická idiopatická pseudoobštrukcia, anorektálne malformácie, funkčná dyspepsia či prejavy diabetickej gastroparézy.

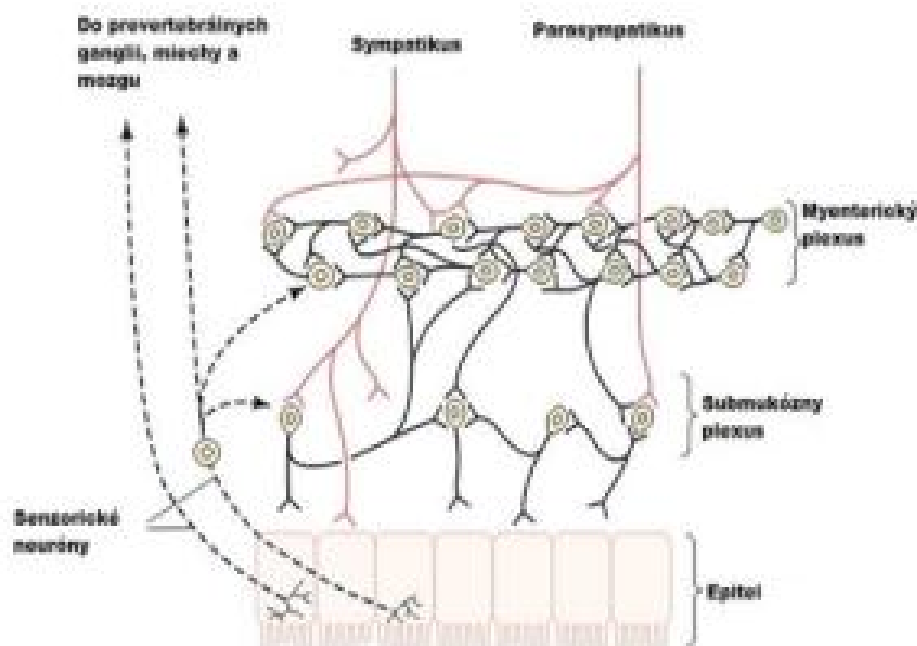
Enterický nervový systém

Tráviaci trakt obsahuje vlastný nervový systém, ktorý samostatne alebo v spolupráci s ANS ovplyvňuje jeho motorické prejavy a sekrečnú činnosť. Experimenty s denervovanými črevom poukázali na vysokú autonómiu enterického nervového systému. Enterický nervový systém je všeobecne považovaný za „mozog v tráviacom systéme“ a jeho správna funkcia je absolútne esenciálna pre normálne fungovanie GIT. Inervácia ENS začína v stene pažeráka a neprerušene pokračuje až po anus, tvoriac sieť približne 100 miliónov neurónov, niektoré zdroje uvádzajú 400-600 miliónov. Tieto je možné rozdeliť do 18 funkčných tried. Mikroštruktúra ganglií enterického nervového systému je viac podobná gangliám centrálnemu nervovému systému ako tým na periférii. O esencionalite a výnimočnom postavení ENS svedčí aj fakt, že všetky živé organizmy, ktoré majú neuróny majú enterický nervový systém, ale nie u všetkých sa nachádza CNS.

Makroskopicky enterický nervový systém tvoria 2 cirkulárne a paralelne prebiehajúce plexy. Myenterický (Auerbachov) plexus a submukózný (Meissnerov) plexus. Prepojenie medzi plexami ENS a ANS je znázornené na obrázku nižšie. Myenterický plexus obsahuje excitačné aj inhibičné axóny. Má priamy vplyv na motilitu tenkej svaloviny.

Submukózný plexus riadi sekrečnú a absorpčnú činnosť ako aj lokálne kontrakcie submukózne svaloviny. V súčasnosti poznáme niekoľko mediátorov prenosu vzruchu na synapsiách ENS (acetylcholín, noradrenalín, adenosín trifosfát, serotonín, dopamín, cholecystokinín, substancia P, VIP, somatostatín, leu-enkefalin a met-enkefalin), z nich niektoré (ako napríklad acetylcholín a substancia P) sa uvoľňujú na excitačných motoneurónoch a iné na inhibičných (noradrenalín, VIP). Nervové vlákna a terminálne zakončenia enterického nervového systému prenikajú stenou tráviacej trubice v celom rozsahu.

Výstupy z ENS teda určujú aktuálne správanie svaloviny gastrointestinálneho traktu, sekrečných žliaz a krvných ciev. Integrácia výstupov do svaloviny a sekrečných žliaz je reflektovaná v koordinovaných vzoroch motility a sekrécie, rozoznatelných v jasne definovaných stavoch trávenia.



Obrázok 1 Enterický nervový systém
upravené podľa <http://images.slideplayer.com>

Interneuróny ENS sú synapticky prepojené do neurálnej siete, ktorá spracováva informácie o aktuálnom stave tráviaceho traktu a obsahuje zároveň tzv. knižnicu programov pre rozličné vzory odpovede GIT, čím kontroluje aktivitu motorických neurónov gastrointerstinálneho systému. Napríklad knižnica ENS nachádzajúceho sa v tenkom čreve obsahuje najmenej 5 rozličných programov pre špecifické motilitné

vzory: 1. medzi digestívne štádium, 2. postprandiálne štádium, 3. aborálna silová propulzia, 4. emetická orálna silová propulzia, 5. fyziologický ileus. Dôležitým určujúcim faktorom pre vykonávanie motilitných programov ENS je interakcia s ICC.

Eferentná inervácia

Parasympatikový nervový systém

Väčšina nervových vlákien eferentných neurónov je vedená v nervus vagus. Metódami retrográdneho značenia bolo preukazané, že zakončenia nervus vagus tvoria najhustejšiu sieť v žalúdku s postupným poklesom kaudálnym smerom k tenkému črevu a colon. Okrem toho inerváciu tráviaceho traktu zabezpečuje aj sakrálny plexus z 2.-4. sakrálneho segmentu miechy. Postgangliové vlákna vytvárajú synapsie s myenterickým aj submukóznym plexom. Z toho dôvodu ovplyvňujú väčšinu funkcií gastrointestinálneho systému, čiže motilitu aj sekréciu. Zároveň je funkcia parasympatiku, prevažne nervus vagus, dôležitá pre správnu imunitnú funkciu tráviaceho traktu, resp. udržiavanie imunitnej homeostázy organizmu. Túto funkciu zabezpečuje v koordinácii s enterickým a sympatikovým nervovým systémom.

Sympatikový nervový systém

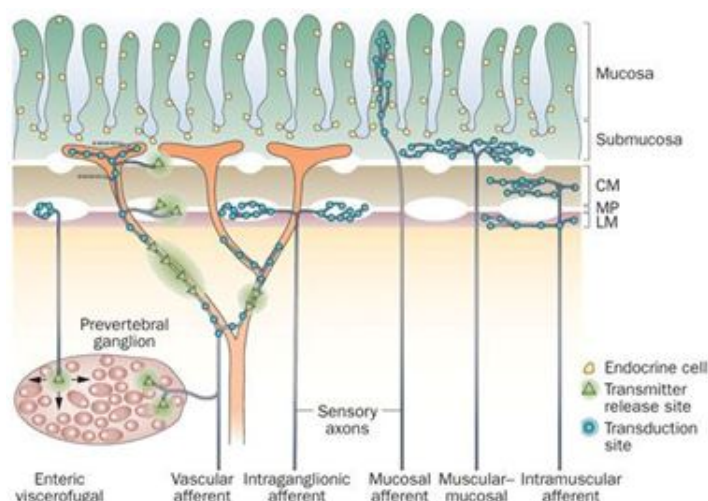
Efektorové vlákna pochádzajú zo segmentálnych častí T5-L2 miechy. Väčšina axónov prechádza cez paravertebrálne gangliá a potom vstupuje do celiakálnych a mezenterických prevertebrálnych ganglií. Kvantitatívne rozdelenie sympatikových vlákien v efektorových orgánoch je približne rovnaké v celom rozsahu gastrointestinálneho traktu, na rozdiel od parasympatika, ktorý najhustejšie inervuje proximálnu a distálnu časť tráviacej trubice. Jeho inhibičný efekt je na jednej strane sprostredkovaný priamo účinkom na hladkú svalovinu trubice a na druhej prostredníctvom uvoľňovaného noradrenalínu na enterický nervový systém.

Sympatikové gangliá tiež zohrávajú dôležitú úlohu ako súčasť reflexných oblúkov v tráviacom trakte. Ďalej sú sympatikové eferentné vlákna v tráviacom trakte zodpovedné za kontrakciu arteriol v črevnej stene a aktivujú hladkú svalovinu sfinkterov cez alpha adregerdné mechanizmy. Efekt sympatikových eferentných dráh sa uplatňuje tiež v imunitných a protizápalových procesoch tráviaceho traktu.

Aferentná inervácia

Kruciálnu úlohu v aferentnej intervácii gastrointestinálneho traktu zohráva nervus vagus. Ďalej je senzorická inervácia sprostredkovaná neurónmi s telami v ENS a dorzálnych rohoch miechy. Približne 3-7 % senzorickej intervácie z tráviaceho traktu je do CNS vedená neurónmi s telami v zadných rohoch miechy, prevažná väčšina senzorických neuronálnych dráh je však sprostredkovaná nervus vagus. Dôležitým faktorom v prenose informácie je sieť interneurónov v mieche, ktoré regulujú aktivitu enterických motoneurónov. Stimulácia senzorických nervových zakončení je zapríčinená iritáciou mukózy, distenziou lúmenu tráviacej trubice, alebo prítomnosťou špecifických chemických látok. Enteroendokrinné bunky mukózy a imunitné bunky v stene tráviaceho traktu majú dôležitú úlohu v iniciácii a modulácii senzorických vnemov. Na vytvorení a modulácii vnemov z GIT sa tiež podieľa aj mikrobióm.

Zakončenia senzorických vlákien nervus vagus detekujú pôsobenie širokej škály hormónov GIT a zároveň reagujú aj na distenziu. Na základe štúdií s retrográdnym značením je známe, že v tráviacom trakte sa nachádza niekoľko typov zakončení nervus vagus. Zakončenia v žalúdku sa nachádzajú intramuskulárne alebo vo forme intraganglionálnych laminárnych zakončení (IGLEs). V čreve sa nachádzajú vágové aferentné zakončenia vo forme IGLE v blízkosti intestinálnych krýpt alebo ako voľné zakončenia v lamina propria intestinálnych klkov. IGLE v žalúdku sú v tesnom kontakte s gangliami ENS nachádzajúcimi sa medzi vrstvami svaloviny a keďže sa nachádzajú v oblasti pôsobenia mechanosenzorov, predpokladá sa ich senzorická reakcia na distenziu.



Obrázok 2 Schematické rozloženie rôznych typov aferentných vlákien v stene tráviacej trubice (upravené podľa Brookes et al., 2013).

Vzhľadom na to, že vágové zakončenia v gastrointestinálnom trakte nie sú v priamom kontakte s lúmen tráviacej trubice a teda nedochádza k ich priamemu kontaktu s prijímanými nutričnými elementami, táto interakcia je sprostredkovaná širokou škálou endokrinne a parakrinne pôsobiacich hormónov. Prijaté nutričné faktory aktivujú enteroendokrinné bunky nachádzajúce sa v črevnom epiteli, ktoré následne uvoľňujú hormóny a bioaktívne pôsobiace molekuly ako serotonín, GLP1 (glucagon like peptide 1), cholecystokinín, apolipoproteín, peptid YY a ďalšie.

Viscerálne senzorické neuróny aktivujú najmenej 3 ascendentné centrálné nervové dráhy, ktoré ďalej prenášajú informácie cez dráhy v thalame do mozgovej kôry. Tam sú ďalej integrované a reprezentované v insule, cingulárnom gyre a somatosenzorických oblastiach kortexu. CNS však nie je len pasívny prijímateľ senzorických vnemov. Senzorické vnemy sú v zadných rohoch miechy podrobené komplexnej modulácii.

Každá konkrétna oblasť gastrointestinálneho systému je duálne senzoricky inervovaná. Pažerák, žalúdok, tenké črevo a proximálna časť hrubého čreva sú senzoricky inervované z neurónov, ktorých telá sa nachádzajú v nodózných a jugulárnych gangliách nervus vagus. Tieto oblasti sú tiež inervované torakolumbálnymi spinálnymi aferentnými neurónmi, ktorých axóny prebiehajú v splanchnických nervoch. Distálna časť hrubého čreva a rektum sú duálne inervované torakolumbálnymi a lumbosakrálnymi spinálnymi aferentami. Torakolumbálne spinálne aferenty sú vedené paralelne (a často v rovnakých nervových zväzkoch) ako sympatické eferenty tráviaceho traktu.

Vágové a sakrálné spinálne aferenty majú paralelné vedenie s parasymptatikovými eferentami. Toto usporiadanie má funkčnú relevanciu. Vágové aferenty končia vo väčšine prípadov v nucleus tractus solitarii mozgového kmeňa, kde vytvárajú monosynaptické a polysynaptické kontakty s parasymptatikovými vagálnymi eferentami (nachádzajú sa v dorzálnom motorickom jadre nervus vagus) ktoré inervujú horné etáže tráviaceho traktu. Tieto synapsy sú väčšinou glutamerného charakteru.

Sympatikové pregangliové neuróny prijímajú málo monosynaptických vstupov zo spinálnych aferentov, ale majú potentné polysynaptické vstupy zo zadných rohov.

Niektoré spinálne aferenty tiež vytvárajú kolaterály, ktoré sú priamo synapticky spojené so sympatikovými postgangliovými neurónmi v prevertebrálnych gangliách. Podobne pelvické a/alebo sakrálné aferentné vlákna sú vedené paralelne so sakrálnymi parasymptatikovými vláknami a sú synapticky spojené v mieche.

Primárne aferentné neuróny je tiež možné rozdeliť na 5 resp. 6 skupín na základe ich morfológických charakteristík a funkcie.

Enterické viscerofugálne primárne aferenty majú telá v myenterických gangliách a vysielajú axóny z tráviaceho traktu do prevertebrálnych ganglií. Viscerofugálne aferentné neuróny sú aktivované prevažne priamo mechanicky, ale čiastočne môžu byť aktivované aj zmenami v enterálnej cirkulácii.

Intraganglionálne laminárne aferenty sú charakterizované ako nízkoprahové napät'ovo-senzitívne mechanoreceptory, ktoré sú silne aktivované distenziou aj kontrakciou.

Aferenty v mukóze vágového aj spinálneho typu niesú priamo aktivované kontrakciou tráviaceho traktu ale môžu byť aktivované aj miernou kompresiou mukózy a hlavne mediátormi uvoľňovanými z početnej populácie enteroendokrinných buniek nachádzajúcich sa v mukóze. Medzie tieto patria napríklad CCK, GLP1, apoliprotein A-IV, enterostatin, peptid YY alebo serotonín. Ďalej sú ovplyvňované zmenou pH, či osmotickými pomermi.

Niektoré aferenty môžu vytvárať tzv. *muskulárno-mukózne zakončenia*, ktoré reagujú na distenziu aj mukozálnu iritáciu. Takéto zakončenia nervus vagus boli popísané v gastro-ezofágovom regióne fretiek a spinálneho pôvodu III v pelvicko-sakrálnych dráhach myší.

Prevažne vágového charakteru sú *intramuskulárne aferenty*, ktoré boli popísané v proximálnych častiach tráviaceho traktu, kde sa nachádzajú v tesnom kontakte s Cajalovými bunkami, ale ich prítomnosť bola tiež dokázaná v hrubom čreve. Okrem ich charakteru vysoko prahových mechanoreceptorov, boli v pažeráku popísané aj zakončenia nervus vagus, v ktorých dochádza k expresii kapsaicín senzitívnych TRPV1 receptorov, ktoré sú všeobecne považované za nociceptor.

Spinálne vaskulárne aferenty inervujúce tráviaci trakt pochádzajú z DRG (dorsal root ganglia) miechy. Väčšina vlákien je vedená z thorakolumbálnych a lumbosakrálnych segmentov, okrem nervov inervujúcich hornú časť pažeráka, ktoré pochádzajú z cervikálnych segmentov miechy. Tieto zakončenia sú asociované s vetvami mezenterickej cirkulácie a reagujú na distenziu tráviacej trubice a ťah mezentéria s relatívne nízkou senzitivitou. Rovnako sa nachádzajú aj v iných vnútorných orgánoch ako slezina, ovária, močový mechúr či pankreas. Okrem mechanických podnetov reagujú aj na ischemiu, hypoxiu alebo účinok kapsaicínu. Sú preto tiež považované za nociceptory. Na svojich zakončeniach exprimujú receptory pre ATP, bradykinín, glutamát, prostaglandín, histamín a serotonín.

Zároveň s vyššie popísanými existujú v tráviacom trakte aj zakončenia aferetnej inervácie, ktoré sú za bežných podmienok inaktivované, pričom ich aktivácia je spôsobená až zápalom alebo priamym poškodením. Tento mechanizmus môže byť jedným z možných spolupôsobiacich faktorov pri rozvoji allodýnie, resp. hyperalgie. Takisto môže zohrávať určitú úlohu v periférnej senzitivizácii, čo je jeden z dôležitých faktorov vzniku a perzistencie funkčných ochorení tráviaceho traktu.

Anatomická cesta	Typ primárneho aferentu					
	Enterické viscerofugálne	Vaskulárne	IGLE	Mukozálne	Muskulo- mukozálne	Intramuskulárne
Vagálna	+	0	+++	+++	+++	+++
Thoracolumbárna	+++	+++	0	+	0	0
Lumbosakrálna	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Tabuľka 1 Rozdelenie aferentnej inervácie GIT podľa typu a umiestnenia terminálov0 neprítomnosť daného aferentu v anatomickej ceste, + mierna prítomnosť aferentu v anatomickej ceste, +++ vysoká prítomnosť aferentu v anatomickej ceste. IGLE (intraganglionárne laminárne zakončenia). Vágové neuróny pochádzajú z nodózných a jugulárnych ganglií. Torakolumbálne a lumbosakrálné neuróny majú telá v zadných rohoch miechy (podľa Brookes et al., 2013).

Reflexy gastrointestinálneho systému

Pre kontrolu funkcií gastrointestinálneho systému sú dôležité 3 typy reflexov:

Reflexy, ktoré sú kompletne zabezpečované enterickým nervovým systémom

Zabezpečujú najbežnejšiu činnosť GIT ako sekrécia, peristaltika, zmiešavacie kontrakcie alebo majú lokálnu inhibičnú funkciu.

Reflexy sprostredkované sympatickým nervovým systémom

- *gastrokolický* – aferenciácia z oblasti žalúdka má efektorový efekt spočívajúci v evakuácii kolonu
- *enterogastrický* – aferenciácia z tenkého a hrubého čreva má efektorový efekt spočívajúci v inhibícii žalúdočnej motility a sekrécie
- *kolonoileálny* – aferenciácia z kolon má efektorový efekt spočívajúci v inhibícii evakuácie obsahu ilea

Reflexy, ktorými senzorická informácia pokračuje do miechy alebo mozgového kmeňa a následne naspäť do tráviaceho traktu

Patria sem reflexy:

- Vedúce vzruchy zo žalúdka alebo duodena do mozgového kmeňa a naspäť prostredníctvom nervus vagus. Zabezpečujú žalúdočnú motilitu a sekrečnú aktivitu
- Vedúce bolestivé podnety, na základe ktorých dochádza k inhibícii motility GIT
- Defekačné reflexy

Humorálna regulácia

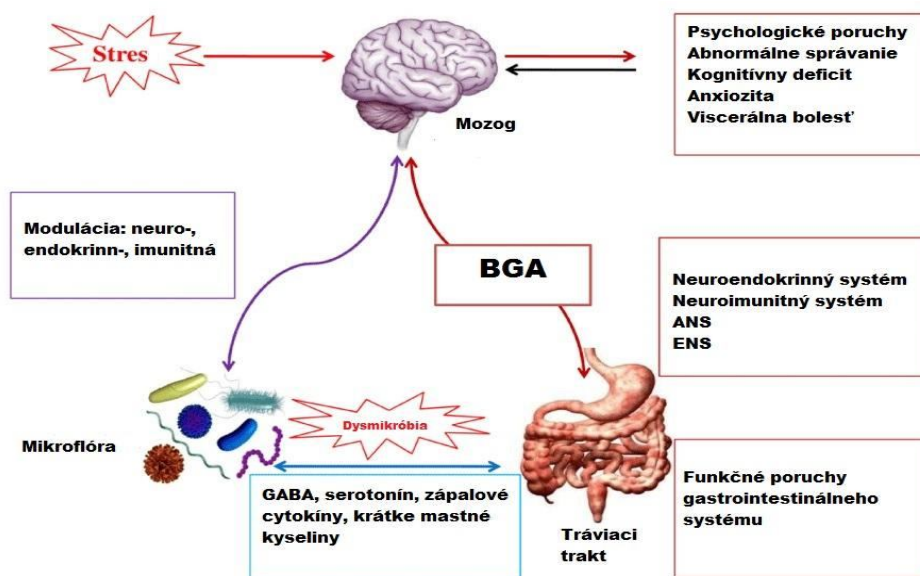
Pre endokrinný systém tráviaceho traktu je charakteristické, že jeho jednotlivé bunky netvoria kompaktné útvary, ale sú rozmiestnené difúzne v určitých častiach tráviaceho traktu a pankreasu. Tvoria tzv. regulačné peptidy, ktoré majú krátky biologický polčas a ich koncentrácia v krvi je približne 1000-násobne nižšia ako pri produktoch ostatných endokrinných žliaz. Ich mechanizmus účinku je *endokrinný*, *parakrinný* alebo pôsobia ako *neurotransmitery*. Prostredníctvom regulačných peptidov je ovplyvnená sekrécia tráviacich žliaz, motilita žalúdka, čriev, žlčníka a žlčových ciest. Tiež sa uplatňujú pri premene živín. Medzi najdôležitejšie regulačné peptidy tráviaceho systému patria:

somatostatín, glukagón, pankreatický polypeptid, gastrín, cholecystokinín, sekretín, motilín, neurotenzín, enteroglukagón a peptid YY. Z hľadiska motility tráviaceho traktu sú tiež dôležité amylin a GLP-2 (glukagónu podobný peptid).

Os mozog-tráviaci systém

Za ostatnú dekádu sa do popredia vedeckého záujmu v oblasti funkčných porúch gastrointestinálneho systému dostáva model tzv. brain-gut axis (BGA) (os mozog-črevo). Tento dvojcestný informačný systém zahŕňa centrálnu nervovú sústavu (mozog a miecha), autonómny nervový systém, enterický nervový systém a os hypotalamus-hypofýza-nadoblička. Základnou premisou je ovplyvnenie CNS prostredníctvom črevnej mikrobióty a opačne, modulačný vplyv vyšších nervových štruktúr na činnosť gastrointestinálneho systému. Postupne pribúdajú dôkazy o širokom a komplexnom vplyve črevnej mikrobióty na zdravotný stav organizmu. Existujú indície opisujúce vzťah medzi mikrobiómom a parkinsonovou chorobou, autistickými poruchami, roztrúsenou sklerózou, či chronickou bolesťou. Dvojcestný informačný „mozog-črevo systém“ a jeho úloha v prognóze ochorenia bol popísaný u pacientov s nešpecifickými črevnými zápalmi.

Úloha BGA teda spočíva v monitoringu a integrácii funkcií gastrointestinálneho systému a rovnako v spojení emočných a kognitívnych centier v mozgu s periférnymi funkciami tráviaceho traktu ako je imunitná aktivácia, intestinálna permeabilita, enterické reflexy a entero-endokrinná signalizácia.



Obrázok 3 Schéma vzťahu mozog-tráviaci trakt (upravené podľa jscimedcentral.com)

Regulácia črevnej mikroflóry prostredníctvom CNS

Modulácia gastrointestinálneho systému prostredníctvom CNS prebieha za pomoci HPA a ANS. Ovplyvnenie črevnej mikroflóry môže byť priame (cez signalizáciu hostiteľ-črevná mikroflóra), alebo nepriame (cez ovplyvnenie črevného prostredia). ANS zohráva dôležitú úlohu v modulácii funkcií tráviaceho traktu prostredníctvom účinku na motilitu, sekréciu kyselín, bikarbonátov a hlienu, funkcie epitelu, črevnú permeabilitu a imunitnú odpoveď mukózy. Množstvo a charakter hlienu, teda prostredie v ktorom prežívajú črevné baktérie, má zásadný vplyv na ich počet, druh a funkciu. V súčasnej dobe existuje množstvo dôkazov o vplyve stresu na črevnú mikroflóru. Dochádza k tomu zmenou permeability črevnej steny a/alebo ovplyvnením tvorby a funkcie črevného hlienu za pomoci descendných nervových dráh a signálnych molekúl.

Regulácia „bottom up“

Bolo preukázané, že molekuly slúžiace na komunikáciu medzi baktériami (vrátane rôznych metabolitov a homológov neurotransmiterov) sú rozpoznávané aj hostiteľským organizmom a môžu mať vplyv na enteroendokrinné bunky, imunitné bunky a nervové zakončenia v tráviacom trakte. Metabolity produkované črevnou mikroflórou (krátke mastné kyseliny, GABA, tryptofán, serotonin a katecholamíny), metabolity žlčových kyselín, neurotransmitery a cytokíny uvoľňované v dôsledku imunitnej reakcie sa môžu

viazať prostredníctvom špecifických receptorov na lokálne bunky v tráviacom trakte, alebo prostredníctvom aferentnej inervácie a endokrinných mechanizmov môžu prenášať signály do CNS. Správne zloženie mikrobióty tráviaceho traktu je tiež dôležité pre normálnu funkciu hematoencefalickej bariéry v zmysle ovplyvnenia jej permeability. Črevný mikrobióm teda komunikuje s centrálnou nervovou sústavou skrz minimálne 3 paralelné a interagujúce kanály zahŕňajúce nervové, endokrinné a imunitné signalizačné mechanizmy.

Motilitné prejavy GIT

Migrujúci motorický komplex

Predstavuje základný motilitný prejav tráviaceho traktu. Prejavuje sa charakteristickým cyklickým, rekurentným motorickým vzorom objavujúcim sa predovšetkým v žalúdku a tenkom čreve počas hladovania a príjmom potravy je jeho činnosť spravidla ukončená. Má 4 fázy.

- Fáza I: Pokojová fáza, bez kontrakcií
- Fáza II: Charakterizovaná nesúrodými náhodnými kontrakciami
- Fáza III: Začína náhle, trvá len niekoľko minút a prejavuje sa kontrakčnou aktivitou s maximálnymi amplitúdami s náhlým ukončením
- Fáza IV: Postupný pokles motorickej aktivity

Celkový čas presunu migrujúceho komplexu zo žalúdka po terminálne ileum je približne 1.5-2 hodiny. Distenzia žalúdka (napríklad príjmom potravy) ukončuje aktivitu MMC v žalúdku a proximálnom tenkom čreve, prítomnosť tekutín a živín v tenkom čreve ukončuje jeho aktivitu v celom rozsahu od duodena po terminálne ileum. Regulácia migrujúceho motorického komplexu je komplexná a zabezpečovaná humorálnymi mechanizmami spoločne s aktiváciou parasympatika a enterického nervového systému. Rozdielne časti tráviaceho traktu môžu byť ovplyvnené rozdielnymi kontrolnými mechanizmami. Napríklad, významnú regulačnú úlohu v kontrakciách fázy III so vznikom v žalúdku zohrávajú ghrelin, motilín a nervus vagus. V duodene je táto fáza pod kontrolou serotonínu a somatostatínu. Tento fakt má svoj význam v pátraní po vhodných formách terapie rôznych motilitných a funkčných ochorení tráviaceho traktu (napríklad IBS, funkčná dyspepsia, SIBO).

Špecifické motilitné prejavy pre rôzne etáže tráviaceho traktu

Pre rôzne etáže tráviacej trubice sú charakteristické typické kontrakcie svaloviny, ktorých účelom je mechanické spracovanie potravy pre jej lepšie využitie a ďalší posun aborálnym smerom, ukončený defekáciou.

V princípe sa jedná o kombináciu peristaltických a zmiešavacích pohybov. Pre žalúdok špecifické pohyby svaloviny sú: *žalúdočná peristola* (pril'ahnutie potravy po naplnení lúmen žalúdka bez peristaltiky), *retropulzia* (v prípade ak peristaltický prstenec v oblasti antra nie je ešte schopný pretlačiť chýmus cez antrum, potrava sa vracia naspäť do antra????, kde je ďalej premiešavaná), *hladové kontrakcie* (výrazné peristaltické kontrakcie nízkej frekvencie, ktoré po dobu niekoľkých minút spôsobujú tetanickú kontrakciu steny žalúdka). Objavujú sa pri hladovaní dlhšom ako 12 hodín, hlavne u mladých ľudí. Pre tenké črevo sú charakteristické: *segmentálne pohyby* (malé úseky relaxovanej časti naplné chýmom prerušované kontrakčnými prstencami majú za účel zmiešavať potravu), *kývavé pohyby* (pri ktorých dochádza v krátkych úsekoch k striedaniu relaxácie a kontrakcie a posunu potravy orálnym aj aborálnym smerom) a *samotné peristaltické pohyby*, ktorých účelom je posun chýmu smerom k hrubému črevu. Pre hrubé črevo sú charakteristické okrem *peristaltických pohybov* aj tvorba *haustrácii*, ktoré sú ekvivalentom segmentálnych pohybov tenkého čreva.

Peristaltické pohyby

Predstavujú propulzný mechanizmus tráviacej trubice, vďaka ktorému je chýmus posúvaný aborálnym smerom ku konečníku. Tu je po vyvolaní defekčného reflexu z tela vypudený. Najzákladnejším podnetom pre vznik peristaltiky je distenzia steny tráviacej trubice. Toto rozťahnutie stimuluje enterický nervový systém (myenterický plexus) a v oblasti 2-3 cm orálne nad ním sa vytvára kontrakčný prstenec, ktorý sa posúva kaudálne. Týmto spôsobom sa obsah čreva posunie o približne 5-10 cm, rýchlosťou niekoľko cm za sekundu. Je to reflexná činnosť, sprostredkovaná tzv. myenterickým reflexom, avšak ovplyvniteľná činnosťou autonómneho nervového systému.

Vo všeobecnosti, smer peristaltiky môže byť aborálny aj orálny. Pravdepodobný dôvod výlučne aborálneho smeru šírenia peristaltickej vlny je polarizácia myenterického plexu smerom k anu.

Zmiešavacie pohyby

Slúžia na premiešavanie potravy. Sú to lokálne pohyby svalstva črevnej steny, objavujúce sa každých niekoľko centimetrov tráviacej trubice v trvaní od 5 do 30 sekúnd. Ako už bolo spomenuté vyššie, v tenkom čreve majú podobu segmentačných pohybov, v hrubom tvoria haustrácie.

Bibliografia

- 1 (Bud) Craig, A. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology* **13**, 500-505, doi:10.1016/S0959-4388(03)00090-4 (2003).
- 2 Aguilera, M., Vergara, P. & Martínez, V. Stress and antibiotics alter luminal and wall-adhered microbiota and enhance the local expression of visceral sensory-related systems in mice. *Neurogastroenterology & Motility* **25**, e515-e529, doi:10.1111/nmo.12154 (2013).
- 3 Akbar, A. *et al.* Increased capsaicin receptor TRPV1 expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *gut.bmj.com*.
- 4 Akiba, Y. & Kaunitz, J. D. Luminal chemosensing and upper gastrointestinal mucosal defenses. *The American journal of clinical nutrition* **90**, 826S-831S, doi:10.3945/ajcn.2009.27462U (2009).
- 5 Alcaïno, C., Farrugia, G. & Beyder, A. in *Current Topics in Membranes* (2016).
- 6 Amaral, F. A. *et al.* Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **105**, 2193-2197, doi:10.1073/pnas.0711891105 (2008).
- 7 Anderson, M., Zheng, Q. & Dong, X. in *Neuroscience Bulletin* (2018).
- 8 Bai, T. *et al.* Piezo2: A Candidate Biomarker for Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome? *Journal of neurogastroenterology and motility* **23**, 453-463, doi:10.5056/jnm16114 (2017).
- 9 Bailey, M. T. *et al.* Stressor exposure disrupts commensal microbial populations in the intestines and leads to increased colonization by *Citrobacter rodentium*. *Infection and immunity* **78**, 1509-1519, doi:10.1128/IAI.00862-09 (2010).
- 10 Bellono, N. W. *et al.* Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell* **170**, 185-198.e116, doi:10.1016/j.cell.2017.05.034 (2017).
- 11 Berer, K. *et al.* Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* **479**, 538-541, doi:10.1038/nature10554 (2011).
- 12 Berthoud, H. R., Blackshaw, L. A., Brookes, S. J. H. & Grundy, D. Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterology and Motility* **16**, 28-33, doi:10.1111/j.1743-3150.2004.00471.x (2004).
- 13 Beyder, A. & Farrugia, G. Ion channelopathies in functional GI disorders. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* **311**, G581-G586, doi:10.1152/ajpgi.00237.2016 (2016).
- 14 Bielefeldt, K., Zhong, F., Koerber, H. R. & Davis, B. M. Phenotypic characterization of gastric sensory neurons in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **291**, 987-997, doi:10.1152/ajpgi.00080.2006 (2006).
- 15 Black, C. J., Drossman, D. A., Talley, N. J., Ruddy, J. & Ford, A. C. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet*, doi:10.1016/S0140-6736(20)32115-2 (2020).
- 16 Blackshaw, L. A. & Gebhart, G. F. The pharmacology of gastrointestinal nociceptive pathways. *Current Opinion in Pharmacology* **2**, 642-649, doi:10.1016/S1471-4892(02)00211-4 (2002).
- 17 Bonaz, B., Bazin, T. & Pellissier, S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in neuroscience* **12**, 49, doi:10.3389/fnins.2018.00049 (2018).
- 18 Bonaz, B., Sinniger, V. & Pellissier, S. Vagal tone: effects on sensitivity, motility, and inflammation. *Neurogastroenterology & Motility* **28**, 455-462, doi:10.1111/nmo.12817 (2016).
- 19 Borovikova, L. V. *et al.* Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Autonomic Neuroscience* **85**, 141-147, doi:10.1016/S1566-0702(00)00233-2 (2000).
- 20 Braniste, V. *et al.* The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science translational medicine* **6**, 263ra158, doi:10.1126/scitranslmed.3009759 (2014).
- 21 Bravo, J. A. *et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **108**, 16050-16055, doi:10.1073/pnas.1102999108 (2011).
- 22 Brierley, S. M., Hughes, P. A., Harrington, A. M., Rychkov, G. Y. & Blackshaw, L. A. Identifying the Ion Channels Responsible for Signaling Gastro-Intestinal Based Pain. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* **3**, 2768-2798, doi:10.3390/ph3092768 (2010).

- 23 Brookes, S. J. H. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. *The Anatomical Record* **262**, 58-70, doi:10.1002/1097-0185(20010101)262:1<58::AID-AR1011>3.0.CO;2-V (2001).
- 24 Brookes, S. J. H., Spencer, N. J., Costa, M. & Zagorodnyuk, V. P. Extrinsic primary afferent signalling in the gut. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **10**, 286-296, doi:10.1038/nrgastro.2013.29 (2013).
- 25 Cani, P. D. in *Gut* (2018).
- 26 Caputi, V. & Giron, M. C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences* **19**, doi:10.3390/ijms19061689 (2018).
- 27 Chambers, Adam P., Sandoval, Darleen A. & Seeley, Randy J. Integration of Satiety Signals by the Central Nervous System. *Current Biology* **23**, R379-R388, doi:10.1016/J.CUB.2013.03.020 (2013).
- 28 Christofi, F. L. in *CMGH* (2018).
- 29 Christofi, F. L. TRPV1 Sensory Neurons and Enteric Glia in ENS Link Tachykinins to Neuroinflammation and Nociception. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* **6**, 354-355, doi:10.1016/j.jcmgh.2018.06.011 (2018).
- 30 Coates, M. D., Vrana, K. E. & Ruiz-Velasco, V. The influence of voltage-gated sodium channels on human gastrointestinal nociception. *Neurogastroenterology & Motility*, e13460, doi:10.1111/nmo.13460 (2018).
- 31 Collins, S. M. & Bercik, P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *Gastroenterology* **136**, 2003-2014, doi:10.1053/J.GASTRO.2009.01.075 (2009).
- 32 de Carvalho Rocha, H. A., Dantas, B. P. V., Rolim, T. L., Costa, B. A. & de Medeiros, A. C. Main ion channels and receptors associated with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Annals of gastroenterology* **27**, 200-206 (2014).
- 33 DeLoose, E., Janssen, P., Depoortere, I. & Tack, J. in *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* Vol. 9 271-285 (2012).
- 34 Delvalle, N. M. *et al.* Communication Between Enteric Neurons, Glia, and Nociceptors Underlies the Effects of Tachykinins on Neuroinflammation. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology* **6**, 321-344, doi:10.1016/j.jcmgh.2018.05.009 (2018).
- 35 Farzi, A., Fröhlich, E. E. & Holzer, P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics* **15**, 5-22, doi:10.1007/s13311-017-0600-5 (2018).
- 36 Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V. H. & Bienenstock, J. Mood and gut feelings. *Brain, Behavior, and Immunity* **24**, 9-16, doi:10.1016/J.BBI.2009.05.058 (2010).
- 37 Fox, E. A., Phillips, R. J., Martinson, F. A., Baronowsky, E. A. & Powley, T. L. Vagal afferent innervation of smooth muscle in the stomach and duodenum of the mouse: morphology and topography. *The Journal of comparative neurology* **428**, 558-576 (2000).
- 38 Frias, B., Merighi, A., Frias, B. & Merighi, A. Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules* **21**, 797, doi:10.3390/molecules21060797 (2016).
- 39 Fuentes, I. M. & Christianson, J. A. Ion channels, ion channel receptors, and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **28**, 1613-1618, doi:10.1111/nmo.12979 (2016).
- 40 Furness, J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **9**, 286-294, doi:10.1038/nrgastro.2012.32 (2012).
- 41 Furness, J. B. & Stebbing, M. J. in *Neurogastroenterology and Motility* (2018).
- 42 Furness, J. B. & Stebbing, M. J. The first brain: Species comparisons and evolutionary implications for the enteric and central nervous systems. *Neurogastroenterology & Motility* **30**, e13234, doi:10.1111/nmo.13234 (2018).
- 43 Garcia-Lopez, P., Garcia-Marin, V., Martínez-Murillo, R. & Freire, M. Updating old ideas and recent advances regarding the Interstitial Cells of Cajal. *Brain Research Reviews* **61**, 154-169, doi:10.1016/J.BRAINRESREV.2009.06.001 (2009).
- 44 Gil, D. W. *et al.* Role of sympathetic nervous system in rat model of chronic visceral pain. *Neurogastroenterology & Motility* **28**, 423-431, doi:10.1111/nmo.12742 (2016).
- 45 Goldstein, A., Hofstra, R. & Burns, A. Building a brain in the gut: development of the enteric nervous system. *Clinical Genetics* **83**, 307-316, doi:10.1111/cge.12054 (2013).
- 46 González-Ramírez, R., Chen, Y., Liedtke, W. B. & Morales-Lázaro, S. L. TRP Channels and Pain. *Neurobiology of TRP Channels*, doi:10.4324/9781315152837-8 (2017).

- 47 Gracie, D. J., Guthrie, E. A., Hamlin, P. J. & Ford, A. C. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2018.01.027 (2018).
- 48 Greenwood-van Meerveld, B. Importance of 5-hydroxytryptamine receptors on intestinal afferents in the regulation of visceral sensitivity. *Neurogastroenterology & Motility* **19**, 13-18, doi:10.1111/j.1365-2982.2007.00964.x (2007).
- 49 Halmos, E. P., Power, V. A., Shepherd, S. J., Gibson, P. R. & Muir, J. G. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* **146**, 67-75.e65, doi:10.1053/J.GASTRO.2013.09.046 (2014).
- 50 Haupt, P., Jänig, W. & Kohler, W. Response pattern of visceral afferent fibres, supplying the colon, upon chemical and mechanical stimuli. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* **398**, 41-47, doi:10.1007/BF00584711 (1983).
- 51 Hibberd, T. J., Zagorodnyuk, V. P., Spencer, N. J. & Brookes, S. J. H. Identification and mechanosensitivity of viscerofugal neurons. *Neuroscience* **225**, 118-129, doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2012.08.040 (2012).
- 52 Hockley, J. R. F., Winchester, W. J. & Bulmer, D. C. The voltage-gated sodium channel Na_v1.9 in visceral pain. *Neurogastroenterology & Motility* **28**, 316-326, doi:10.1111/nmo.12698 (2016).
- 53 Holzer, P. Acid sensing by visceral afferent neurones. *Acta Physiologica* **201**, 63-75, doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02143.x (2011).
- 54 Holzer, P. Acid-sensing ion channels in gastrointestinal function. *Neuropharmacology* **94**, 72-79, doi:10.1016/j.neuropharm.2014.12.009 (2015).
- 55 Huang, Y. *et al.* Effects of ginger constituent 6-shogaol on gastroesophageal vagal afferent C-fibers. *Neurogastroenterology and Motility* **31**, 1-11, doi:10.1111/nmo.13585 (2019).
- 56 Huizinga, J. D., Zarate, N. & Farrugia, G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: basic and clinical science. *Gastroenterology* **137**, 1548-1556, doi:10.1053/j.gastro.2009.09.023 (2009).
- 57 Humenick, A. *et al.* Activation of intestinal spinal afferent endings by changes in intra-mesenteric arterial pressure. *The Journal of physiology* **593**, 3693-3709, doi:10.1113/JP270378 (2015).
- 58 Jones, M. P., Dille, J. B., Drossman, D. & Crowell, M. D. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterology and Motility* **18**, 91-103, doi:10.1111/j.1365-2982.2005.00730.x (2006).
- 59 Kaji, N. *et al.* Disruption of the pacemaker activity of interstitial cells of Cajal via nitric oxide contributes to postoperative ileus. *Neurogastroenterology and Motility*, doi:10.1111/nmo.13334 (2018).
- 60 Kellow, J. E. *et al.* Applied Principles of Neurogastroenterology: Physiology/Motility Sensation. *Gastroenterology* **130**, 1412-1420, doi:10.1053/J.GASTRO.2005.08.061 (2006).
- 61 Latorre, R., Sternini, C., De Giorgio, R. & Greenwood-Van Meerveld, B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **28**, 620-630, doi:10.1111/nmo.12754 (2016).
- 62 Lipták, P. Funkčné poruchy GIT: "plnohodnotné" ochorenie alebo diagnóza z núdze? *Zdravotnícke noviny. - Lekárske Listy*, 10-11 (2016).
- 63 Lipták, P. Úloha autonómneho nervového systému pri funkčných ochoreniach gastrointestinálneho traktu. Martin: JLF UK, 2019. 105 s. Dizertačná práca 105 (2019).
- 64 Lipták, P. *et al.* Autonomic dysregulation in irritable bowel syndrome, functional dyspepsia and globus pharyngeus – a review of literature and pilot results. *Gastroenterologie a hepatologie* **74**, 327-333, doi:10.14735/amgh2020327 (2020).
- 65 Lipták, P., Pavelková, N., Harsányiová, J., Bánovčin, P. & Kollárik, M. Vizualizácia aktivity nervov bolesti z orgánov tráviaceho traktu. *Gastroenterologie a hepatologie* **73**, 313-318, doi:10.14735/amgh2019313 (2019).
- 66 Longhurst, J. C. & Dittman, L. E. Hypoxia, bradykinin, and prostaglandins stimulate ischemically sensitive visceral afferents. *The American journal of physiology* **253**, H556-567, doi:10.1152/ajpheart.1987.253.3.H556 (1987).
- 67 Longhurst, J. C., Kaufman, M. P., Ordway, G. A. & Musch, T. I. Effects of bradykinin and capsaicin on endings of afferent fibers from abdominal visceral organs. *The American journal of physiology* **247**, R552-559, doi:10.1152/ajpregu.1984.247.3.R552 (1984).

- 68 Martelli, D., Yao, S. T., McKinley, M. J. & McAllen, R. M. Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus. *The Journal of Physiology* **592**, 1677-1686, doi:10.1113/jphysiol.2013.268573 (2014).
- 69 Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A. & Mayer, E. A. in *CMGH* (2018).
- 70 Matteoli, G. & Boeckstaens, G. E. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis. *Gut*, doi:10.1136/gutjnl-2012-302550 (2013).
- 71 Meddings, J. B. & Swain, M. G. Environmental stress-induced gastrointestinal permeability is mediated by endogenous glucocorticoids in the rat. *Gastroenterology* **119**, 1019-1028, doi:10.1053/GAST.2000.18152 (2000).
- 72 Muller-Lissner, S. A. *et al.* Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **15**, 1655-1666, doi:10.1046/j.1365-2036.2001.01094.x (2001).
- 73 Murphy, K. G. & Bloom, S. R. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* **444**, 854-859, doi:10.1038/nature05484 (2006).
- 74 Neuhuber, W. & Wörl, J. Monoamines in the enteric nervous system. *Histochemistry and Cell Biology*, 1-7, doi:10.1007/s00418-018-1723-4 (2018).
- 75 Osteen, J. D. *et al.* Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain. *Nature* **534**, 494-499, doi:10.1038/nature17976 (2016).
- 76 Page, A. J. & Blackshaw, L. A. An in vitro study of the properties of vagal afferent fibres innervating the ferret oesophagus and stomach. *The Journal of physiology* **512** (Pt 3, 907-916, doi:10.1111/J.1469-7793.1998.907BD.X (1998).
- 77 Phimister, E. G., Emery, E. C. & Wood, J. N. Gaining on Pain. doi:10.1056/NEJMcibr1803720.
- 78 Powley, T. L. & Phillips, R. J. Vagal intramuscular array afferents form complexes with interstitial cells of Cajal in gastrointestinal smooth muscle: analogues of muscle spindle organs? *Neuroscience* **186**, 188-200, doi:10.1016/j.neuroscience.2011.04.036 (2011).
- 79 Ray, K. Neurogastroenterology: A tale of two neurons — distinct functions of vagal afferents of the gut. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **2016** 13:8 (2016).
- 80 Raybould, H. E. Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* **153**, 41-46, doi:10.1016/j.autneu.2009.07.007 (2010).
- 81 Rindi, G., Leiter, A. B., Kopin, A., Bordi, C. & Solcia, E. The “Normal” Endocrine Cell of the Gut: Changing Concepts and New Evidences. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1014**, 1-12, doi:10.1196/annals.1294.001 (2004).
- 82 Ríos-Covián, D. *et al.* in *Frontiers in Microbiology* (2016).
- 83 Saito, Y. A., Mitra, N. & Mayer, E. A. Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* **138**, 1276-1285, doi:10.1053/j.gastro.2010.02.037 (2010).
- 84 Sampson, T. R. *et al.* Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson’s Disease. *Cell* **167**, 1469-1480.e1412, doi:10.1016/j.CELL.2016.11.018 (2016).
- 85 Sanders, K. M. & Ward, S. M. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *The Journal of physiology* **576**, 721-726, doi:10.1113/jphysiol.2006.115279 (2006).
- 86 Sanders, K. M., Ward, S. M. & Koh, S. D. Interstitial Cells: Regulators of Smooth Muscle Function. *Physiological Reviews* **94**, 859-907, doi:10.1152/physrev.00037.2013 (2014).
- 87 Santos, J., Yang, P. C., Söderholm, J. D., Benjamin, M. & Perdue, M. H. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut* **48**, 630-636, doi:10.1136/GUT.48.5.630 (2001).
- 88 Saunders, P. R. *et al.* Physical and Psychological Stress in Rats Enhances Colonic Epithelial Permeability via Peripheral CRH. *Digestive Diseases and Sciences* **47**, 208-215, doi:10.1023/A:1013204612762 (2002).
- 89 Seifi, M. *et al.* Molecular and Functional Diversity of GABA-A Receptors in the Enteric Nervous System of the Mouse Colon. *Journal of Neuroscience* **34**, 10361-10378, doi:10.1523/JNEUROSCI.0441-14.2014 (2014).
- 90 Sengupta, J. N. 31-74 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2009).
- 91 Sharkey, K. A. & Parr, E. J. in *Inflammatory Bowel Disease* 149-161 (Springer Netherlands, Dordrecht, 1994).
- 92 Simrén, M. *et al.* in *Gut* (2017).
- 93 Straub, R. H., Wiest, R., Strauch, U. G., Härle, P. & Schölmerich, J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut* **55**, 1640-1649, doi:10.1136/gut.2006.091322 (2006).

- 94 Strege, P. R. *et al.* Irritable bowel syndrome patients have *SCN5A* channelopathies that lead to decreased Na^V 1.5 current and mechanosensitivity. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* **314**, G494-G503, doi:10.1152/ajpgi.00016.2017 (2018).
- 95 Trancikova, A. *et al.* Distinct Expression of Phenotypic Markers in Placodes- and Neural Crest-Derived Afferent Neurons Innervating the Rat Stomach. *Digestive Diseases and Sciences*, doi:10.1007/s10620-017-4883-5 (2018).
- 96 Uesaka, T., Young, H. M., Pachnis, V. & Enomoto, H. Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut. *Developmental Biology* **417**, 158-167, doi:10.1016/J.YDBIO.2016.04.016 (2016).
- 97 Van Oudenhove, L., Coen, S.-J. & Aziz, Q. Functional brain imaging of gastrointestinal sensation in health and disease. *World journal of gastroenterology* **13**, 3438-3445, doi:10.3748/WJG.V13.I25.3438 (2007).
- 98 Vanner, S. *et al.* Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.018 (2016).
- 99 Verstraelen, T. E., ter Bekke, R. M. A., Volders, P. G. A., Masclee, A. A. M. & Kruimel, J. W. The role of the *SCN5A*-encoded channelopathy in irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology & Motility* **27**, 906-913, doi:10.1111/nmo.12569 (2015).
- 100 Vuong, H. E. & Hsiao, E. Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biological psychiatry* **81**, 411-423, doi:10.1016/j.biopsych.2016.08.024 (2017).
- 101 Willemze, R. A. *et al.* Neuronal control of experimental colitis occurs via sympathetic intestinal innervation. *Neurogastroenterology & Motility* **30**, e13163, doi:10.1111/nmo.13163 (2018).
- 102 Williams, E. K. *et al.* Sensory Neurons that Detect Stretch and Nutrients in the Digestive System. *Cell* **166**, 209-221, doi:10.1016/J.CELL.2016.05.011 (2016).
- 103 Wood, J. D. Enteric Nervous System: Neuropathic Gastrointestinal Motility. *Digestive Diseases and Sciences* **61**, 1803-1816, doi:10.1007/s10620-016-4183-5 (2016).
- 104 Wu, J., Lewis, A. H. & Grandl, J. in *Trends in Biochemical Sciences* (2017).
- 105 Zhang, X. & Fogel, R. Involvement of glutamate in gastrointestinal vago-vagal reflexes initiated by gastrointestinal distention in the rat. *Autonomic Neuroscience* **103**, 19-37, doi:10.1016/S1566-0702(02)00145-5 (2003).
- 106 Zheng, Y. *et al.* Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE* **12**, e0172846, doi:10.1371/journal.pone.0172846 (2017).

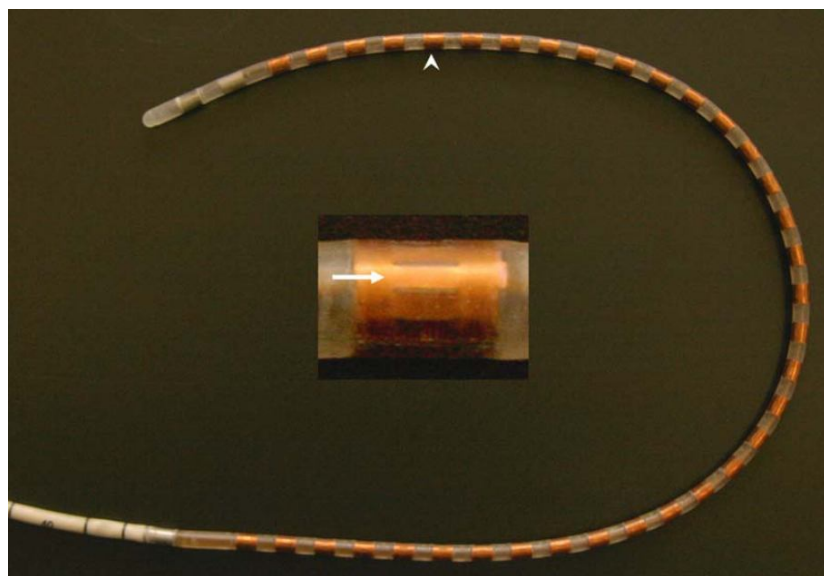
Vybrané vyšetrovacie metodiky

Manometria s vysokým rozlíšením (high resolution manometry – HRM)

Princíp

Technologický pokrok s miniaturizáciou snímacích tlakových senzorov a prehľadné softvérové zobrazenie viedli k vývoju HR manometrie. Katéter HR manometrie má početné snímacie senzory v tesnej blízkosti pozdĺž axiálnej osi katétra. Katéter, ktorý používame na našom pracovisku obsahuje 36 snímacích senzorov vzdialených od seba 1cm, pričom každý z nich obsahuje po obvode katétra 12 tlakovo snímacích čipov. Jeden snímací senzor teda zachytáva priemerný tlak (z celého obvodu pažeráka). Takéto rozmiestnenie je dôležité pretože tlak v pažeráku nie je symetrický.

Veľké množstvo údajov tlakových zmien v čase prevedie software do podoby farebných zmien, pričom „teplejšia“ farba reprezentuje vyšší tlak. Práve toto farebné prevedenie významne zjednodušuje celý proces vyšetrenia a jeho interpretáciu.



Obrázok 4 Manometrický katéter s vysokým rozlíšením

V rozostupoch je pozdĺž axiálnej osi umiestnených 36 prstencov piezoelektrických snímačov. Cirkumferenčne v každom snímacom prstenci je umiestnených 12 senzorov, ktoré zaznamenávajú tlak po celom obvode pažeráka. Tlak z každého prstenca sa „priemeruje“ a tlak medzi jednotlivými prstencami sa algoritmom spracuje do topografickej mapy.

Indikácie

HRM je plne indikovaná v diferenciálnej diagnostike dysfágie, a to v prípade, že sa nenašla morfológická príčina, či už endoskopicky, báryovým kontrastným vyšetrením alebo inými zobrazovacími technikami. Pred zavedením pH/MII pH metrie umožňuje zistiť presnú anatomickú lokalizáciu dolného pažerákového zvierača (LES). Dôležitú úlohu zohráva aj v predoperačnom zhodnotení pacientov, u ktorých sa zvažuje antirefluxná operácia (zvlášť v prípade, že prichádza do úvahy aj iná diagnóza, napr. achalázia). Význam má aj v zhodnocovaní symptomatických pacientov s dysfágiou po operácii alebo endoskopickom výkone na pažeráku (fundoplikácia, Hellerova myotómia, dilatácia, POEM).

HRM spravidla nebýva vyšetrením prvej voľby pri bolestiach na hrudníku alebo pažerákových symptómoch, a to hlavne pre nízku pravdepodobnosť zistenia klinicky závažnej poruchy motility. Samotná nebýva prínosná ani pri stanovení alebo potvrdení GERD, pretože namerané parametre nekorelujú so závažnosťou GERD.



Obrázok 5 Stanica pažerákovej manometrie s vysokým rozlíšením

Vyšetrenie

Katéter sa zavádza transnazálne. Vyšetrujúci lekár na monitore priamo kontroluje vhodnú polohu katétra tým, že súčasne vidí oblasť horného aj dolného pažerákového zvierača. Katéter sa zavádza niekoľko centimetrov pod dolný pažerákový zvierač, aby aspoň jedna tlaková snímacia oblasť bola v žalúdku, čo umožňuje merať intragastrický tlak – gastric reference channel. Správnosť polohy katétra sa overuje tým, že sa pacient vyzve na niekoľko (2-3) hlbokých nádychov. Tie vedú ku kontrakciám bránice a zobrazia sa ako zvýšenie tlaku v tejto úrovni. V niektorých prípadoch sa nepodariť prejsť katéterom cez LES. Stáva sa to najmä v prípadoch, keď je pažerák dilatovaný a ďalšie transnazálne posúvanie katétra hlbšie viedie k jeho „stáčaniu“ sa v dilatovanom pažerákovom lúmene.

Manometriu je možné realizovať v polohe v sede alebo v ľahu. Poloha v ľahu nie je niektorými autormi odporúčaná pre riziko aspirácie. Vyšetrenie sa realizuje podľa protokolu, ktorý sa odporúča v poslednej verzii tzv. Chicagskej klasifikácie porúch pažerákovkej motility (Chicago classification v3.0). Podľa neho sa zaznamená pokojový tonus pažeráka a pokračuje sa sériou 10 hltov vody s objemom 5 ml . Vyšetrenie sa ukončuje tzv. multiple rapid swallow testom, pri ktorom sa sleduje odpoveď pažeráka na rýchlo za sebou nasledujúce hlty vody. Význam použitia protokolu spočíva v zistení tlakových pomerov v pažeráku v pokoji a bez záťaže, keď je možné zhodnotiť ezofago-gastrickú junkciu (esophago – gastric junction - EGJ) z hľadiska prítomnosti hiátovej hernie a z hľadiska jej bariérovej schopnosti. Primárna peristaltika sa hodnotí počas subnormálnej záťaže (5 ml hlty vody) a počas fyziologickej záťaže (rapid swallow test). Všetky komponenty protokolu sa zohľadňujú pri interpretácii nameraných parametrov.

Fyziologický manometrický záznam

Zobrazenie fyziologického hltu na manometrii sa skladá z jednotlivých funkčno-anatomických súčastí, na ktoré sa pri hodnotení zameriava:

- Horný pažerákový zvierač (UES)
- Oblasť priečne pruhovaného svalstva
- Prechodová zóna
- Oblasť tubulárneho pažeráka – oblasť hladkej svaloviny
- Dolný pažerákový zvierač

- Relaxácia dolného pažerákového zvierača
- Oblasť gastroezofagálnej junkcie s bránicou

Horný pažerákový zvierač je na manometrickom zázname zobrazený ako kontinuálny pás vysokého tlaku. Pri iniciácii hltu dochádza k jeho relaxácii. Tlak v oblasti UES podlieha čiastočne aj vôľovej kontrole a je výrazne variabilný. Zatiaľ nie je prijatá zhoda, ktorá by definovala všetky fyziologické parametre normálneho tlaku ako v prípade LES.

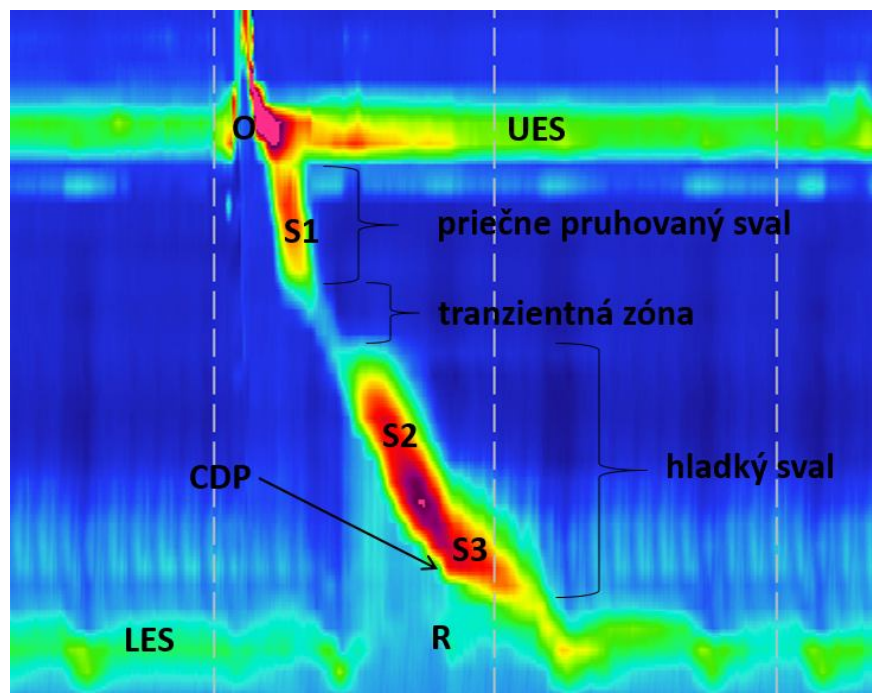
Oblasť priečne pruhovaného svalstva sa na manometrickom zobrazení vykreslí ako cca 4–6 cm oblasť propulzívnej aktivity nasadajúca kontinuálne na hypertenznú oblasť UES. Fyziologické hodnoty ani v tomto prípade nie sú stanovené. Určité zmeny možno badať u neurologických ochorení ako myasthenia gravis, kde pri opakovaných hltach môže dospieť k hypotonu tejto oblasti. Oblasť reprezentovaná priečne pruhovaným svalstvom v zázname kontinuálne prechádza do oblasti prechodovej zóny.

Anatomickým korelátom **prechodovej zóny (transientná zóna)** je prechod priečne pruhovaného svalstva do oblasti tubulárneho pažeráka s hladkou svalovinou. V manometrickom obraze dochádza počas hltu k významnému poklesu tlaku v kontraktívnej aktivite. Dôležitým údajom je dĺžka tranzientnej zóny a tzv. zlomu, ktorá vzniká pri poklese izobary propulzívnej peristaltiky pod 20 mmHg.

Aborálne od tranzientnej zóny je **oblasť tubulárneho pažeráka**. Na manometrickom zázname predstavuje najdlhšiu časť, začína tranzientnou zónou a končí dolným pažerákovým zvieračom. Na tomto úseku sa hodnotí sila kontrakcie a jej načasovanie (v sekundách o iniciácii hltu). V distálnej časti tubulárneho pažeráka dochádza k spomaleniu peristaltiky. Bod, kde nastáva toto spomalenie sa nazýva deceleračný bod.

Dolný pažerákový zvierač je tvorený špecializovaným hladkým svalstvom v distálnom pažeráku nad EGJ. Za fyziologických okolností je uložený v mieste, kde bránica obopína pažerák. Intraluminálna manometria zobrazuje dolný pažerákový zvierač ako oblasť vysokého pokojového tlaku spôsobeného konštantným tlakom cirkulárneho hladkého svalstva tvoriaceho LES. V zázname sa LES javí ako horizontálny pás s tlakom, ktorý je vyšší ako intratorakálny aj ako intragastrický tlak. Počas inspiria dochádza k poklesu vyššieho tlaku distálnym smerom, naopak, pri expíriu bránica relaxuje a dochádza k presunu orálnym smerom. Jedným z najdôležitejších javov je relaxácia dolného

pažerákového zvierača. Relaxácie dolného pažerákového zvierača bývajú najčastejšie spôsobené hltom a tranzientnými relaxáciami dolného pažerákového zvierača.



Obrázok 6 Normálna primárna peristaltika pažeráka

Proximálnu zónu vyššieho tlaku predstavuje horný pažerákový zvierač (UES), s krátkym poklesom tlaku počas hltu (O). Nasleduje peristaltika priečne pruhovaného svalstva, tzv. segment S1. Tranzientná zóna (TZ) - oblasť nižšieho tlaku, kde prechádza priečne pruhované svalstvo pažeráka do hladkého svalstva. Segmenty pažeráka S2 a S3 sú dané kontrakciou hladkého svalstva. Distálna zóna vyššieho tlaku predstavuje ezofago gastrickú junkciu (EGJ). Po hlte nasleduje relaxácia dolného pažerákového zvierača (R). Kontraktilný deceleračný bod (contractile deceleration point - CDP) je bod na 30 mmHg izobarickej krivke, kde dochádza k významnému spomaleniu pažerákovej peristaltiky a zmene kontraktilnej aktivity (vlastné záznamy z IKGE JLF).

Za fyziologických okolností dochádza po hlte a po relaxácii horného pažerákového zvierača k prudkému poklesu vo vysokotlakovej zóne predstavujúcej dolný pažerákový zvierač. V manometrickej topografii sa relaxácia prejaví ako zmena farieb z pôvodne teplých na studené podobné charakteru a farbe intragastrického tlaku. Táto relaxácia sa ukončí keď propulzívna peristaltika dosiahne úroveň LES. Hodnotenie relaxácie LES patrí medzi najdôležitejšie parametre sledované v manometrii. Axiálny posun LES je relatívne častým javom u achalázií a pseudorelaxácie môžu ovplyvniť nesprávne stanovenie diagnózy.

Tlakový inverzný bod (pressure inversion point) – PIP, je v staršej literatúre označovaný ako respiratory inversion point (RIP). Tento bod je odrazom dýchacích pohybov bránice.

V inspiriu dochádza k poklesu intratorakálneho tlaku a zvýšeniu gastrického tlaku, pri expíriu intratorakálny tlak narastá a intraabdominálny klesá. Miesto kde dochádza k zmenám tlakov je práve PIP. Ide teda o prechod z hrudnej do abdominálnej časti pažeráka.

Parametre analyzované na zázname vysokorozlišujúcej manometrie

Kontraktilný deceleračný bod (CDP) je bod na 30 mmHg izobarickej krivke, v ktorom dochádza k významnému spomaleniu pažerákovej peristaltiky v oblasti distálneho pažeráka. Po CDP rýchlosť propagácie kontrakcie klesá, čo poukazuje na fázu vyprázdňovania pažeráka – tá je charakterom peristaltiky odlišná. Určenie CDP je preto dôležité pre identifikáciu charakteru kontrakcie. Pri jej atypickom charaktere alebo v prípade presurizácie môže byť ťažké CDP lokalizovať.

Distálna latencia (DL) úzko súvisí s CDP. Hovorí o časovom faktore propagácie pažerákovej kontrakcie. Meria sa ako čas od relaxácie UES po CDP. Používa sa teda na identifikáciu predčasných kontrakcií. Skrátenie DL svedčí z patofyziologického hľadiska pre poruchu deglutitívnej inhibície, čo býva typické pre distálny pažerákový spazmus. Normálna DL je do 4,5 sek.

Integrovaný relaxačný tlak (integrated relaxation pressure - IRP) je parameter, na základe ktorého sa určuje schopnosť relaxácie LES. Prestavuje minimálny relaxačný priemerný tlak počas 4 sekúnd (súvislých alebo aj nesúvislých) nameraných počas 10 sekúnd od začiatku relaxácie horného zvierača. Používa sa na identifikáciu porušenej relaxácie LES po hlte. Na základe z 10 hodnôt IRP manometrickej štúdie z jednotlivých hltov sa určuje medián hodnôt IRP. Cut off hodnoty sú ale špecifické pre použitú technológiu a norma do 15 mmHg platí pre systémy od firmy Sierra scientific. Vysoké hodnoty IRP svedčia pre achaláziu, alebo iné zriedkavejšie príčiny tzv. výtokovej obštrukcie.

Distálny kontraktilný integrál (DCI) predstavuje silu kontrakcie tubulárneho pažeráka, a tým jeho predpokladanej očisťovacej schopnosti. Algoritmus vypočíta hodnotu DCI na základe amplitúdy (sily), časového trvania a dĺžky pažerákovej kontrakcie. Na základe DCI rozlišujeme hyper a hypokontraktilitu. Horná hranica normy DCI (na určenie hyperkontraktility) je 8000 mmHg/cm/s, vyššie hodnoty svedčia pre tzv. hyperkontraktilný (Jackhammer) pažerák.

Hodnotenie ezofago – gastrickej junkcie

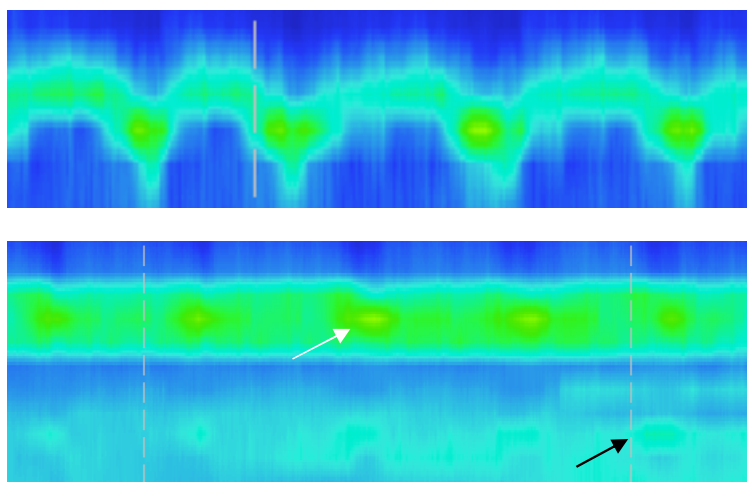
Ezofago – gastrická junkcia pozostáva z dvoch súčastí, reprezentovaných na HRM zázname zónami vyššieho tlaku. Ide o vlastný dolný pažerákový zvierač (LES) a svalové vlákna bránice (crural diaphragm - CD). V prípade dvojvrcholového profilu EGJ sa proximálny tlakový vrchol považuje za vlastný LES a distálny tlakový vrchol za CD. Vzdialenosť medzi nimi sa označuje ako separácia LES – CD. Rozlišujú sa tri podtypy EGJ podľa vzťahu LES a CD.

V prípade typu I nie je žiadna separácia LES od CD, pri meraní vidíme jednu zónu vyššieho tlaku pretože CD sa nachádza na úrovni LES.

Pri **type II** je prítomná mierna separácia LES od CD, čo vytvára obraz dvojvrcholovej tlakovej zóny. Podľa v3.0 z hľadiska HRM nie je možné jednoznačne určiť, či ide o hiátovú herniu. Separácia je 1-2 cm.

Pri **type III** je v inspiriu separácia LES - CD > 2 cm. Typ III je podľa v3.0 totožný s prítomnosťou hiátovej hernie.

Hodnotenie ezofago-gastrickej junkcie je dôležité aj z hľadiska určenia bariérovej funkcie. Jediný manometrický parameter, ktorý je nezávisle spojený s GERD je schopnosť inspiračného zosilnenia tlaku EGJ. Inspiračné zosilnenie < 10 mmHg má 57% senzitivitu a 79% špecifickosť pre GERD. Naopak, separácia LES - CD (typy II a III) zvyšuje pravdepodobnosť refluxu.



Obrázok 7 Zobrazenie jednotlivých podtypov EGJ

Hore – vlastný dolný pažerákový zvierač a bránica sú v tej istej výške. Dole – zjavná separácia dolného pažerákového zverača (biela šípka) a bránice (čierna šípka) (vlastné záznamy z IKGE JLF).

Achalázia a výtoková obštrukcia	Kritériá
Achalázia I. typu (klasická achalázia)	Zvýšený medián IRP (> 15 mmHg), 100 % zlyhaná peristaltika
Achalázia II. typu (s presurizáciou)	Zvýšený medián IRP (> 15 mmHg), 100 %, zlyhaná peristaltika, $\geq 20\%$ hltov s panezofageálnou presurizáciou Kontrakcie môžu byť prekryté ezofageálnou presurizáciou a hodnoty DCI sa nevypočítavajú
Achalázia III. typu (spastická achalázia)	Zvýšený medián IRP (> 15 mmHg), žiadna peristaltika, $\geq 20\%$ predčasných kontrakcií s DCI >450 mmHg/s/cm Môže byť spojené s panezofageálnou presurizáciou
Veľké poruchy motility	Nenájdené u zdravých
Aperistaltika	Medián IRP v norme, 100 % zlyhaná peristaltika Achaláziu s hraničným IRP treba zvažovať ak je prítomná pažeráková presurizácia
Distálny pažerákový spazmus	Normálny medián IRP $\geq 20\%$ predčasných kontrakcií s DCI ≥ 450 mmHg/s/cm. Môže byť prítomná aj normálna peristaltika
Hyperkontraktilný pažerák (Jackhammer)	Aspoň dva hlty s DCI >8000 mm Hg/s/cm
Malé poruchy motility	Charakterizované silou a charakterom kontrakcie
Neefektívna pažeráková motilita	>50% neefektívnych hltov Neefektívne hlty - slabé alebo zlyhané (DCI < 450 mmHg/s/cm)
Fragmentovaná peristaltika	>50% fragmentovaných kontrakcií s DCI < 450 mmHg/s/cm
Normálna pažeráková motilita	Nespĺňa žiadne z uvedených kritérií

Tabuľka 2 Zjednodušená Chicagska klasifikácia porúch pažerákovvej motility

Bárióvé kontrastné vyšetrenie

Ide o dostupnú a nezaťažujúcu diagnostickú modalitu, ktorá ešte pred realizáciou HRM môže poskytnúť určité informácie o motilite pažeráka, prípadne jej poruche. Za určitých okolností (najmä v prípade achalázie) môže stanoviť aj definitívnu diagnózu. Aj informácie získané na HR manometrii je potrebné niekedy doplniť zobrazovacím vyšetrením, ktoré môže mať význam pre výber najvhodnejšieho spôsobu liečby. „Klasickú“ RTG pasáž realizuje čoraz menej pracovísk a býva často nahradzovaná CT vyšetrením. Tieto vyšetrovacie modalitty majú pritom rozdielne indikácie.

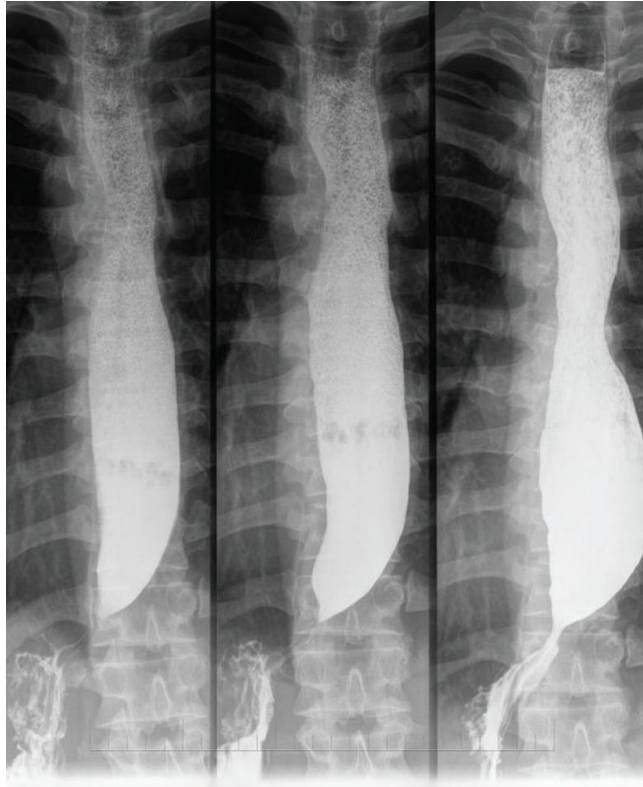
RTG pasáž pažerákom je lacné, bezpečné, neinvazívne vyšetrenie. Výstupom z vyšetrenia je prítomnosť a koordinácia deglutinačného aktu a peristaltickej vlny, morfológia steny pažeráka, lumen a relaxácia ezofagogastrickej junkcie.

Výsledok RTG pasáže je vysoko sugestívny zvlášť v pokročilých štádiách achalázie (dilatácia lúmenu, zobáčikovito formovaná ezofago-gastrická junkcia (EGJ), neprítomnosť peristaltiky, sigmoidne stočený pažerák). Pri skorom záchyte achalázie je výsledok RTG pasáže obyčajne nešpecifický, jeho diagnostický prínos spočíva v záchyte terciárnych spazmov a vyprázdňovanie pažeráka môže byť spomalené.

Indikácia CT vyšetrenia spočíva hlavne v diferenciálnej diagnostike expanzívnych procesov v oblasti ezofagogastrickej junkcie, a to hlavne u pacientov s manometrickým nálezom výtokovej obštrukcie. Propulzívna peristaltika pažeráka môže byť v týchto prípadoch zachovaná a neporušená. Prínos CT môže byť pri pokročilých štádiách achalázie, kde môže zachytiť dilatáciu lúmenu a pri signifikantnom váhovom úbytku vylúčiť závažnú (malígnu) etiológiu. Častým, aj keď nešpecifickým CT nálezom je zhrubnutie svaloviny pažeráka. V úvodných štádiách ochorenia (zvlášť pri achalázii II. a III. typu, pri distálnom spazme a hyperkontraktilnom pažeráku) býva nález na CT vyšetrení obvykle normálny.

Zobrazovacie vyšetrenia môžu odhaliť prítomnosť pažerákových divertikulov. Podozrenie na divertikuloidné rozšírenie pažeráka pri motilitných poruchách môže vzniknúť už pri endoskopii (v distálnej tretine pažeráka). Označujú ako „pulzné“, kvôli vysokému intraluminálnemu tlaku v tomto segmente pažeráka. Sú zriedkavé, aj keď údaje o prevalencii sa líšia. Pri záchyte epifrenických divertikulov na endoskopickom

alebo zobrazovacím vyšetrením je vhodné doplniť HR manometriu – môže odhaliť poruchu pažerákovvej motility, ktorá je podkladom vzniku divertikulu.

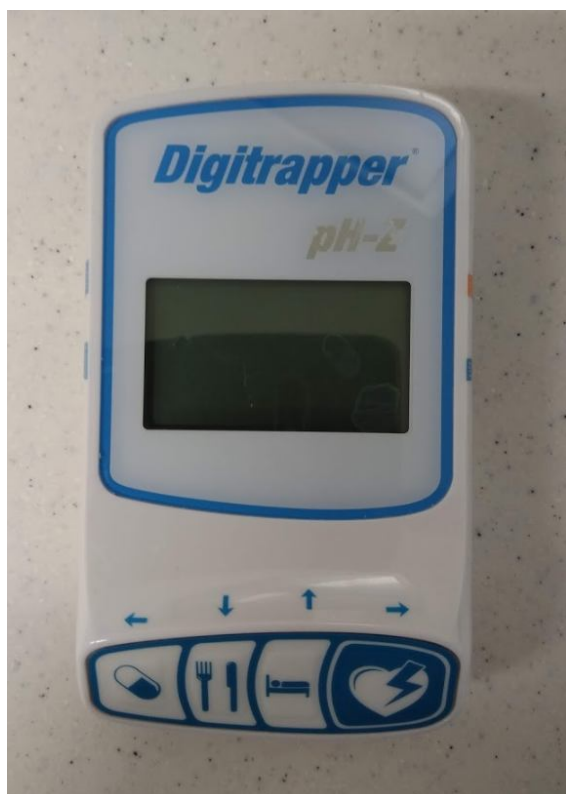


Obrázok 8 Obraz achalázie na RTG pasáži s báriovou kontrastnou látkou

pH metrické vyšetrenie a multikanálová intraluminálna impedancia a pH monitorovanie (pH/Z)

Konvenčná (katéetrová) pH metria

pH metrické vyšetrenie **sa** uskutočňuje pomocou flexibilného katétra s pH senzorom a pamäťovým médiom (záznamníkom dát). Pred vyšetrením samotným sa senzory kalibrujú v pufovacích roztokoch s presnými hodnotami pH (pH 4 a pH 7). Meranie môže prebiehať ambulantne a je potrebné, aby pacient bol pred meraním aspoň 4 hodiny nalačno. Katéter sa transnazálne zavedie do pažeráka tak, aby sa senzor pH umiestnil 5 cm nad proximálny okraj dolného pažerákového zvierača (lower esophageal sphincter – LES). Takáto hĺbka zavedenia sa ustanovila arbitrárne ako miesto, z ktorého by sonda nemala sklzávať do žalúdka. Proximálny okraj LES možno ustanoviť s pomocou HR manometrie. Počas 24 hodín sa zaznamenávajú zmeny pH, pričom pacienti zaznačia čas, keď jedia, keď sú vo vodorovnej polohe a keď pociťujú ťažkosti (najčastejšie pálenie záhy či kyslé regurgitácie).



Obrázok 9 Záznamník dát 24 hod. pH metrie a impedancie

Počas vyšetrenia pacient na záznamníku značí 1. užitie medikácie na inhibíciu tvorby žalúdočnej kyseliny, 2. konzumáciu stravy, 3. horizontálnu polohu, 4. symptómy počas vyšetrenia (napr. pálenie záhy/kyslá regurgitácia).

Za normálne pH v pažeráku sa považuje hodnota 7. Všeobecne akceptovaná definícia refluxu hovorí, že ide o náhly pokles pH v pažeráku pod 4, pričom najnižšie pH sa dosiahne do 30 sekúnd od začiatku poklesu. Hodnota pH 4 sa stanovila preto, že pepsín je pri $\text{pH} > 4$ inaktívny a tiež preto, že pacienti s GERD častejšie udávajú pálenie záhy pri $\text{pH} < 4$.

Normálne a patologické hodnoty množstva refluxu za 24 hodín sumarizuje tzv. Lyon konsensus. Za kľúčový považuje parameter zvaný čas expozície kyseline (acid exposure time – AET) a počet refluxných epizód. Rozlišuje 3 možné výsledky pH metrie podľa AET:

- normálny výsledok ($\text{AET} < 4\%$)
- tzv. sivá zóna ($\text{AET} 4\text{--}6\%$)
- patologický kyslý reflux ($\text{AET} > 6\%$)

Z hľadiska počtu refluxných epizód sa rozlišuje:

- normálny počet refluxov (< 40)
- tzv. sivá zóna (40-80 refluxov)
- patologický počet refluxov (> 80)

Výsledok merania ovplyvňujú zmeny polohy tela, denná aktivita či stav vedomia, čo môže spôsobovať denno dennú variabilitu výsledkov merania. Dôležité je vylúčiť z merania čas jedenia, pretože jedlo a nápoje môžu mať pH nižšie ako 4 a falošne zväčšujú čas expozície kyseline.

Pri meraní je dôležitý aj časový vzťah medzi symptómami a refluxnými epizódami. Najjednoduchším spôsobom je vyjadrenie pomocou tzv. symptom index (SI). Je to % symptómov, ktorým predchádza kyslá refluxná epizóda v rámci 5 min. časového okna, a to z celkového počtu symptómov. Za pozitívnu asociáciu sa považuje SI nad 50% - čiže aspoň polovica udávaných symptómov nasleduje v rámci 2 minútového časového okna po poklese pažerákového $\text{pH} < 4$.

U pacientov s mnohopočetnými refluxnými epizódami a malým počtom symptómov môže byť asociácia náhodným javom. Preto sa zaviedol parameter symptom association probability (SAP), ktorý vyhodnocuje zo štatistického hľadiska, či reflux asociovaný so symptómami je náhodný jav alebo nie. Parameter hovorí o štatistickej pravdepodobnosti, s ktorou sú refluxy so symptómami asociované. Za pozitívny sa

považuje SAP viac ako 95% - čiže pravdepodobnosť, že asociácia je náhodná je menej ako 5%.



Obrázok 10 Kyslá refluxná epizóda na pH metrickom vyšetrení

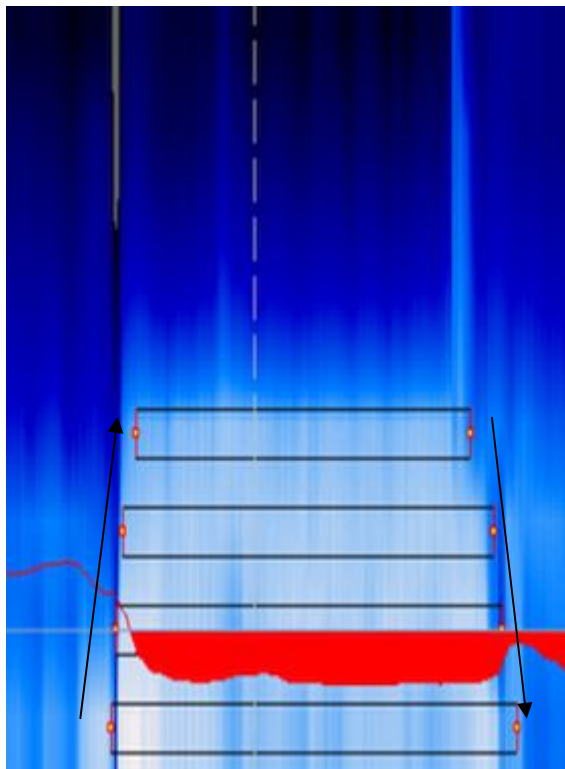
Software registruje refluxnú epizódu pri detekcii poklesu $\text{pH} < 4$ (šípka). Ukončenie refluxnej epizódy nastáva pri opätovnom náraste $\text{pH} > 4$ (šípka). K refluxnej epizóde uvádza dĺžku jej trvania (0,75 min.) a najnižšie pH (2,5). Nie je ale možné odlíšiť, či k poklesu pH nedošlo v dôsledku vypitia tekutiny s nízkym pH (vlastný záznam z IKGE JLF).

Multikanálová impedancia a pH monitorovanie

pH metrické vyšetrenie limituje zachytenie refluxu len na identifikáciu refluxnej epizódy, počas ktorej dochádza k poklesu $\text{pH} < 4$. Neposkytuje pritom informácie o slabo kyslých refluxoch ($\text{pH} 4\text{--}7$). Používanie PPI viedlo k zmene charakteru refluxov u pacientov s GERD odporučených na vyšetrenie. PPI neovplyvňujú celkový počet refluxov za 24 hodín, dochádza len k relatívnemu zvýšeniu počtu slabo kyslých refluxov na úkor refluxov kyslých.

V r. 1991 Silny prvýkrát popísal multikanálovú impedanciu (MII), metódu na detekciu pohybu bolusu v pažeráku. Je založená na meraní rezistencie (impedancie). Princíp spočíva v zmene impedancie v závislosti od charakteru obsahu pažerákového lumenu. Ak sa pár elektród oddelený izolátorom (napr. katétrom) umiestni do pažeráka, elektrický obvod sa uzavrie, pretože dochádza k pohybu iónov v pažerákovej sliznici, ktorá katéter obklopuje. Vodivosť prázdneho pažeráka je relatívne stabilná, obvod zaznamenáva odpor okolo 2000 – 4000 Ω .

Prítomnosť tekutého bolusu sa zachytí ako prudký pokles impedancie, pretože zvýšený obsah iónov v boluse zlepšuje elektrickú vodivosť medzi elektródami. Impedancia ostane nízka kým je bolus prítomný medzi elektródami a začne stúpať, keď sa v dôsledku kontrakcie pažeráka bolus z príslušného segmentu odstráni.



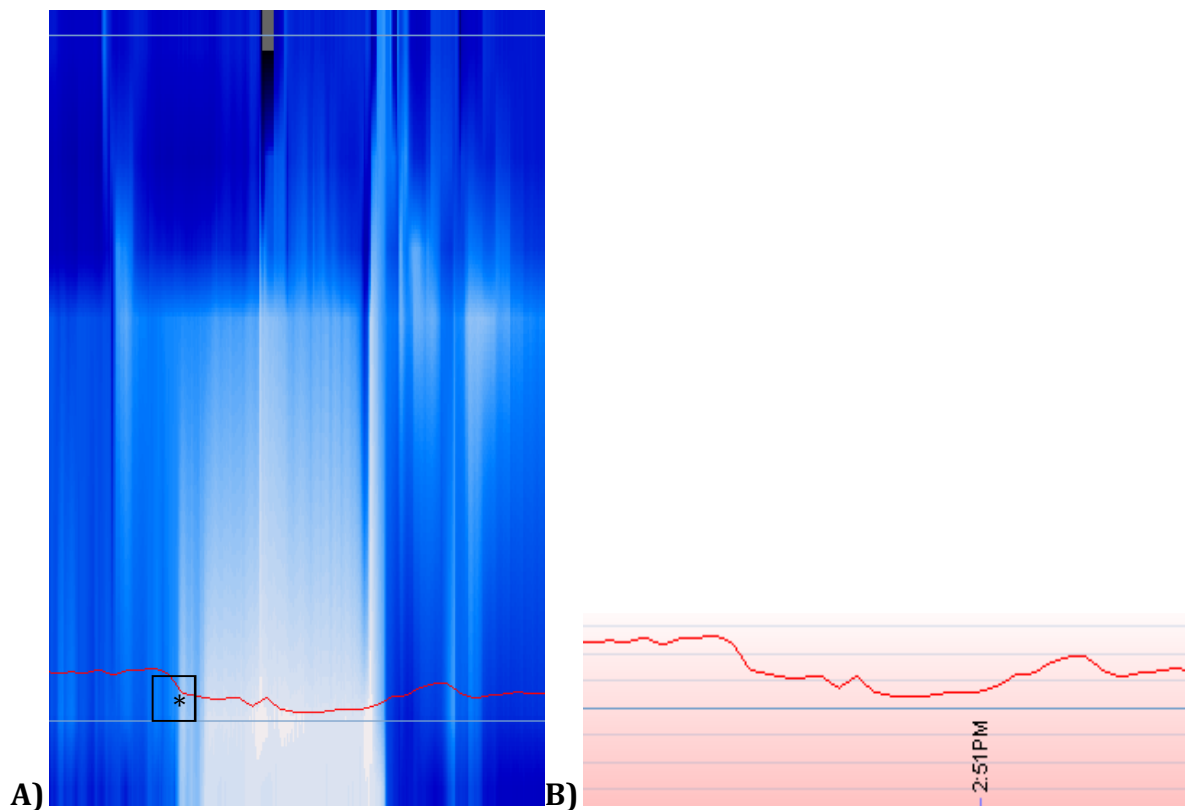
Obrázok 11 Kyslá refluxná epizóda na pH metrii s impedanciou

Súčasne s poklesom pH dochádza k poklesu impedancie (čierna šípka nahor) v dôsledku tekutého refluxu – nižšie hodnoty impedancie software interpretuje v bledšej farbe. Reflux dosahuje úroveň zhruba polovice lúmenu pažeráka. Následne po prehĺtnutí dochádza k opätovnému nárastu impedancie (čierna šípka nadol), keď sa impedancia dostáva k pôvodným „tmavším“ farbám (vlastný záznam z IKGE JLF).

Prítomnosť vzduchu v segmente sa zachytí ako vzrast impedancie nad $5000\ \Omega$, keďže nie sú prítomné žiadne ióny, ktoré by uzavreli obvod. Keď sa plynný bolus pohne, v príslušnom segmente sa impedancia dostane do bazálnych hodnôt. Vyšší počet segmentov, ktoré merajú impedanciu deteguje nielen prítomnosť bolusu na určitej úrovni, ale aj smer jeho pohybu. Prehĺtnutie znamená zmenu impedancie postupujúcu proximo – distálne, čiže ide o aborálny pohyb bolusu. Refluxné epizódy sa detekujú ako zmeny impedancie v opačnom smere, čiže ide o orálny posun bolusu. Multikanálová impedancia poskytuje komplexnejšiu charakteristiku refluxných epizód, napr. ich fyzikálne, chemické vlastnosti, výšku refluxátu, prítomnosť bolusu, klírens a perzistenciu kyseliny. Nepriamo tak poskytuje informáciu aj o očisťovacej schopnosti pažeráka.

Epizódy refluxu teda predstavujú charakteristické zmeny impedancie a údaje zo senzora pH upresňujú, či ide o reflux kyslý alebo nie kyslý. Epizóda refluxu, sprevádzaná poklesom $\text{pH} < 4$ sa hodnotí ako kyslá, epizóda, kde $\text{pH} > 4$ sa hodnotí ako nie kyslá.

Zásadným prínosom pH/Z je analýza vzťahu medzi symptómami a všetkými typmi refluxných epizód (kyslých aj nie kyslých).



Obrázok 12 Slabo kyslá refluxná epizóda na pH metrii s impedanciou a bez impedancie
A dochádza k poklesu impedancie, pričom pH neklesá do hodnôt nižších ako 4 (*). B Samotná krivka poklesu pH na pH metrii bez impedancie nie je detegovaná ako reflux (vlastné záznamy z IKGE JLF).

Poznámky pre prax a interpretácia výsledku vyšetrenia

Pozitivita pH metrického vyšetrenia potvrdzuje diagnózu GERD (NERD), a to zvlášť u pacientov s normálnym nálezom na hornej endoskopii. Možno ho realizovať na liečbe PPI alebo bez liečby PPI. Rozhodovanie o tom, či sa vyšetrenie uskutoční na liečbe alebo bez nej závisí od toho, aká je pravdepodobnosť pozitívneho výsledku (aká je pravdepodobnosť, že sa skutočne jedná o GERD/NERD).

pH metria bez PPI liečby sa odporúča v prípade, že GERD doteraz nebol spoľahlivo potvrdený, čiže pacient má normálny endoskopický nálezom alebo ľahký stupeň ezofagitídy (typicky LA A). Naproti tomu, pacienti s dokázaným GERD (predchádzajúca LA C alebo D ezofagitída, Barrettov pažerák s dlhým segmentom) sa môžu hodnotiť na liečbe PPI (a to aj 2x denne), aby sa ustanovila korelácia medzi refraktérnymi

symptómami a refluxnými epizódami, alebo na vylúčenie nedostatočnej supresie sekrécie kyseliny.

Nové parametre

S použitím pH/Z sa podarilo identifikovať parametre, ktoré môžu byť v určitých prípadoch prínosné pre diagnózu pažerákovej refluxovej choroby. Jedná sa o:

- priemernú nočnú „baseline“ impedanciu (mean nocturnal baseline impedance – MNBI)
- hltom po refluxe indukovanú peristaltickú vlnu (postreflux swallow induced peristaltic wave – PSPW)

MNBI je parameter, ktorý reflektuje mikroskopické poškodenie pažerákovej sliznice (nie je viditeľné endoskopicky). Z hľadiska mikroštruktúry sliznice ide o dilatované intercelulárne priestory (DIS), ktoré sú dôsledkom porušenia tzv. „tesných spojení“ (tight junctions) a prispievajú k zvýšenej permeabilite pažerákovej sliznice. Jedná sa o dlhodobý dôsledok poškodenia sliznice refluxátom (kyslým aj slabo kyslým), ktorý je následne v užšom kontakte s aferentnými vláknami sprostredkujúcimi bolesť (pyrózu). Nízke hodnoty MNBI teda môžu poukazovať na GERD/NERD. V praxi sa to využíva najmä v prípade, keď je výsledok pH metrie nekonkluzívny (AET v rámci sivej zóny) a v kontexte pacientových ťažkostí sa zvažuje, že môže ísť o falošne negatívny výsledok vyšetrenia.

Autori kapitoly v praxi akceptujú výsledky práce Frazzoniho et al., v ktorej sa determinovala hraničná hodnota MNBI na 2292 Ω . Hodnoty nižšie ako táto hranica svedčia pre GERD/NERD.

Číselná hodnota MNBI sa vypočíta ako priemerná hodnota impedancie v nočných hodinách v 10 minútových intervaloch (okolo 1:00, 2:00 a 3:00 hod.), a to v úseku merania, počas ktorého nedochádza k prehltnutiu, ani k refluxnej epizóde.

PSPW je parameter, ktorý hovorí o očisťovacej schopnosti pažeráka po refluxnej epizóde (pažerákový klírens). Je dvojfázový a zahŕňa tzv. klírens bolusu (refluxátu) a chemický klírens. Klírens refluxátu pozostáva zo sekundárnej peristaltickej vlny, ktorá je vyvolaná pažerákovými receptormi napätia a odstráni väčšinu refluxátu, čím sa refluxná epizóda ukončí. Chemický klírens pozostáva z prehltania slín a z uvoľnenia slinného bikarbonátu

a epidermálneho rastového faktora do pažeráka tak, aby sa zvýšilo pH distálneho pažeráka a mohlo tak dôjsť k oprave poškodenej sliznice.

Po ukončení refluxnej epizódy dochádza k poklesu impedancie v hornej časti pažeráka s aborálnou propagáciou, čo poukazuje na peristaltický tranzit slín. Práve ten zodpovedá PSPW.

Hodnota PSPW sa udáva v percentách, pretože vyjadruje podiel refluxných epizód nasledovaných PSPW zo všetkých detegovaných refluxných epizód. Nízke percentuálne hodnoty PSPW svedčia pre porušený chemický klírens a dlhší kontaktný čas refluxátu so sliznicou pažeráka. Za hraničnú hodnotu sa považuje PSPW 61%, nižšie hodnoty môžu svedčiť pre GERD/NERD.

Autori kapitoly reflektujú zrejmé limitácie vyplývajúce s vysokého počtu refluxných epizód zachytených počas 24 hodín pH metrického merania a potrebu časovo náročnej manuálnej analýzy záznamu na účely získania hodnoty tohto parametra.

SIBO dychový test

Syndróm bakteriálneho prerastania tenkého čreva je možné diagnostikovať analýzou obsahu vodíka alebo metánu vo vydychovanom vzduchu. Tieto molekuly predstavujú výsledok fermentácie karbohydrátov črevnými baktériami. K vyšetreniu sa teda používa roztok laktulózy alebo glukózy.

Dychovým prístrojom sa analyzuje počet častíc vodíka alebo metánu vo vychovanom vzduchu, následne je pacientom vypitý roztok s obsahom 75g glukózy alebo 10g laktulózy (rozriedený v 250ml vody) a každých 15 minút počas nasledujúcich 2 hodín pacient opakovane exhaluje do analyzátora. Vzostup o viac ako 20 ppm H₂ do 120 minút potvrdzuje prítomnosť SIBO. Rovnako, vzostup počtu molekúl metánu o viac ako 10 ppm do 120 minút od začiatku vyšetrenia definuje pozitívnu diagnózu. Dôležité je však poznamenať, že metanogény patria taxonomicky do impéria archeónov. Nejedná sa teda o baktérie per se. Navyiac, ich zvýšeným prerastaním môže byť postihnuté aj hrubé črevo. Z toho dôvodu napríklad ACG (American College of Gastroenterology) navrhuje v prípade pozitívneho výsledku metánového testu konštatovať diagnózu IMO (Intestinal Methanogen Overgrowth) a nie SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth).

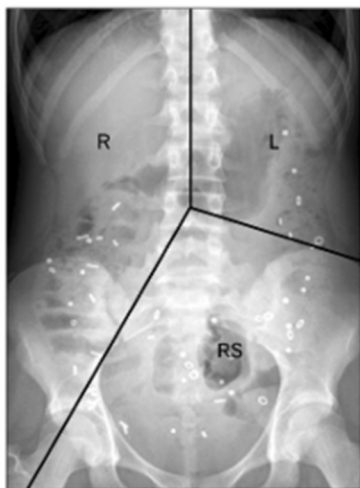
Nevýhodou laktulózy je , že urýchljuje orocekálny transport a často môže vykazovať falošnú pozitivitu. Negatívum použitia glukózy tkvie v jej utilizácii v proximálnych častiach tenkého čreva a teda senzitivita pre záchyt SIBO v distálnych častiach tenkého čreva je nízka. Je dôležité tiež poznamenať, že u pacientov s diabetes mellitus je požitie daného množstva glukózy spojené s možným excesom v hladine glukózy v plazme. Existujú preto ojedinelé štúdie, kde sa u týchto pacientov úspešne realizoval dychový test použitím fruktózy. Dychové testy tak predstavujú dostupnú vyšetrovaciu modalitu, ich nevýhodou je však nižšia špecifická a senzitivita oproti aspiračnému vyšetreniu z duodena/jejuna.



Obrázok 13 Dychový analyzátor

Meranie času posunu v hrubom čreve

Meranie času posunu v hrubom čreve predstavuje jednu z najužitočnejších metód v hodnotení porúch kolonickej motility. Svoje uplatnenie nachádza predovšetkým v diferenciálnej diagnóze zápchy. Je možné využiť niekoľko rôznych diagnostických metód, napríklad scintigrafické vyšetrenie (využitím značeného pokrmu), röntgen kontrastné markery alebo bezdrôtovú inteligentnú kapsulu. Nevýhodou scintigrafie je zaťažujúce žiarenie, bezdrôtovej kapsule vysoká cena. Z toho dôvodu je najrozšírenejšou metódou použitie röntgen kontrastných markerov. Existuje niekoľko rôznych výrobcov týchto markerov a z toho plynúcich miernych rozdielov v diagnostickom postupe. Vo všeobecnosti princíp vyšetrenia spočíva v prehltnutí kapsule obsahujúcej niekoľko RTG kontrastných markerov. S istým časovým odstupom a v intervaloch (napríklad na 4. a 7. deň, alebo len 7. deň) sú následne zhotovované RTG snímky brucha. Na základe polohy markerov je možné určiť čas posunu obsahu v hrubom čreve. Výhodou vyšetrenia teda je jeho relatívne nízka cena, praktická jednoduchosť a fakt, že umožňuje definovať rýchlosť posunu aj segmentálne. Nevýhoda spočíva v tom, že presne neodráža posun bežného chýmu a vyžaduje relatívne dobrú compliance pacienta.



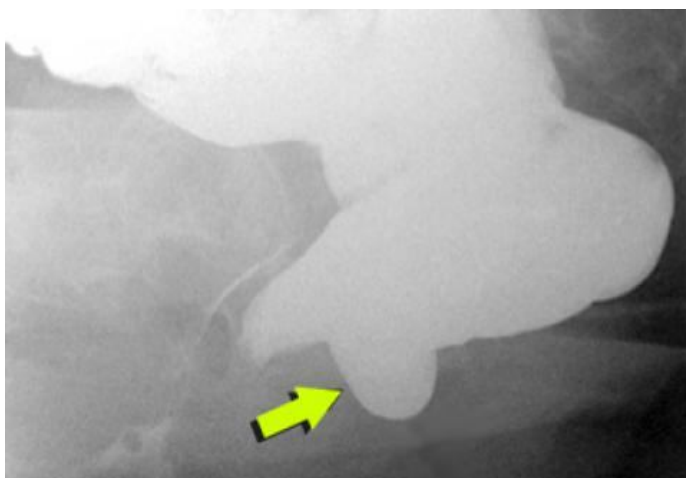
Obrázok 14 Meranie času posunu v hrubom čreve za pomoci RTG kontrastných markerov

Po stanovenom čase od požitia kapsuly sa realizuje natívna RTG snímka brucha. Na základe počtu markerov v jednotlivých definovaných sektoroch (pravé kolon, ľavé kolon a rektosigma) sa výpočtom stanoví čas posunu črevného obsahu a na základe toho prípadná diagnóza zápchy s pomalým časom posunu (zdroj: Kim et al., J Neurogastroenterol Motil 2012)

Defekografia

Defekografia (evakuačná proktografia, dynamická proktografia) je rozšírená flouroskopická metóda používaná v diferenciálnej diagnostike rôznych porúch defekácie. Vzhľadom na nenáročnosť praktickej realizácie a nízku cenu predstavuje jednu z metód prvej voľby. V reálnom čase umožňuje morfológické aj funkčné zhodnotenie rekta a análneho kanála. Metóda spočíva v zavedení báriovej pasty do rekta a následnom sledovaní defekačného aktu skiaskopicky. Hlavnými indikáciami k vyšetreniu sú chronická refraktérna zápcha, inkontinencia stolice, predpokladaný prolaps rekta, perianálna bolesť a diskomfort. Vysokú diagnostickú špecifitu a senzitivitu má pre diagnózu rektálnej intususcepcie alebo enterokély. V súčasnosti sa na niektorých pracoviskách zavádza MR defekografia, avšak vzhľadom na vyššie náklady a technické špecifiká nie je široko dostupná. Výhodou MR defekografie pri porovnaní s klasickou RTG defekografiou je lepšie zobrazenie okolitého tkaniva, možnosť sledovania defekačného aktu v rôznych zobrazovacích rovinách a žiadna radiačná záťaž.

A



B

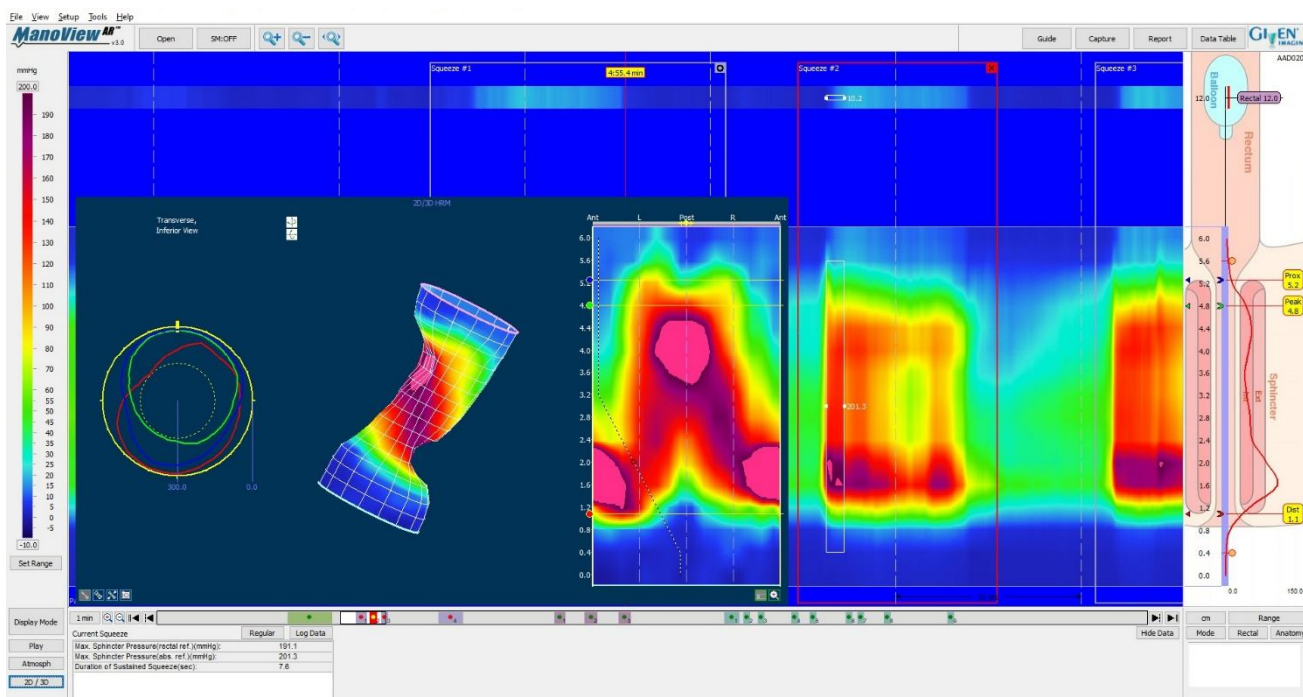


Obrázok 15 A: Defekografický obraz rektokély, B: Praktické usporiadanie defekografu

(podľa radiologyassistant.nl a Mugie et al., *Pediatr Radiol.* 2015)

Anorektálna manometria

Anorektálna manometria je využívaná za účelom vyšetrenie funkcie análnych zvieračov a rekta. Indikáciou k vyšetreniu je predovšetkým diferenciálna diagnostika zápchy a fekálnej inkontinencie. Svoju rolu zohráva aj v hodnotení funkčných porúch ako dyssynergna defekácia, význam má aj v rámci hodnotenia zvieračov pred a po chirurgických intervenciách v anorekte (z dôvodu malígnych ochorení anu, fistúl, abscesov a podobne). V minulosti sa využívali tzv. konvenčné, perfúzne katétre a samotné vyšetrenie anorektálnym manometrom kladlo zvýšené nároky na technické zručnosti. V súčasnosti sa na väčšine pracovísk využívajú katétre s vysokým rozlíšením (high resolution anorectal manometry- HR ARM). Sú to tzv. solid state katétre, priemeru približne 4-5 mm (v závislosti od výrobcu) s pripojeným rektálnym balónom na konci. Tieto katétre obsahujú cirkumferenčne umiestnené tlakové senzory, ktoré v spolupráci s príslušným softwarom zaznamenávajú aktuálne hodnoty tlaku v rekte a análnej oblasti vo forme kontinuálnej farebnej škály. Počet senzorov a ich umiestnenie sa v závislosti od výrobcu líšia, vo všeobecnosti obsahujú 8-12 cirkumferenčných senzorov s rôznym odstupom a pomerom ich zastúpenia pre rektálny balón a análny kanál. Zatiaľ najmodernejšiu verziu HR katétrov predstavuje 3D verzia s vysokým rozlíšením (tzv. 3D HD anorectal manometry). Za pomoci 3D ARM je možné získať topografickú mapu anorektálnej oblasti, čo je vhodné najmä pri diagnostike defekčných porúch s predpokladanými štrukturálnymi zmenami. 3D sonda má charakter rigidného katétera priemeru 10mm, dĺžky 64 mm. Obsahuje 256 tlakových senzorov usporiadaných v 16 cirkumferenčných radoch, z ktorých každý obsahuje 16 senzorov. Každý senzor zaznamenáva tlak z oblasti šírky 2.1 mm a dĺžky 4mm. Porovnanie konvenčných a HR/HD manometrických katétrov je v tabuľke nižšie.



Obrázok 16 3D HD Anorektálna manometria – úsilný stisk análneho zvierača
(vlastné záznamy IKGE JLF)

Priebeh vyšetrenia anorektálnym manometrom je daný sériou manévrov, ktoré pacient vykonáva vôľovo. V súčasnosti nie je presne definovaný protokol vyšetrenia ako je tomu napríklad v prípade pažerákovkej manometrie a s ňou súvisiacej Chicagskej klasifikácie. Tento status quo sa recentne snažila napraviť Medzinárodná skupina pre fyziológiu anorekta (IAPWG), ktorá publikovala súbor diagnostických odporúčaní a algoritmov pod názvom Londýnske kritéria pre ochorenia anorektálnej funkcie. Vyšetrenie sa realizuje v ľahu na ľavom boku s pokrčenými nohami. Po zavedení sondy do rekta je ponechaných pacientovi niekoľko minút na akomodáciu, následne sú zaznamenávané pokojové hodnoty tlaku análneho zvierača. Nasleduje úsilné stláčanie zvieračov a to 3x za sebou v krátkych intervaloch a jeden krát počas 30 sekúnd so snahou o maximálny stisk. Ďalej je pacient požiadaný o opakované zakašľanie, ktoré je nasledované simulovanou snahou o defekáciu, celkovo 3x za sebou. Nakoniec je vyšetrovaná rektálna senzitivita a to postupným, kaskádovitým nafukovaním balóna v rekte a sledovaním odozvy (ucítenie arteficiálneho objektu v rekte, začiatok pocitu potreby defekácie, nepríjemný tlak s nutnosťou defekovať).



Obrázok 17 3D HD anorektálna sonda (bez pripevneného jednorázového balóna)

Na základe nameraných hodnôt tlaku v análnom kanály a rekte počas uvedených manévrov je podľa Londýnskych kritérií možné klasifikovať ochorenia anorektálnej funkcie na: 1. Ochorenia rektoanálneho inhibičného reflexu, 2. Ochorenia análneho tonusu a kontrakility, 3. Ochorenia rektoanálnej koordinácie, 4. Ochorenia rektálnej senzitivity. V rámci týchto skupín je možné na základe výsledkov anorektálnej manometrie (a času expulzie balóna) určiť prítomnosť a stupeň závažnosti poruchy (ľahká/závažná porucha). Problémom ostáva, že dosiaľ neboli definované presné hodnoty, resp. intervaly normálnych hodnôt tlakov v rekte a análnom kanály počas jednotlivých vyšetrovacích manévrov. Tento problém nebol adresovaný ani v Londýnskej klasifikácii a preto je v súčasnosti vyšetrujúci odkázaný na komplexné štúdium a hodnotenie dostupnej literatúry a svoje skúsenosti. Chýbajúce medzinárodné štandardy teda aktuálne predstavujú najväčší problém v hodnotení nálezov anorektálnej manometrie.

Test expulzie balóna

Vyšetrenie je indikované v prípadoch diferenciálnej diagnostiky zápchy, pri predpoklade prítomnosti dyssynergie panvového dna. Predstavuje rýchlu a lacnú diagnostickú modalitu s pomerne veľkou senzitivitou a relatívne nízkym zaťažením v rámci interpersonálnych rozdielov v hodnotení výsledkov. Vyšetrenie spočíva v zavedení umelohmotného katétra do rekta. Na jeho konci je pripevnený balón, ktorý sa naplní 50 ml teplej vody. Ako katéter s balónom je možné využiť aj Foley katéter, ktorý sa štandardne používa na močovú deriváciu. Následne sa pacient posadí na toaletu a je vyzvaný na vytlačenie balóna spôsobom rovnakým, akým by normálne defekoval. Za normu sa považuje, ak je pacient schopný vytlačiť balón do 1 minúty. Test expulzie balóna by mal popri digitálnom rektálnom vyšetrení predstavovať základné vyšetrenie v rámci diferenciálnej diagnostiky stavov spojených s poruchou vyprázdňovania, predovšetkým zápchy.

	HR/HD ARM	ARM
Počet senzorov	Vysoký počet umiestnených v tesnej blízkosti	Menší počet s väčším rozstupom
Zobrazenie	Farebné kontúry a krivka	Krivka
Technika vyšetrenia	Stacionárne umiestnenie	Tzv. pull- through technika
Príprava vyšetrenia	Jednoduchá	Časovo náročná
Priestorové rozlíšenie	Dobré	Obmedzené
Náklady	Vysoké	Nízke
Odolnosť katétra	Obmedzená	Vysoká
Životnosť katétra	Obmedzená	Dlhá

*Tabuľka 3 Porovnanie typov anorektálnej manometrie
(upravené podľa Lee TH, J Neurogastroenterol Motil, 2016)*

Funkcia	Metóda	Klinická užitočnosť
<i>Análny kanál</i>		
Motorická	Anorektálna manometria (konvenčná)	++++
	Anorektálna manometria (s vysokým rozlíšením)	++++
	Anorektálna manometria (3D)	+++
	Electromyografia	+++
	Motorická latencia terminálov pudendálnych nervov	+
Štrukturálna	Endoanálna ultrasonografia	++++
	Transperineálna ultrasonografia	+++
	Endoanálna alebo pelvická MR	+++
	Elektrostimulácia	+
Senzorická	Stimulácia miernym tlakom	+
	Análne evokované potenciály	++
<i>Rektum</i>		
Motorická	Distálna kolonická manometria	++
	Rektálny barostat	+++
	Rektálne motorické evokované potenciály	+
Senzorická	Balóniková distenzia	++++
	Rektálny barostat	+++
	Rektálne motorické evokované potenciály	++
<i>Anorektálna jednotka</i>		
Motorická, senzorická	Anorektálna manometria (konvenčná, HR, 3D)	++++
	Expulzia balóna	++++

Motorická, senzorická a štruktúrálna	Defekografia báriom	++++
	MR defekografia	+++
	Sonda s intraluminálnym snímaním tlaku	+

*Tabuľka 4 Prehľad a porovnanie rôznych vyšetровacích metód v diagnostike porúch defekácie
(Podľa Bellini M, High Resolution and High Definition Anorectal Manometry, 2020)*

+ Obmedzená klinická využiteľnosť

++Sľubná technológia avšak s obmedzeným množstvom dát z klinickej praxe

+++ Zavedená klinická metóda, menej používaná

++++ Spoľahlivá a zaužívaná klinická metóda

Bibliografia

- 1 Bellini, M. High Resolution and High Definition Anorectal Manometry. High Resolution and High Definition Anorectal Manometry, doi:10.1007/978-3-030-32419-3 (2020).
- 2 Bánovčin, P. Regulačné mechanizmy ezofágovej a extraezofágovej refluxovej choroby Martin: JLF UK, 2021. 248 s. Habilitačná práca.
- 3 Cangemi, D. J., Lacy, B. E. & Wise, J. Diagnosing Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Comparison of Lactulose Breath Tests to Small Bowel Aspirates. Digestive Diseases and Sciences, 1-9, doi:10.1007/s10620-020-06484-z (2020).
- 4 Carrington, E. V. et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. Neurogastroenterology and Motility 32, doi:10.1111/nmo.13679 (2020).
- 5 Carrington, E. V. et al. in Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology Vol. 15 309-325 (Nature Publishing Group, 2018).
- 6 Coss-Adame, E., Rao, S. S. C., Valestin, J., Ali-Azamar, A. & Remes-Troche, J. M. Accuracy and Reproducibility of High-definition Anorectal Manometry and Pressure Topography Analyses in Healthy Subjects. Clinical Gastroenterology and Hepatology 13, 1143-1150.e1141, doi:10.1016/j.cgh.2014.12.034 (2015).
- 7 de Bortoli, N. et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. Clin Gastroenterol Hepatol 13, 1082-1088 e1081, doi:10.1016/j.cgh.2014.11.035 (2015).
- 8 Ďuriček, M. Funkčné vyšetrenia u podtypov GERD. Martin: JLF UK, 2016. 124 s. Dizertačná práca.
- 9 Ďuriček, M. et al. Chicago classification v3.0. Gastroent Hepatol 2015; 69(2): 130-138. doi:10.14735/amgh2015130.
- 10 Erdogan, A. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test. Neurogastroenterology and Motility 27, 481-489, doi:10.1111/nmo.12516 (2015).
- 11 Frazzoni, M. et al. Impairment of chemical clearance is relevant to the pathogenesis of refractory reflux oesophagitis. Dig Liver Dis 46, 596-602, doi:10.1016/j.dld.2014.03.005 (2014).
- 12 Gyawali, C. P. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut 67, 1351-1362, doi:10.1136/gutjnl-2017-314722 (2018).
- 13 Ihnat, P., Vavra, P., Gunkova, P., Pelikan, A. & Zonca, P. 3D High Resolution Anorectal Manometry in functional anorectal evaluation. Rozhledy v chirurgii, 524-529 (2014).
- 14 Kahrilas, P. J. et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil 27, 160-174, doi:10.1111/nmo.12477 (2015).
- 15 Li, Y., Yang, X., Xu, C., Zhang, Y. & Zhang, X. Normal values and pressure morphology for three-dimensional high-resolution anorectal manometry of asymptomatic adults: A study in 110 subjects. International Journal of Colorectal Disease 28, 1161-1168, doi:10.1007/s00384-013-1706-9 (2013).
- 16 Pandolfino, J. E. et al. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. Am J Gastroenterol 102, 1056-1063, doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01138.x (2007).
- 17 Quigley, E. M. M., Murray, J. A. & Pimentel, M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. Gastroenterology 159, 1526-1532, doi:10.1053/j.gastro.2020.06.090 (2020).
- 18 Scott, S. M. & Carrington, E. V. in Current Gastroenterology Reports Vol. 22 (Springer, 2020).

ROME IV kritéria pre diagnostiku funkčných porúch gastrointestinálneho traktu

Pažerákové poruchy

Diagnostické kritériá musia byť splnené za obdobie 3 mesiacov, s objavením sa symptómov aspoň 6 mesiacov pred diagnózou.

a) Funkčné nekardiálne bolesti na hrudi

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Retrosternálna bolesť alebo diskomfort (musí byť vylúčená kardiálna príčina)
- Absencia asociovaných pažerákových symptómov ako pálenie alebo dysfágia
- Absencia dôkazov, že gastroezofágový reflux alebo eozinofilná ezofagitída je príčinou ťažkostí
- Absencia prítomnosti závažnej poruchy motility

b) Funkčné pálenie za hrudnou kosťou

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Retrosternálny pocit pálenia alebo bolesť
- Pretrvávanie ťažkostí napriek optimálnej antisekretnej terapii
- Absencia dôkazov, že gastroezofágový reflux alebo eozinofilná ezofagitída je príčinou ťažkostí
- Absencia prítomnosti závažnej poruchy motility

c) Refluxná hypersenzitivita

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Retrosternálne príznaky vrátane pálenia a bolesti na hrudi
- Normálny endoskopický nález a absencia dôkazov, že eozinofilná ezofagitída je príčinou symptómov
- Absencia prítomnosti závažnej poruchy motility
- Dôkaz, že symptómy sú spôsobené refluxom kyseliny napriek normálnemu AET (adekvátna odpoveď na antisekretnú terapiu nevylučuje diagnózu)

d) Globus

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Perzistujúci alebo intermitentný nebolestivý pocit hrče alebo cudzieho telesa v hrdle, bez nálezu štrukturálnej lézie počas fyzikálneho vyšetrenia, laryngoskopie alebo endoskopie
 - Výskyt ťažkostí medzi jedlami
 - Neprítomnosť dysfágie alebo odynofágie
 - Neprítomnosť gastric inlet patch v proximálnom pažeráku
- Absencia dôkazov, že gastroezofágový reflux alebo eozinofilná ezofagitída je príčinou ťažkostí
- Absencia prítomnosti závažnej poruchy motility

e) Funkčná dysfágia

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Pocit uviaznutia, abnormálnej pasáže tuhej a/alebo tekutej potravy ezofágom
- Absencia dôkazov, že príčinou symptómov je mukozálna alebo štrukturálna abnormalita pažeráka
- Absencia dôkazov, že gastroezofágový reflux alebo eozinofilná ezofagitída je príčinou ťažkostí
- Absencia prítomnosti závažnej poruchy motility

Gastroduodenálne poruchy

f) Funkčná dyspepsia

Diagnostické kritéria musia byť splnené za obdobie 3 mesiacov, s objavením sa symptómov aspoň 6 mesiacov pred diagnózou.

Pre určenie diagnózy musí byť splnené jedno alebo viac nasledovných:

- Obťažujúci postprandiálny pocit plnosti
- Rýchly pocit zasýtenia
- Bolesť v epigastriu
- Pocit pálenia v epigastriu

a nie sú dokázané štrukturálne organické zmeny (vrátane nálezu na endoskopii hornej časti GIT), ktoré by mohli vysvetliť dané symptómy.

i) *Postprandial distress syndróm*

Pre splnenie diagnózy musí platiť jedno alebo obe kritériá aspoň 3 dni do týždňa:

- Obťažujúca postprandiálna plnosť (dostatočne výrazná aby ovplyvnila bežné denné činnosti)
- Rýchly pocit plnosti, ktorý pacientovi zabraňuje úplné skonzumovanie danej štandardnej dávky potravy

Bez dôkazov organickej, systémovej alebo metabolickej príčiny, ktorá by vysvetľovala príčiny

Podporujúce kritéria:

- Syndróm bolestivosti epigastria alebo pálenie po jedle, nafukovanie v epigastriu, excesívne grganie alebo nauzea môžu byť tiež prítomné
- Zvracanie by malo upriamiť pozornosť na inú diagnózu
- Pálenie za hrudnou kosťou môže byť prítomné
- Symptómy, ktoré ustúpia po defekácii alebo odchode plynov by nemali byť považované za súčasť funkčnej dyspepsie
- Je možná koexistencia ďalších symptómov z postihnutia tráviaceho traktu (ako napríklad GERD, IBS)

ii) Syndróm bolestivosti epigastria

Pre diagnózu musí byť splnené jedno alebo obe kritéria aspoň raz do týždňa

- Obťažujúca bolesť v epigastriu (dostatočne výrazná aby ovplyvnila bežné denné činnosti)
- Obťažujúce pálenie v epigastriu (dostatočne výrazné aby ovplyvnila bežné denné činnosti)

Bez dôkazov organickej, systémovej alebo metabolickej príčiny, ktorá by vysvetľovala príčiny

Podporujúce kritéria:

- Vznik alebo úľava bolesti je väčšinou viazaná na požitie potravy, ale môže sa objaviť aj počas hladovania
- Postprandiálne nafukovanie epigastria, odgrgávanie a nauzea môžu byť prítomné
- Zvracanie by malo upriamiť pozornosť na inú diagnózu
- Pálenie za hrudnou kosťou môže byť prítomné

- Nespĺňa kritéria pre biliárnu bolesť
- Symptómy, ktoré ustúpia po defekácii alebo odchode plynov by nemali byť považované za súčasť funkčnej dyspepsie
- Je možná koexistencia ďalších symptómov z postihnutia tráviaceho traktu (ako napríklad GERD, IBS)

g) Poruchy odgrgávania

Diagnostické kritéria musia byť splnené za obdobie 3 mesiacov, s objavením sa symptómov aspoň 6 mesiacov pred diagnózou.

Obťažujúce (do takej miery, že ovplyvní bežné denné činnosti) grganie vychádzajúce z pažeráka alebo žalúdka viac ako 3 krát do týždňa

i) Excesívne supragastrické grganie

ii) Excesívne gastrické grganie

Podporujúce kritéria:

- Supragastrické odgrgávanie je podporené pozorovaným častým, opakujúcim sa odgrgávaním
- Gastrické odgrgávanie nemá dosiaľ zavedený klinický korelát
- Za účelom odlíšenia supragastrického a gastrického odgrgávanie je nutné realizovať intraluminálne impedančné meranie

h) Nauzea a zvracanie

Diagnostické kritéria musia byť splnené za obdobie 3 mesiacov, s objavením sa symptómov aspoň 6 mesiacov pred diagnózou.

i) Chronická nauzea so zvracaním

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Obťažujúca nauzea objavujúca sa aspoň raz do týždňa a/alebo niekoľko epizód zvracania do týždňa
- Pacientom vyvolané zvracanie, poruchy príjmu potravy, regurgitácia alebo ruminácia sú vylúčené
- Absencia dôkazov organických abnormalít pri hornej endoskopii alebo metabolického ochorenia, ktoré by mohli vysvetliť symptomatiku

ii) Syndróm cyklického zvracania

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Stereotypické epizódy zvracania v zmysle nástupu (akútne) a trvania (menej ako týždeň)

- Tri alebo viac samostatných epizód v predchádzajúcom roku a dve epizódy počas posledných 6 mesiacov, medzi ktorými je aspoň týždeň bez ťažkostí
- Absencia vomitu medzi epizódami, ale iné mierne príznaky môžu byť prítomné

Podporujúce kritéria:

Osobná alebo rodinná anamnéza migrény

iii) Canabinoidný hyperemetický syndróm

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Stereotypné epizódy pripomínajúce syndróm cyklického zvracania v zmysle objavenia sa príznakov, ich dĺžky a frekvencie
- Objavenie sa po dlhodobom užívaní canabidoidov
- Ústup ťažkostí po prerušení pravidelného užívania canabidoidov

Podporujúce kritéria:

Môže byť asociované s patologickým správaním počas hygieny (dlhé horúce sprchy alebo kúpele)

iv) Syndróm ruminácie

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Perzistentná alebo rekurentná regurgitácia recentne požitaj potravy do úst s následným vypl'utím alebo znovu prežutím a prehltnutím
- Regurgitácii nepredchádza zvracanie

Podporujúce kritéria:

- Regurgitácii obvykle nepredchádza nauzea
- Ukončenie regurgitácie, keď sa regurgitujúci materiál stane kyslým
- Regurgitujúca hmota je rozpoznateľná potrava, ktorá môže mať príjemnú chuť

Funkčné črevné poruchy

Diagnostické kritéria musia byť splnené za obdobie 3 mesiacov, s objavením sa symptómov aspoň 6 mesiacov pred diagnózou.

i) Syndróm dráždivého čreva

Rekurentné bolesti brucha objavujúce sa v priemere aspoň 1 deň do týždňa za posledné 3 mesiace asociované aspoň s 2 z nasledovných:

- Majúce vzťah k defekácii
- Asociované so zmenou frekvencie vyprázdňovania
- Asociované so zmenou charakteru stolice

j) Funkčná zápcha

i) Pre diagnózu musia byť splnené aspoň 2 z nasledovných:

- Namáhanie aspoň v 25% defekácii
- Bobkovitá alebo tvrdá stolica aspoň v 25% defekáciach
- Pocit neúplného vyprázdnenia aspoň v 25% defekáciach
- Pocit anorektálnej obštrukcie/blokády aspoň v 25% defekáciach
- Manuálne manévry za účelom uľahčenia defekácie aspoň v 25% defekáciach (napríklad digitálna evakuácia, podpora panvového dna pri defekácii)
- Menej ako 3 spontánne defekácie za týždeň

ii) Mäkká stolica je raritne prítomná bez užitia laxatív

iii) Nespĺňa kritéria pre syndróm dráždivého čreva

k) Funkčná hnačka

Riedka, kašovitá alebo vodnatá stolica bez abdominalgií alebo obťažujúceho nafukovania prítomná aspoň v 25% defekácií

l) Funkčné nafukovanie/distenzia

Pre diagnózu musia byť splnené obe kritéria:

- Rekurentný pocit nafukovania alebo viditeľnej distenzie aspoň 1 deň v týždni dominujúci nad ostatnými symptómami (môže byť prítomná mierna bolesť brucha alebo porucha defekácie)
- Nedostatočné splnenie kritérií pre diagnózu syndrómu dráždivého čreva, funkčnej zápchy, funkčnej hnačky alebo funkčnej dyspepsie (postprandial distress syndróm)

m) Nešpecifické funkčné črevné poruchy

Symptómy z postihnutia čreva, bez organického nálezu, pričom zároveň nie sú splnené diagnostické kritéria pre IBS, funkčnú zápchu, hnačku alebo funkčné nafukovanie

n) Opiátmi indukovaná zápcha

- i) Nové alebo zhoršujúce sa symptómy zápchy počas iniciácie, zmeny alebo navýšenia terapie opiátmi, ktoré musia zahŕňať 2 alebo viac z nasledovných:
 - (1) Namáhanie aspoň v 25% defekácii
 - (2) Bobkovitá alebo tvrdá stolica aspoň v 25% defekáciach
 - (3) Pocit neúplného vyprázdnenia aspoň v 25% defekáciach
 - (4) Pocit anorektálnej obštrukcie/blokády aspoň v 25% defekáciach
 - (5) Manuálne manévry za účelom uľahčenia defekácie aspoň v 25% defekáciach (napríklad digitálna evakuácia, podpora panvového dna pri defekácii)
 - (6) Menej ako 3 spontánne defekácie za týždeň
- ii) Mäkká stolica je raritne prítomná bez užitia laxatív

2) Centrálne mediované poruchy asociované z bolesťou brucha

Diagnostické kritéria musia byť splnené za obdobie 3 mesiacov, s objavením sa symptómov aspoň 6 mesiacov pred diagnózou.

a) Syndróm centrálne mediovanej bolesti brucha

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- i) Trvalá alebo skoro trvalá abdominálna bolesť
- ii) Žiaden alebo len ojedinelý súvis medzi bolesťou a fyziologickými javmi (príjem potravy, defekácia, menštruácia)
- iii) Čiastočné obmedzenie bežných denných činností
- iv) Bolesť nie je predstieraná
- v) Nie je možné vysvetliť štrukturálnymi abnormalitami, nespĺňa kritéria pre iné funkčné gastrointestinálne poruchy alebo iné chorobné stavy

b) Syndróm narkotického čreva (opiátmi indukovaná gastrointestinálna hyperalgiezia)

Pre diagnózu je nutné splniť všetky z nasledujúcich:

- i) Chronické alebo časté rekurentné bolesti brucha (po väčšinu dní), ktoré sú liečené akútnymi vysokými alebo chronickými dávkami narkotík

- ii) Pôvod a intenzita bolesti nie je možné vysvetliť súčasnou alebo predchádzajúcou diagnózou postihnutia tráviaceho traktu (môže byť prítomná štrukturálna diagnóza ako IBD, chronická pankreatitída ale charakter alebo aktivita ochorenia nevysvetľuje danú bolesť)
- iii) Dve alebo viac z nasledovných:
- Bolesť sa zhoršuje alebo nedochádza k jej dostatočnému tlmeniu pri pokračovaní alebo eskalácii dávok opiátov
 - Dochádza k značnému zhoršeniu bolesti pri prerušení podávania narkotík a zlepšeniu pri ich znovuzavedení
 - Dochádza k postupnej progresii frekvencie, trvania a intenzity epizód bolesti

Funkčné poruchy žlčníka a Oddiho zvierača

b) Biliárna bolesť

Pre diagnostiku musia byť splnené všetky nižšie uvedené kritéria, musí zahŕňať epizódy bolesti lokalizovanej do epigastria a/alebo pravého horného kvadrantu:

- Postupne narastajúca intenzita v trvaní 30 minút alebo dlhšie
- Rekurentné objavovanie sa symptómov v nepravidelných intervaloch (nie denne)
- Bolesť je stredne silná až silná do takej miery, že pacient je nútený prerušiť predchádzajúcu aktivitu alebo pre bolesť navštívi pohotovosť
- Nevýrazne asociované s defekáciou (menej ako 20 percent)
- Nevýrazne zlepšenie po zmene polohy alebo potlačením žalúdočnej kyseliny (menej ako 20 percent)
- Bolesť sa nezmierni pri zmene polohy

Podporujúce kritéria:

- Bolesť je asociovaná s nauzeou a zvracaním
- Bolesť vyžaruje do chrbta alebo pod pravú lopatku
- Pacient sa pre bolesť zobudí uprostred noci

c) Funkčné poruchy žlčníka

Pre diagnózu musia byť splnené obe kritéria:

- Splnené kritéria pre biliárnu bolesť

- Absencia žlčových kameňov alebo inej štrukturálnej patológie

Podporujúce kritéria

- Nález normálnej ejekčnej frakcie na scintigrafickom vyšetrení žlčníka
- Normálna hodnota hepatálnych enzýmov, konjugovaného bilirubínu a amyláz/lipáz

d) Funkčné biliárne poruchy Oddiho zvierača

Pre diagnózu musia byť splnené všetky z nasledujúcich kritérií:

- Splnené kritéria pre biliárnu bolesť
- Zvýšené hodnoty hepatálnych parametrov alebo rozšírené žlčové cesty ale nie obe súčasne

- Absencia žlčových kameňov alebo inej štrukturálnej patológie

Podporujúce kritéria:

- Normálne hodnoty amyláz/lipáz
- Abnormálny manometrický nález Oddiho zvierača
- Hepatobiliárna scintigrafia

e) Funkčné pankreatické poruchy Oddiho zvierača

Pre diagnózu musia byť splnené všetky nasledujúce kritéria:

- Zaznamenané rekurentné epizódy pankreatitídy
- Iné príčiny pankreatitídy vylúčené
- Negatívny nález na endoskopickej ultrasonografii
- Abnormálny manometrický nález Oddiho zvierača

Anorektálne poruchy

Diagnostické kritéria musia byť splnené za obdobie 3 mesiacov, s objavením sa symptómov aspoň 6 mesiacov pred diagnózou.

f) Fekálna inkontinencia

Pre diagnózu musí byť splnené nasledujúce kritérium za posledné 3 mesiace:

- Rekurentný, nekontrolovaný odchod stolice u osoby s minimálnym vekom 4 roky

g) Funkčná anorektálna bolesť

i) *Syndróm levátora ani*

Pre diagnózu musia byť splnené všetky nasledujúce kritéria:

- Chronická alebo rekurentná bolesť v oblasti rekta
- Epizódy bolesti trvajú 30 minút alebo dlhšie
- Vylúčenie iných príčin rektálnej bolesti ako ischémia, zápalové črevné ochorenia (IBD), kryptitída, intramuskulárny absces, análna fisúra, hemoroidy, prostatitída alebo coccygodynia a závažné štrukturálne alterácie panvového dna

ii) Nešpecifická funkčná anorektálna bolesť

Splnené kritéria pre chronickú proktalgiu ale bez bolesti počas dorzálneho ťahu na musculus puborectalis

iii) Proktalgia Fugax

Pre diagnózu musia byť splnené všetky nasledujúce kritéria:

- Rekurentné epizódy bolesti lokalizovanej do oblasti rekta a bez vzťahu k defekácii
- Epizódy bolesti trvajú priemerne niekoľko sekúnd až minút s maximálnym trvaním 30 minút
- Medzi epizódami sa neobjavuje žiadna anorektálna bolesť
- Vylúčenie iných príčin rektálnej bolesti ako ischémia, zápalové črevné ochorenia (IBD), kryptitída, intramuskulárny absces, análna fisúra, hemoroidy, prostatitída alebo coccygodynia a závažné štrukturálne alterácie panvového dna

h) Funkčné poruchy defekácie

Pre diagnózu je nutné splniť všetky nasledovné kritéria

- Pacient musí spĺňať diagnostické kritéria pre funkčnú zápchu a/alebo IBS-C
- Počas opakovaných pokusoch o defekáciu musí spĺňať aspoň 2 z nasledujúcich:
 - (a) Abnormálny test expulzie balóna
 - (b) Abnormálny obraz anorektálneho vyprázdňovania na základe anorektálnej manometrie alebo análneho EMG
 - (c) Narušená evakuácia rektálneho obsahu na základe zobrazovacích techník

i) Dyssynergdná defekácia

Neadekvátne kontrakcie panvového dna namerané anorektálnou manometriou alebo EMG z análneho povrchu s prítomnými adekvátnymi propulznými silami počas vyprázdňovania

ii) Neadekvátna defekačná propulzia

Neadekvátne propulzné sily namerané anorektálnou manometriou s alebo bez neadekvátnej kontrakcie análneho zvierača a/alebo svalov panvového dna

Poruchy motility pažeráka

Úvod

Poruchy motility pažeráka predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktorá sa dominantne prejavuje dysfágiou, odynofágiou, regurgitáciou alebo bolesťami za hrudnou kosťou. Hoci poruchy motility majú nízku morbiditu, významne ovplyvňujú kvalitu života. Posledné roky došlo k zmene diagnostických algoritmov s dominantným postavením manometrie s vysokým rozlíšením. Na základe manometrických nálezov sa etablovala aj klasifikácia a delenie porúch motility pažeráka tzv. Chicágska klasifikácia v3.

Klinický obraz porúch motility pažeráka

Poruchy motility pažeráka sú často asymptomatické, vyskytujú sa aj u inak zdravých ľudí. Ich nález môže byť náhodný (napr. pri endoskopii, RTG vyšetrení a iných). Symptomatika ochorení závisí na tom o akú poruchu motility ide. Iná je u pacientov s Jackhammer pažerákom a iná je u aperistaltiky pri sklerodermii. U symptomatických pacientov dominuje dysfágia. Zvyčajne progreduje postupne, pričom pri poruchách motility tela a LES pažeráka býva „logická dysfágia“. Úvodne môžu byť len intermitentné ťažkosti, ktorým neprisudzuje pacient dôležitosť, s postupom času sa môžu zhoršovať. Prekrývať sa môže aj s inými ťažkosťami ako je bolesť na hrudníku, regurgitácia, vomitus, pyróza, singultus a iné. Pri progresii napr. achalázie dochádza k poruche perorálneho príjmu a pacienti môžu vykazovať nešpecifické ťažkosti ako úbytok hmotnosti, slabosť, sarkopéniu, anémiu.

Diagnostický prístup.

Podozrenie na poruchu motility pažeráka vzniká na základe typických symptómov. Náhodné nálezy (manometrické alebo rádiologické) bez klinických prejavov bývajú zriedkavé a ich klinický význam nebýva väčšinou významný. Diagnostický prístup u pacientov s poruchou motility pažeráka sa opiera o:

- Anamnézu a fyzikálne vyšetrenie
- Endoskopiou
- CT a RTG pasáž pažerákom
- Manometriu s vysokým rozlíšením

Základom je kvalitná anamnéza, vrátane liekovej anamnézy (opiodmi indukovaná pažeráková obštrukcia/dysfágia). Pýtame sa na kvalitu, intenzitu, časovú súvislosť, objavenie symptómov vyvolávajúce a uvoľňujúce faktory. Vníname pridružené ochorenia, hlavne metabolické, systémové, pooperačné stavy. Jednotlivé poruchy motility majú svoje zvláštnosti, ktorých odlišenie vyšetrujúci získa len praxou, postupne od svojich pacientov. Nezriedka sú pacienti s poruchou motility referovaný k iným špecialistom pre komplikácie (pneumológ, neurológ, kardiológ, ORL, psychiater) pre nesprávne stanovenú diagnózu konvenčnými diagnostickými modalitami.

Dysfágia patrí medzi alarmujúce symptómy, preto je endoskopia plne indikovaná. Pri endoskopii sa zameriavame na prítomnosť organických zmien (nádorové masy, strikúry, ezofagitídu), ktoré by mohli byť príčinou symptómov. Pri dysfágii sú vhodné kvadrantovo odobraté biopsie z distálnej a strednej časti pažeráka za účelom vylúčenia eozinofilnej ezofagitídy. Všímame si endoskopické známky eozinofilnej ezofagitídy ako je trachealizácia pažeráka, felinizácia, brázdy, a mikroabscesy. Endoskopista si všíma aj prítomnosť peristaltiky, pažerákových spazmov ev. vývrtkový tvar lúmen pažeráka. Pri podozrení na achaláziu prítomnosť dilatácie lúmenu, chýmus v pažeráku, ev. sťažený prechod cez EGJ. Po prípade hľadáme prítomnosť mykotickej ezofagitídy ev. inej infekcie. Napriek tomu, že význam endoskopie v algoritme porúch motility GITu je nespochybniteľný, je nutné mať na pamäti, že aj niektoré ťažké poruchy motility nie sú endoskopicky detekovateľné. Paradoxne endoskopia môže naviesť na mylnú diagnózu (napríklad prítomnosť hiátovej hernie pri GERD)

CT a RTG pasáž pažeráka báriom majú výhodu, že dokážu poskytnúť ďalšie cenné informácie aj o funkčnom stave pažeráka. Využitie CT u pacientov s poruchou motility bez endoskopicky zjavnej príčiny využívame hlavne pri podozrení na extrapažerákový proces, ev. za účelom vylúčenia výtokovej obštrukcie pažeráka. RTG pasáž pažerákom je dostupnou lacnou metódou, v niektorých aspektoch citlivejšiou ako endoskopia. Výhodou je dynamický pohľad na funkciu pažeráka. Môže poskytnúť zásadné informácie o pažerákovej motilite a je komplementárna k manometrickému vyšetreniu.

Zlatým štandardom v diagnostike porúch motility pažeráka je manometria s vysokým rozlíšením (HRM). Vyšetrením dokážeme identifikovať 3 skupiny porúch motility.

V prvej skupine sú poruchy so zvýšeným tlakom dolného pažerákového zvierača. Patrí sem achalázia a výtoková obštrukcia. V druhej skupine sú ťažké poruchy motility s normálnym relaxačným tlakom LES (pažerákový spazmus, hyperkontraktilný pažerák a aperistaltika). Poslednú skupinu tvoria ľahké poruchy motility (neefektívna motilita a fragmentovaná peristaltika).

V terapii porúch motility sa opierame hlavne o farmakologickú, endoskopickú a chirurgickú terapiu. Vo farmakologickej terapii pri poruchách výtokovej obštrukcie a achalázie do úvahy prichádzajú nitráty, blokátory kalciových kanálov. U spastických porúch aj antisekrečná terapia. Z endoskopickej terapie využívame injekť botulotoxínu, pneumatickú dilatáciu, perorálnu endoskopickú myotómiu. Z chirurgickej terapie Hellerovu myotómiu, event. fundoplikáciu u pacientov s GERD.

Poruchy motility pažeráka podľa príčiny delíme:

- Poruchy primárne (príčina je neznáma)
 - achalázia, pažerákový spazmus, hyperkontraktilný pažerák
- Sekundárne (pažeráková manifestácia iných ochorení)
 - systémové choroby spojivového tkaniva (sklerodermia, dermatomyozitída)
 - diabetes mellitus
 - primárne neurologické ochorenia (Parkinsonova choroba, myasténia gravis)
 - pseudoachalázie (malignity, Chagasova choroba)
 - vertebropatie
 - chronický etylizmus, otravy, toxíny
 - amyloidóza
 - myopatie
 - minerálové dysbalancie, hypovitaminózy, anémie
 - medikamentózne navodené poruchy motility

Podľa manometrického nálezu (Chicagska klasifikácia v3.0) delíme poruchy motility pažeráka na poruchy s výtokovou obštrukciou, ťažké a ľahké poruchy motility (Tabuľka č. 5).

Hlavné skupiny porúch pažerákovej motility	Podtypy motilitných porúch
Poruchy motility s výtokovou obštrukciou	Achalázia I. typu (klasická) Achalázia II. typu (s presurizáciami) Achalázia III. typu (spastická) Výtoková obštrukcia
Ťažké poruchy motility	Aperistaltika Distálny pažerákový spazmus Hyperkontraktilný pažerák (Jackhammer)
Ľahké poruchy motility	Neefektívna pažeráková motilita Fragmentovaná peristaltika

Tabuľka 5 Hlavné poruchy motility podľa Chicagskej klasifikácie

Achalázia a výtoková obštrukcia

Do prvej skupiny porúch motility patria poruchy s výtokovou obštrukciou: achalázia a výtoková obštrukcia EGJ. Najdôležitejší predstaviteľ je achalázia kardia. Achaláziu popísal už v roku 1672 Sir Thomas Willis.

Definícia a epidemiológia: achalázia patrí medzi vzácne ochorenia poruchy motility pažeráka. Všeobecne je ochorenie charakterizované absenciou peristaltiky tubulárneho pažeráka a poškodenou funkciou dolného pažerákového zvierača, čo má za následok obštrukciu výtokovej časti ezofago-gastrickej junkcie. Incidencia achalázie sa odhaduje na 0,5 -1 nových prípadov na rok na 100 000 obyvateľov a prevalencia cca. 10 prípadov na 100 000 obyvateľov. Postihuje všetky vekové skupiny, najčastejšie však býva diagnostikovaná u 30 – 60 ročných. Deti tvoria menej ako 5% pacientov s achaláziou.

Patofyziológia: ide o idiopatické ochorenie, to znamená že sa nepozná príčina ochorenia. Pravdepodobne je to súhra infekčných, enviromentálnych, imunitných a autoimunitných procesov u geneticky vnímavého jedinca.

Iniciálny spúšťač nie je známy ale predpokladá sa vírusová infekcia ako spúšťač zápalového neurodegeneratívneho procesu. Ako potenciálni kandidáti sú zvažovaní herpes simplex (HSV1), varicella zoster, bornavírus, ľudský papiloma vírus, vírus osýpok a ľudský polyomavírus 2. Počas priebehu ochorenia dochádza k selektívnej strate inhibičných postganglionických neurónov v myenterickom plexe distálneho pažeráka a dolného pažerákového zvierača. Neznámy spúšťač pravdepodobne spúšťa T-lymfocytami mediovanú imunitnú reakciu. V úvodných štádiách nachádzame neuritídu a ganglionitídu ale bez straty vlastných neurónov. V neskoršom štádiu dochádza k deštrukcii buniek myenterického ganglia a k fibróze. Okrem neurálneho zápalu u pacientov s achaláziou nachádzame známky kapilaritídy, venulitídy a plexitídy. Vzhľadom k prítomnosti antimyenterických protilátok predpokladáme aj autoimunitný proces. Neurodegenerácia inhibičných neurónov má za následok dysbalanciu excitačných a inhibičných neurónov. Excitačné neuróny prioritne uvoľňujú acetylcholín a inhibičné NO a vasoaktívny intestinálny polypeptid (VIP). Dysbalancia neurónov so stratou inhibičnej aktivity vedie k poruche relaxácie LES a v tubulárnom pažeráku k strate propulzívnej peristalky (úvodne je nahradená simultánnymi kontrakciami). Taktiež, pacienti s achaláziou majú 3,6x vyššie riziko autoimunitného procesu ako je diabetes I. typu, reumatoidná artritída, lupus erythematosus, Sjogrenov syndróm, polyglandulárny autoimunitný syndróm, psoriáza a iné.

V etiopatogenéze sa predpokladá aj genetická komponenta. Boli popísané familiárne prípady achalázie. Taktiež je známa asociácia achalázie s Allgrove syndrómom (alebo tripple A – achalázia, alakrímia, adrenálna insuficiencia), Smith-Lempi-Optiz syndrómom a Riley-Day syndrómom (familiárna dysautonómia).

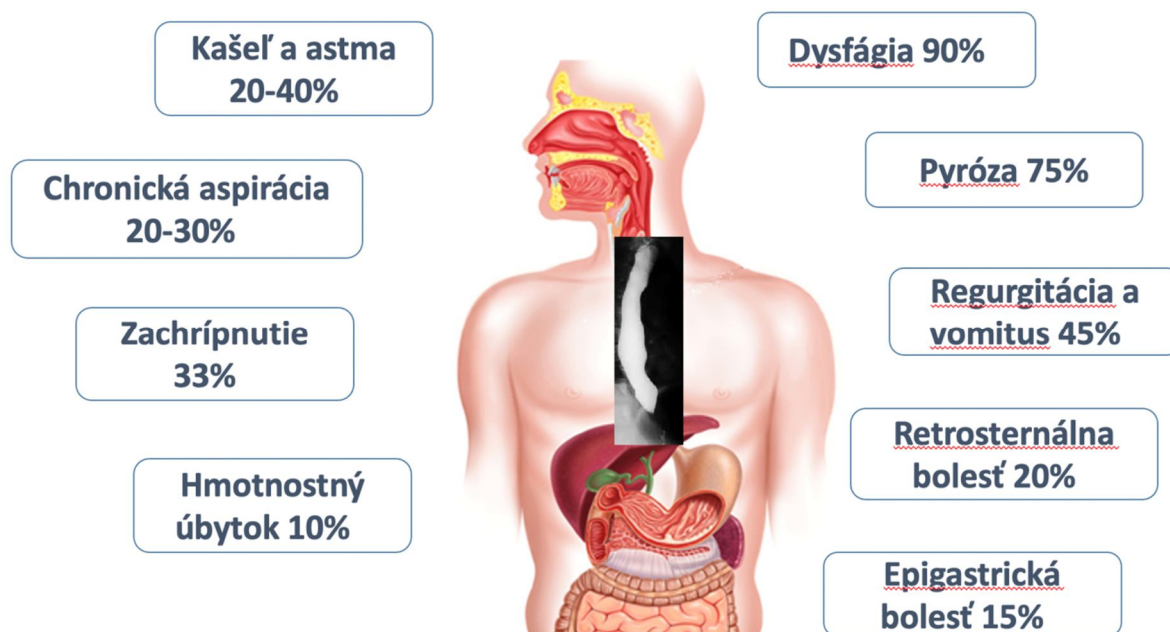
Klinický obraz: achalázia je postupne sa rozvíjajúce ochorenie. Klekárovi pacienti prichádzajú až neskoršom štádiu keď majú plne vyjadrenú dysfágiu, regurgitáciu a bolesti na hrudníku. Cieľenými otázkami však zistíme, že pacienti už roky pred stanovením diagnózy vykazovali určité nešpecifické znaky. Napríklad: ako poslední dojedali pri spoločnom stolovaní. Častejšie zapíjali jedlo. Neskôr nepreferovali suché pokrmy, ryžu, jablká. Počas alebo po jedle bolo zvýraznené grganie ev. častejší singultus.

Tieto náznaky si ale sami neuvedomovali. Neskôr sa pridružila aj intermitentné bolesti na hrudníku a logická dysfágia – na tuhé sústo. Bolesti bývajú počas jedla a pacienti pocítili keď im sťažený bolus prejde cez EGJ. Pomáha im zapíjanie sústa alebo Valsavove manévry. Prechodne môže prísť zlepšenie (pravdepodobne prechod achalázie do 1. typu – s dilatáciou). Prítomná býva regurgitácia a pacienti môžu pociťovať pyrózu čo vedie k často k chybnéj diagnóze a pacienti sú dlhodobo liečení na GERD. Dokonca sú referovaní na antirefluxovú operáciu fundoplikáciu. Dôležitým údajom je, že pacienti s achaláziou nepocitujú zlepšenie na PPI liečbe (ale pomáhajú antacída). Taktiež, regurgitovaný obsah nebýva kyslý a nastáva zvyčajne počas jedla. Okrem pažerákových symptómov sú pacienti referovaní na ORL pre chrapot, hlasovú únavu, na pneumologickú ambulanciu pre chronický kašeľ, opakované aspiračné pneumónie alebo záchvatový nočný kašeľ. Pokiaľ sa k nočnému kašľu pridá regurgitácia, ev. pacient nachádza na posteli regurgitovaný chýmus, diagnóza achalázie je vysoko suspektná. Na druhú stranu pacienti sú nezriedka sledovaní psychiatrom pre somatizáciu stavu, vzhľadom k tomu že nie vždy je možné achaláziu diagnostikovať konvenčnými metodikami. Medzi nešpecifické známky patrí hmotnostný úbytok, známky malnutrície, sarkopénia, ev. anémia (Obrázok č. 17).

K zhodnoteniu klinického stavu sa používa Eckhardtovo skóre (Tabuľka č. 6)

Skóre body	Symptóm			
	Hmotnostný úbytok (kg)	Dysfágia	Retrosternálna bolesť	Regurgitácia
0	bez	bez	bez	bez
1	pod 5	občasne	občasne	občasne
2	5-10	denne	denne	denne
3	nad 10	pri každom jedle	pri každom jedle	pri každom jedle

Tabuľka 6 Eckhart score sumarizujúce symptomatickú záťaž pacientov s achaláziou



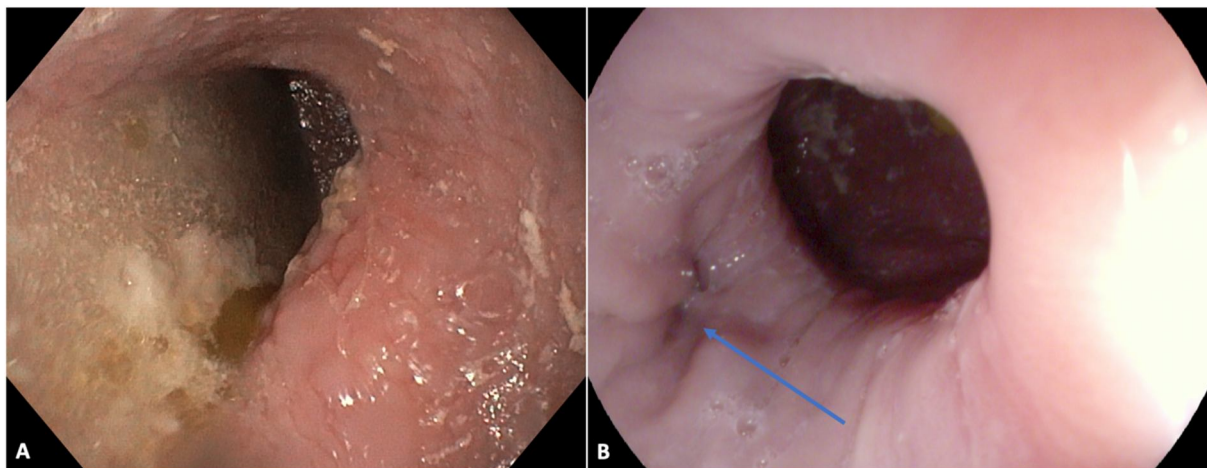
Obrázok 18 klinická prezentácia symptómov u pacientov s achaláziou
 Podľa: Tsuboi K. *Digestion*. 2012 Sinan H. *Dis Esophagus*. 2011 Ng KY *Hong Kong Med J*. 2010

Diagnostika: je postavená na anamnéze, endoskopickom vyšetrení, zobrazovacích vyšetreniach a manometrii s vysokým rozlíšením. Anamnesticky je pacient referovaný na vyšetrenie pre dysfágiu, regurgitáciu bez odpovede na PPI (refraktérny GERD) bolesti na hrudníku. Endoskopia je logickým krokom v diferenciálno-diagnostickom procese. V úvodných fázach achalázie nemusíme endoskopicky identifikovať žiadne známky svedčiace pre achaláziu. Na druhú stranu rozvinutá achalázia I. typu obvykle nepredstavuje diagnostický problém.

Endoskopické známky achalázie sú (Obrázok 18, 19):

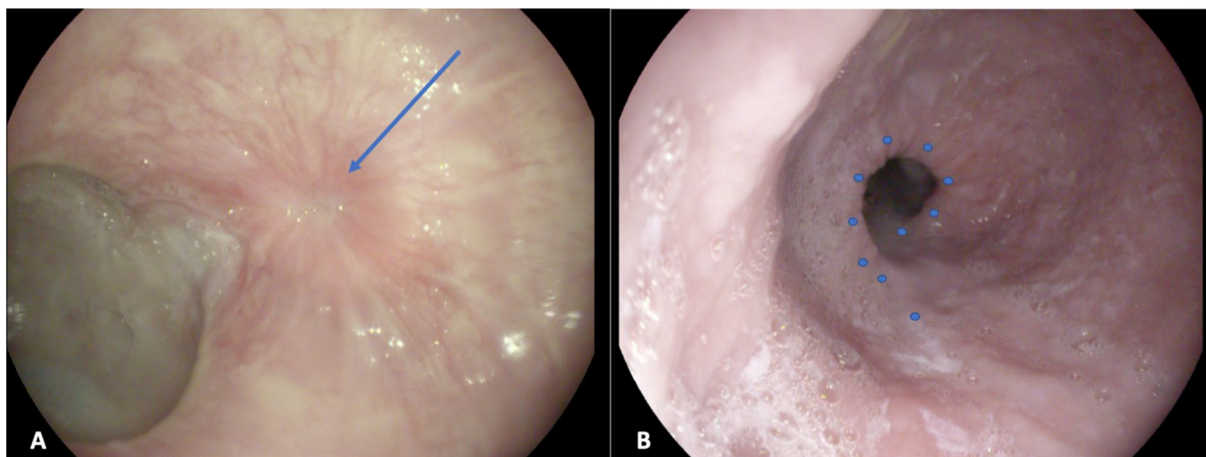
- obtiažna intubácia cez GEJ/ funkčný spazmus GEJ Je prítomný u viac ako 90% pacientov s achaláziou. Endoskopista pocíti „pop fenomén“ keď pri tlaku endoskopu cez oblasť EGJ pocíti náhle uvoľnenie odporu a preskočenie cez ezofagogastrickú junkciu
- aperistaltika/abnormálne kontrakcie pažeráka. Pozorný endoskopista si všimne pri vyšetrení pažeráka absenciu peristaltiky (44% pacientov). Naopak, u achalázií II. a III typu môžu byť prítomné chaotické spazmy pažeráka niekedy s bizarnými deformáciami lúmenu (tvorba vývrtiek, prechodných pseudodivertikulových vychlípenín)

- dilatácia lúmenu – pri pokročilých štádiách achalázie (achalázia I. typu) nachádzame dilatáciu lúmenu (40% pacientov), niekedy s obrazom megaezofágu. Megaezofágus môže byť sigmoidne vinutý.
- stáza tekutiny v pažeráku (retinované jedlo, slinostáza) – býva prítomná u cca 40 % endoskopovaných pacientov. Chýmus môže pretrvávajúť v pažeráku aj niekoľko dní. Sliny majú gélovitú konzistenciu.
- slizničné zhrubnutie/belavé povrchové povlaky/stagnačná ezofagitída/mykóza. Nezriedka nachádzame prítomnosť stagnačnej ezofagitídy, čo môže mylne zavádzať do diagnózy GERD. V teréne stagnácie chýmu sa často rozvíja mykotická ezofagitída. U dilatovaných pažerákov býva sliznica belavá, hrubá akoby “edematózna”.
- epifrenické divertikuly – epifrenický divertikul býva často v teréne porúch motility pažeráka ako napr. pri hyperkontraktilnom pažeráku alebo achalázii.



Obrázok 19 Endoskopické obrázky achalázie pažeráka 1

A. Dilatovaný lúmen so stagnáciou stravy B. Veľký epifrenický divertikul a spastická kardia označená šípkou (vlastné záznamy z IKGE JLF).



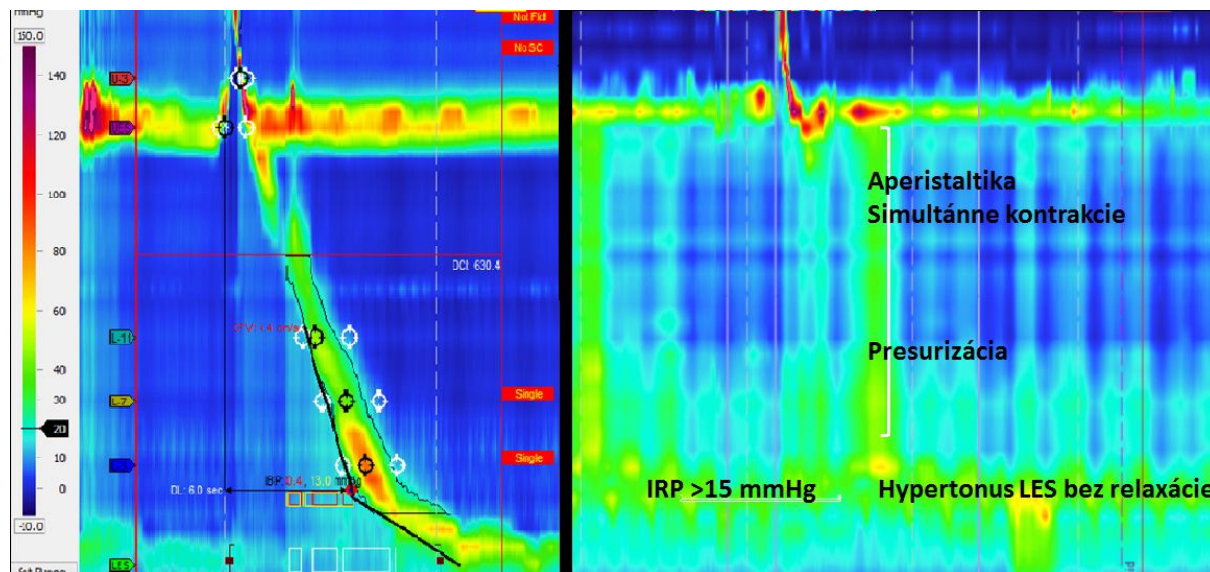
Obrázok 20 Endoskopické obrázky achalázie pažeráka 2

A. Spastická ezofagogastrická junkcia označená šípkou, B- nekoordinovaná peristaltika (v tvare vývrtky označená bodkami) (vlastné záznamy z IKGE JLF).

Zlatým štandardom diagnostiky je manometria s vysokým rozlíšením (HRM). RTG ezofagogram je vynikajúce doplnkové vyšetrenie k manometrii. Achalázia patrí medzi najlepšie manometricky dokumentované ochorenia. Príchod HRM priblížil patofyziológiu achalázie a priniesol viac porozumenia o funkčnom správaní achalatického pažeráka. Na základe charakteristických znakov achalázie aktuálne rozlišujeme tri typy achalázie, ktoré rozdielne odpovedajú na jednotlivé liečebné techniky. Základné manometrické charakteristiky na HRM sú v Tabuľke č. 7.

Charakteristické známky achalázie na HRM
Nekompletná relaxácia LES
Absencia peristaltiky LES
Ezofageálna presurizácia počas hltu
Perzistujúca presurizácia medzi hltmi
Skrátenie pažeráka
Pokles tlaku (depresurizácia) tela pažeráka po otvorení UES

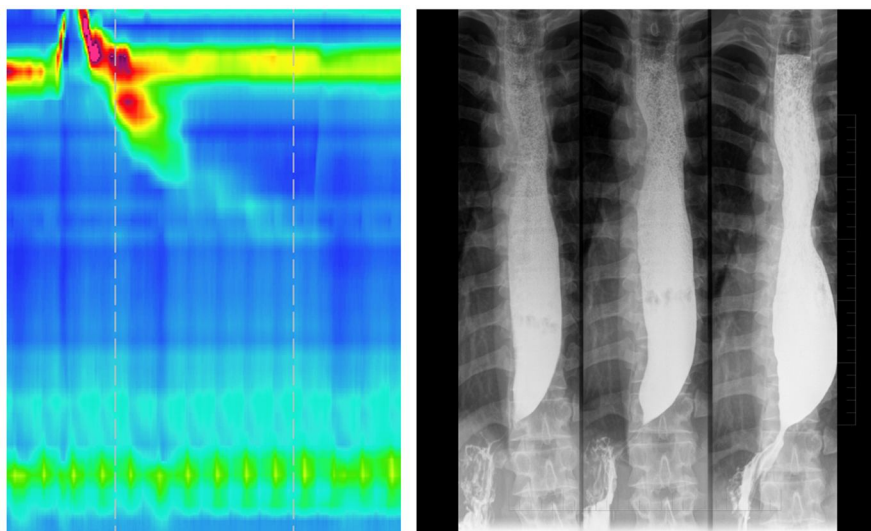
Tabuľka 7 Manometrické charakteristiky achalázie



Obrázok 21 Manometrický fyziologický záznam a záznam s achaláziou

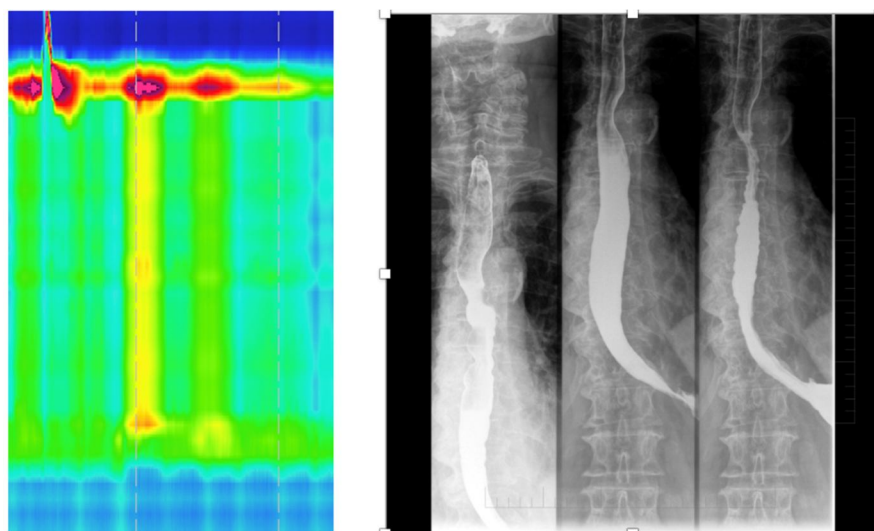
Vľavo na obrázku je fyziologický záznam pažeráka s propulzívnou peristaltikou a relaxáciou LES. Vpravo záznam pacienta s achaláziou II- typu s prítomnými panesofágovými presurizáciami, kontrakciami. Peristaltika nie je prítomná, taktiež je prítomný nerelaxujúci hypertenzný LES (vlastný záznam z ambulancie funkčnej diagnostiky IKGE JLF UK a UNM).

Achalázia I. typu bez presurizácii (klasická) (Obrázok č. 21). Predstavuje prirodzený vývoj achalázie II. typu. Na manometrickom obraze identifikujeme hypertonus dolného pažerákového zvierača a zároveň aperistaltiku. Nebývajú prítomné presurizácie. Je to preto, že nie sú prítomné žiadne kontrakcie cirkulárneho svalstva pažeráka. Postupne dochádza k dilatácii lúmen až do obrazu megaezofágu (priemer nad 6cm). Tento obraz je typický na RTG báriovom ezofagograme.



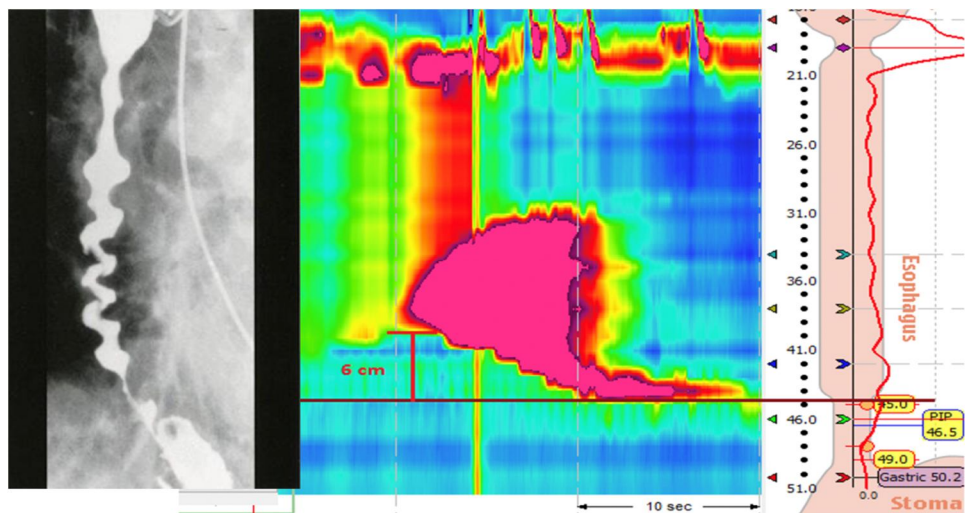
*Obrázok 22 Manometrický záznam a RTG ezofagogram pacienta s achaláziou I. typu
V zázname je absentujúca peristaltika a nie je prítomná relaxácia LES. V tomto štádiu ochorenia býva zvyčajne aj dilatácia lúmen pažeráka s obrazom „vtáčieho zobáčka“ na ezofagograme. Taktiež po použití bária ako kontrastnej látky sa tvorí hladinka v pažeráku. Pri vyšetrení timed barium esophagogram sa hodnotí hladina k.l. v 1 a 5 minúte (vlastný záznam z ambulancie funkčnej diagnostiky IKGE JLF UK a UNM)*

Achalázia II. typu (s presurizáciami) predstavuje najčastejší podtyp achalázie (Obrázok č. 22). Predpokladá sa, že ide o najskoršie štádium achalázie. V manometrickom obraze je prítomný spastický nerelaxujúci LES a zároveň sú prítomné panesofágové spazmy. Tie vznikajú z dôvodu nekoordinovaných kontrakcií cirkulárneho svalstva. Na RTG pasáži vidíme nepropulzívne kontrakcie, niekedy popisované ako terciárne spazmy. Lúmen nemusí byť v tomto štádiu dilatovaný.



*Obrázok 23 Manometrický záznam a RTG ezofagogram pacienta s achaláziou II. typu
V zázname nie je prítomná propulzívna peristaltika. Tá je nahradená simultánnymi kontrakciami (presurizáciami) LES je hypertenzný a po hlte nerelaxuje. V ezofagrame vidíme prítomnosť diskretných kontrakcií, niekedy terciárne spazmy. Lúmen pažeráka nie je dilatovaný. (vlastný záznam z ambulancie funkčnej diagnostiky IKGE JLF UK a UNM)*

Achalázia III. typu (vigorózna) je zriedkavá (Obrázok č. 23). Diskutuje sa, či sa jedná o podtyp achalázie alebo samostatnú jednotku. Na rozdiel od achalázie I. a II. typu je jej patofyziologickým podkladom dysregulácia inhibičných poostgangliových neurónov s prevahou excitačných neurónov. Následkom týchto zmien je predčasná vysoko silová kontrakcia distálneho pažeráku a nerelaxujúci LES. RTG ezofagogram nemá známky klasickej achalázie (obraz vtáčieho zobáčka) a dokonca nemusí byť prítomná stagnácia kontrastnej látky. Časté sú nepropulzívne spazmy s antiperistaltikou.



Obrázok 24 RTG ezofagogram a manometrický nálež achalázie III typu

V zázname je prítomná aperistaltika s presurizáciou a výraznou vysokosilovou kontrakciou distálneho pažeráka. Počas kontrakcie dochádza k skráteniu pažeráka o 6 cm (čo pri konvenčných manometriách mohlo falošne prezentovať ako relaxácia). Nie je prítomná relaxácia LES. (vlastný záznam z ambulancie funkčnej diagnostiky IKGE JLF UK a UNM)

CT vyšetrenie je vhodné pri podozrení na komplikovanú achaláziu, pred chirurgickým riešením, alebo k vylúčeniu pseudoachalázie. Niekedy úvodne CT vyšetrení vyslovíme podozrenie na prítomnosť achalázie. Nevýhodou je statické vyšetrenie, kde nemusia byť zachytené známky achalázie alebo naopak zachytené spazmy môžu imponovať ako štruktúry pažeráka.

Terapia: Kauzálna príčina a patogenéza ochorenia stále nie je objasnená aj preto je liečba achalázie len symptomatická. Cieľom liečby je symptomatická úľava od dysfágie a bolestí na hrudníku, zlepšenie evakuácie pažeráka prostredníctvom zníženia tlaku LES a prevencia vzniku megaezofágu.

Farmakologická terapia:

V terapii sa s čiastočným efektom uplatňujú nitráty (isosorbid dinitrát), blokátory kalciových kanálov (nifedipín), a inhibítory 5'- fosfodiesterázy sildenafil. Cieľom je znížiť tonus LES prostredníctvom pôsobenia na hladný sval a zvýšenie NO. Nevýhodou je nedostatočný efekt a nežiadúce účinky ako bolesti hlavy, ortostatický hypotenzia a edémy. Aktuálne sa medikamentózna terapia využíva na preklenutie obdobia do realizácie endoskopického alebo chirurgického riešenia.

Endoskopická aplikácia botulinium toxínu.

Cieľom tejto terapie je prostredníctvom botulinium toxínu zablokovat' uvoľňovanie acetylcholínu v oblasti LES (ev. v iných častiach pažeráka pri spazmoch). Napriek tomu, že sa jedná o bezpečnú, dobre tolerovanú a krátkodobo efektívnu metódu, po jednom roku pretrváva efekt len u 40% pacientov. Táto metóda je rezervovaná pre pacientov rizikových na iný druh terapie.

Endoskopická pneumatická dilatácia.

V posledných desaťročiach sa striedavo preferovali dilatačné a operačné techniky. Zdokonalenie endoskopie a pneumatických dilatátorov malo za následok zníženie perforačných príhod a zlepšenie efektivity pneumatickej dilatácie, naopak príchod miniinvazívnej chirurgie sprostredkoval málo traumatizujúce laparoskopické zákroky. Pneumatická dilatácia je považovaná za efektívny endoskopický spôsob terapie achalázie. Cieľom je mechanická disrupcia cirkulárnych svalov LED prostredníctvom tuhého pneumatického balóna. Samotná dilatácia prebieha pod endoskopickou alebo RTG kontrolou. Odporúča sa stupňovitá dilatácia 3cm, 3,5cm a 4 cm v jednotlivých sedeniach s 2-4 týždňovými odstupmi. Jedná o relatívne bezpečnú metódu (aj keď riziko perforácie sa udáva v cca 1%). Menej účinná je u mladých mužov pod 40 rokov a u pacientov s achaláziou I. stupňa (hlavne s dilatovaným pažerákom) a s achaláziou III. typu (spastickou - vigoróznou). Účinok výrazne narastá po 3 sedeniach dilatácie.

Hellerova myotómia.

Chirurgická terapia predstavená Erstom Hellerom v roku 1914 je považovaná za definívny zlatý štandard v terapii achalázie. Laparoskopickým prístupom je realizovaná myotómia cirkulárnych a transverzálnych svalových snopcov. Výhodou je aj možnosť

realizácie parciálnej antirefluxovej manžety (Dorova fundoplikácia). Prognosticky lepší sú mladí pacienti pod 40 rokov, s vysokým tlakom LES. Efektivita sa pohybuje od 88 do 95%. Naopak, nie ideálne výsledky sú pri achalázii I. typu s dilatovaným pažerákom. Napriek tomu je operačná technika preferovaná pred balónovou dilatáciou, u ktorej sú výsledky horšie.

Perorálna endoskopická myotómia

Prelom nastal pri zavedení POEM (perorálna endoskopická myotómia). POEM po prvý krát realizoval Parischa a kol. v r. 2007 na zvieracom modeli. Prvý krát u ľudí bola táto technika realizovaná Inoue a kol. v roku 2010. Od vtedy sa táto endoskopická myotómia udomácnila prakticky celosvetovo a je akceptovanou metódou terapie achalázie. Perorálna endoskopická myotómia je endoskopický terapeutický zákrok „state of art“ endoskopie. Ide o relatívne mladú metódu, ale doposiaľ krátkodobé ako aj strednedlho dobré výsledky sú prinajmenšom porovnateľné s Hellerovou myotómiou. Počas výkonu sa v distálnej časti pažeráka endoskopicky vstupuje do submukózy, následne sa axiálne tubulizuje pažerák v submukóze až na časť kardia žalúdka a v následnom kroku sú v submukóznom tunely selektívne rozrušené cirkulárne vlákna. Na konci zákroku je ezofagálny vstup do submukózy uzavretý endoklipmi. Takýto postup umožňuje vykonanie aj dlhej myotómie v distálnom pažeráku a proximálnej časti žalúdka. Efektivita POEM je 97%-82% teda porovnateľná s Hellerovou myotómiou. Nevýhodou je, že okolo 40% pacientov po POEM trpí refluxom. Metóda je výhodná pri III. type achalázie (vigorózna achalázia) kde „klasickými technikami“ je terapeutický manažment ťažko zvládnuteľný. Problémom je dlhý spastický úsek distálneho pažeráka, kde dilatáciou ev. Hellerovou myotómiou nie je možná dostatočne dlhá myotómia cirkulárnej svaloviny distálneho pažeráka. Títo pacienti, napriek myotómii spastického LES často naďalej trpia bolesťami na hrudníku, ktoré sú pri tomto variante dominantným symptómom. Zdá sa, že tento problém môže byť vyriešený perorálnou endoskopickou myotómiou (POEM).

Výtoková obštrukcia

Výtoková obštrukcia patrí medzi prvú skupinu ochorení s achaláciou, ktorých črtou je nekompletná relaxácia EGJ.

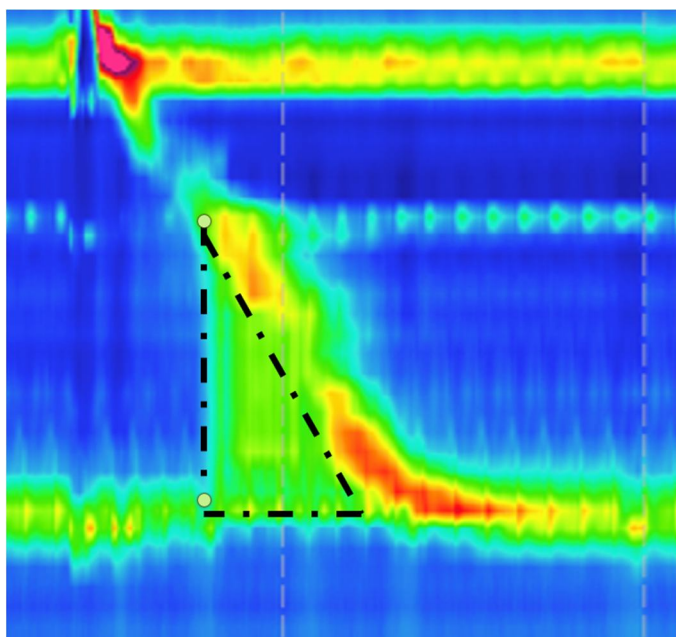
Výtoková obštrukcia (Obrázok č. 24) je definovaná ako zvýšené IRP s dostatočnou peristaltikou na to, aby nesplnila kritériá achalázie. Etiologicky môže ísť o:

- nedostatočne vyjadrenú achaláziu
- pseudoachaláziu: napr. pri eozinofilnej ezofagitíde, prstencoch, nádoroch v oblasti EGJ, obštrukcii pažerákovým varixom
- zvýšenú tuhosť steny pažeráka kvôli infiltratívnomu ochoreniu, fibróze
- vaskulárnu obštrukciu v distálnom pažeráku (aneuryzma aorty)
- anatomicke zmeny - manifestáciu sklznej alebo paraezofágovej hiátovej hernie, stav po fundoplikácii, stav po bariatrickej chirurgii
- centrálnu obezitu (vysoký intraabdominálny tlak)
- vplyv liekov - najčastejšie opiátov

Klinický obraz zahŕňa dysfágiu, bolesti na hrudníku, regurgitáciu, niekedy hmotnostný úbytok.

Diagnosticky by prvým krokom mala byť endoskopia horného GIT s biopsiáciou pažeráka a dôkladným prezretím fundu a kardie žalúdka v endoskopickej inverzii. Manometricky nachádzame zvýšené IRP nad 15 mmHg, a vyšší distálny kontraktilný integrál DCI. Pritom musí byť zachovaná peristaltika (rozdiel od achalázie). Niekedy nastáva diferenciálno-diagnostická nejasnosť pri achalázii III. typu. Vtedy poslúži RTG ezofagogram s určením hladiniek kontrastnej látky v 1, 5 minúte tzv. TBE-timed barium esophagogram. Novšie je možné použitie EndoFLIP (endoskopickej endoluminálnej pažerákovej planimetrie), ktorá aktuálne v SR nie je dostupná.

Nález výtokovej obštrukcie EGJ by mal viesť k pátraniu po možnej etiológii (napr. pomocou endosonografie, CT), hlavne pre vylúčenie nádorového procesu. Manažment závisí od vyvolávajúcej príčiny. V prípade nedokázania etiológie, môžeme empiricky nasadiť PPI, ev. využiť lieky znižujúce tonus LES (nifedipín, nitráty) a odpozorovať klinický efekt (väčšinou je ich efekt slabý). Keďže je známe, že u pacientov s miernymi symptómami dokážu tieto spontánne ustúpiť, pacienta pozveme s odstupom času na kontrolu (hlavne za účelom možného demaskovania etiológie). V literatúre nachádzame reporty a série pacientov, ktorí úspešne podstúpili dilatáciu alebo botulotoxínovú terapiu. POEM sa javí ako možná efektívna stratégia v ťažších prípadoch neodpovedajúcich na liečbu, ale aktuálne EBM dáta nie sú k dispozícii.



*Obrázok 25 Manometrický nálež u pacienta s výtokovou obštrukciou
Je prítomná peristaltika, a nie je prítomná relaxácia LES IRP nad 15 mmHg/s/cm2. Naopak vidíme hypertenznú deltovitú oblasť s vysokým DCI nad LES (orámovaná perforovanou čiarou) (vlastný záznam z ambulancie funkčnej diagnostiky IKGE JLF UK a UNM).*

Ťažké poruchy motility

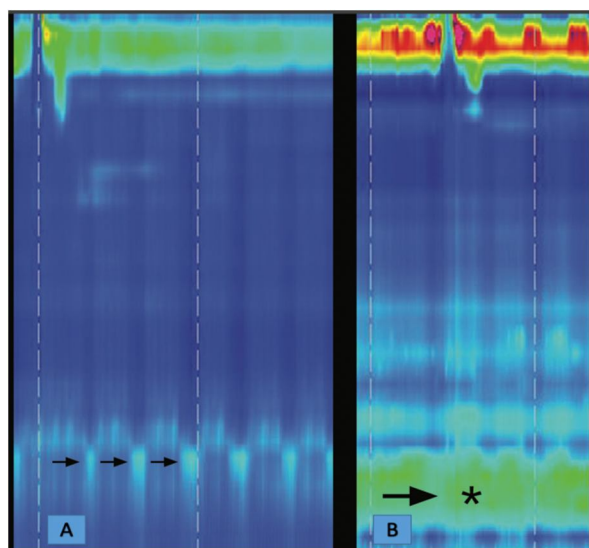
Ide o poruchy, ktoré nespĺňajú kritériá achalázie a výtokovej obštrukcie a nenachádzajú sa u zdravých ľudí. Podmienkou je normálna relaxácia EGJ (normálne IRP). Medzi ťažké poruchy motility patrí :

- neprítomná peristaltika (aperistaltika)
- distálny pažerákový spazmus
- Jackhammer pažerák

Aperistaltika

Aperistaltika (v angl. literatúre absent contractility) je vzácny nálež na manometrii. Zahŕňa normálny relaxačný tlak a 100% zlyhanú peristaltiku. Typickým príkladom je systémová skleróza. Podľa ochorenia sa aj nálezy, ktoré majú ťažkú hypotóniu dolného pažerákového zvierača a aperistaltiku nazývajú aj „scleroderma like pattern“ čiže manometrický vzor podobný sklerodermii. Niekedy je úskalím rozoznať skleroderma like a I. typ achalázie. Práve IRP a RTG pasáž sú dobrými diferenciálnymi pomôckami. Títo pacienti sú predisponovaní k ťažkému GERD. Jednak je prítomná ťažká hypotónia

dolného pažerákového zvierača a na druhú stranu je výrazne narušený chemický a mechanický klírens pažeráka. Kontakt pažeráka s refluxátom je teda častejší a dlhší, čo vedie k častejším komplikáciám GERD ako sú ezofagitídy vyššieho stupňa, vredy, krvácania. Terapeutický problém je pri indikácii antirefluxnej operácie, lebo aperistaltika je relatívna kontraindikácia pre vznik pooperačnej dysfágie. V takom prípade po zvážení benefitu pre pacienta volíme parciálnu fundoplikáciu (Toupet, Dor).



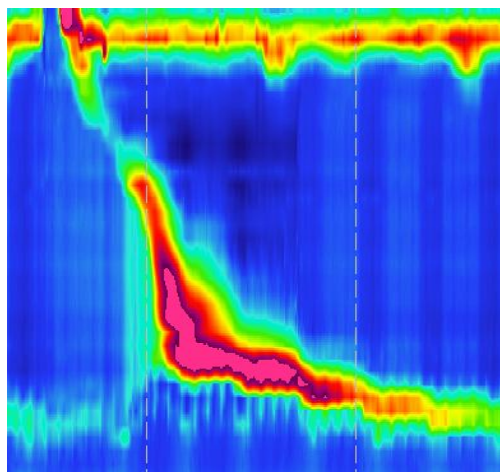
Obrázok 26 manometrický nález aperistaltiky a achalázie I. typu

A- aperistaltika pri sklerodermi – je prítomná aperistaltika a ťažká hypotónia LES. Na zázname (označené šípkami) je viditeľné len kontrakcie bránice. B – podobný manometrický nález pacienta s achaláziou I. typu. Na rozdiel od sklerodermie je prítomný vysoký tlak LES, ktorý nerelaxuje (IRP je nad 15). (vlastný záznam z ambulancie funkčnej diagnostiky IKGE JLF UK a UNM)

Distálny pažerákový spazmus (starší názov: difúzny spazmus pažeráka)

Je charakterizovaný prítomnosťou predčasných kontrakcií. Patofyziologicky ide o poruchu deglutitívnej inhibície (Obrázok č. 26). Dôležitý je skorým načasovaním hyperkontrakcie. Klinicky sa prejavuje ako retrosternálna bolesť pažerákového pôvodu. Bolesť je obvykle silná a vystreľuje medzi lopatky. Pacienti sú často vyšetrovaní pre anginózne bolesti s negatívnym kardiologickým nálezom. Mylnú diagnózu podporuje aj fakt, že pacientom sa uľaví po podaní nitroglycerínu. Bolesť často vyžaruje pozdĺž jugula, laterálnej strany krku, pozdĺž sánky smerom kuchu (pozorovanie autorov). Ďalším symptómom je dysfágia a regurgitácia. Etiologicky je pravdepodobne porucha NO regulácie. GERD je považovaný za jeden z hlavných faktorov. Niektorí pacienti s distálnym spazmom progredujú do achalázie. V liečbe sa z medikamentózneho terapie uplatňujú PPI, kalciové blokátory, nitráty, inhibítory 5-fosfodiesterázy (sildenafil), SSRI

a tricyklické antidepresíva. Z endoskopických metód je to dilatácia a injektáž botulotoxínu. V literatúre sú údaje o možnosti POEM s dobrým efektom. Aj naše limitované skúsenosti potvrdili dobrý efekt POEM v terapii distálneho spazmu rezistentného na konzervatívnu terapiu.

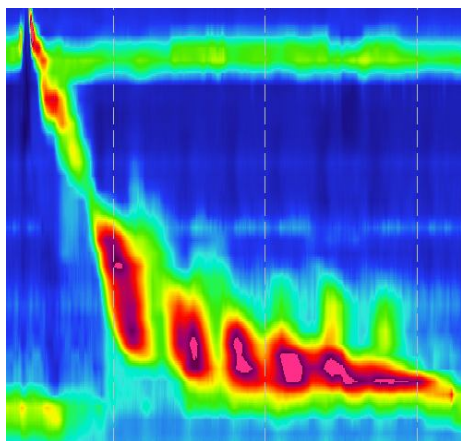


Obrázok 27 Manometrický záznam distálneho spazmu pažeráka

Je prítomná peristaltika, relaxácia LES a zároveň v distálnej časti pažeráka je predčasná kontrakcia so zvýšenou kontrakčnou silou. (vlastný záznam z ambulancie funkčnej diagnostiky IKGE JLF UK a UNM)

Hyperkontraktilný (Jackhammer) pažerák

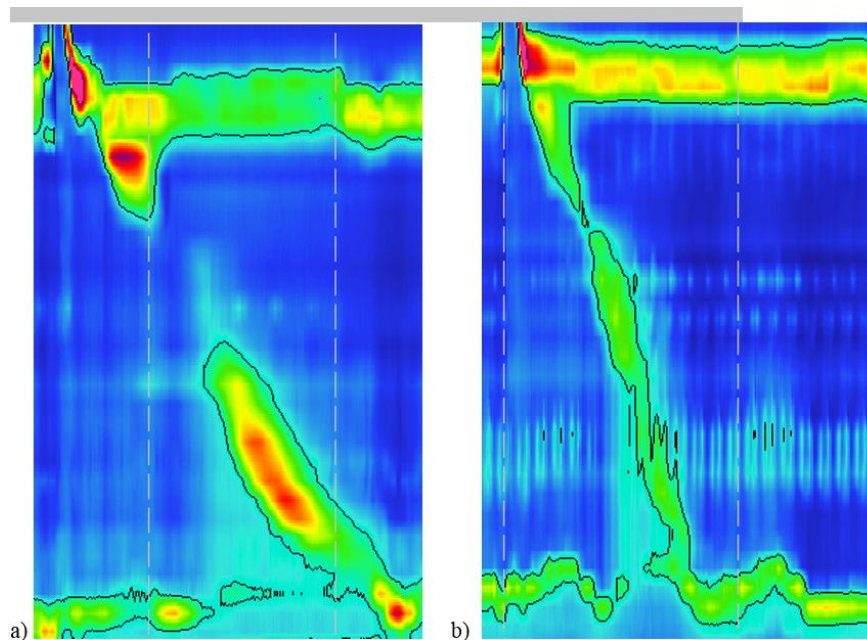
Je typický peristaltikou s veľkou silou (vysokým DCI). Charakteristickým manometrickým obrazom sú kontrakcie charakteru úderov zbíjačky (preto aj názov Jackhammer) (Obrázok č. 27). Je to heterogénna porucha, ktorá môže vzniknúť v kontexte výtokovej obštrukcie, GERD alebo eozinofilnej ezofagitídy. Klinicky sa prejavuje silnými záchvatovými bolesťami na hrudníku. Prítomná býva intermitentná dysfágia, regurgitácia. V niektorých prípadoch sa v kontexte hyperkontraktilného pažeráka vyvinie divertikul. Terapia je podobná ako pri distálnom spazme.



Obrázok 28 Manometrický záznam hyperkontraktilného Jackhammer pažeráku. V zázname sú prítomné repetitívne distálne spazmy veľkej sily – ako údery zbíjačky (vlastný záznam z ambulancie funkčnej diagnostiky IKGE JLF UK a UNM)

Ľahké poruchy motility sú najčastejšie nálezy na manometrii. Medzi ľahké poruchy patrí:

- fragmentovaná peristaltika (v minulosti: slabá peristaltika s veľkými/malými peristaltickými defektami)
- neefektívna pažeráková motilita (v minulosti: frekventná zlyhaná peristaltika)



Obrázok 29 manometrický záznam ľahkých porúch motility
a) fragmentovaná kontrakcia (pri viac ako 50% takýchto hltov môžeme konštatovať, že sa jedná o fragmentovanú peristaltiku. Zlom, t.j. výpadok peristaltickej vlny v hornej tretine pažeráka resp. zníženie jej tlaku pod 20 mmHg je dlhší ako 5cm. b) zobrazená neefektívna kontrakcia, Pri 50% takýchto hltov konštatujeme neefektívnu motilitu. (vlastný záznam z ambulancie funkčnej diagnostiky IKGE JLF UK a UNM)

Pre diagnózu fragmentovanej kontrakcie (aj peristaltiky) je určujúca prítomnosť veľkých zlomov na 20 mmHg izobarickej kontúry s dĺžkou nad 5 cm. Tieto zlomy sú signifikantne častejšie u pacientov s dysfágiou, než u zdravých. O fragmentovanej peristaltike hovoríme v prípade nálezu fragmentovaných kontraktii aspoň pri 50% hltoch (Obrázok č. 28).

Neefektívna pažeráková motilita je daná nálezom neefektívnych kontraktii (DCI < 450 mmHg/s/cm) aspoň pri 50% hltoch protokolu. Pri neefektívnom hlte je predpoklad nedostatočného očistenia pažeráka a predĺženia času chemického klírensu.

Malé poruchy peristaltiky sa môžu nachádzať aj u zdravých ľudí (asymptomatických), ale častejšie ich vidáme u pacientov s GERD. Terapeutické možnosti ovplyvnenia ľahkých porúch motility sú výrazne limitované. Nie je aktuálne dostupná žiadna účinná terapia, aj keď niektoré prokinetiká (prucalopride, itopride, acotiamide) môžu zlepšovať charakter peristaltiky. Na druhú stranu ľahké poruchy pažeráka nie sú kontraindikáciou antirefluxovej chirurgie. Viac ako 70% pacientov sa aj bez intervencie stane asymptomatickými. Len málo percent pacientov časom progreduje do závažnejších porúch motility.

Súhrn

1. Poruchy motility pažeráka predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktorá sa dominantne prejavuje dysfágiou, odynofágiou, regurgitáciou alebo bolesťami za hrudnou kosťou.
2. Diferenciálna diagnostika je postavená na anamnéze a fyzikálnom vyšetrení, endoskopii, RTG pasáži pažerákom kontrastnou látkou a CT.
3. Zlatý štandard v diagnostike predstavuje manometria s vysokým rozlíšením.
4. Poruchy motility môžu byť primárne (nie je známa príčina) a sekundárne (pažeráková manifestácia iných ochorení).
5. Na základe manometrických nálezov sa etablovala klasifikácia a delenie porúch motility pažeráka tzv. Chicágska klasifikácia v3.0. Podľa manometrického nálezu identifikujeme 3 skupiny porúch motility pažeráka.
 - poruchy motility s výtokovou obštrukciou (achalázia I, II, III, výtoková obštrukcia)
 - ťažké poruchy motility (aperistaltika, distálny pažerákový spazmus, hyperkontraktilný pažerák)
 - ľahké poruchy motility (neefektívna pažeráková motilita, fragmentovaná peristaltika)
6. Achalázia je idiopatické ochorenie neznámej etiológie. Patofyziologicky dochádza k neuritíde so stratou inhibičných neurónov v myenterických gangliách. Výsledkom je strata propulzívnej peristaltiky distálnych 2/3 tubulárneho pažeráka a hyperkontraktilný, nerelaxujúci dolný pažerákový zvierač. Klinicky sa prejavuje progredujúcou logickou dysfágiou, regurgitáciou, bolesťami na hrudníku a hmotnostným úbytkom.
7. Podľa manometrie rozoznávame 3 podtypy achalázie:
 - Achalázia I. typu (klasická) – je koncové štádium achalázie. Manometricky nie je prítomná peristaltika ani relaxácia LES. Nie sú prítomné simultánne spazmy pažeráka. Na RTG je prítomný klasický obraz achalázie – dilatácia, a príznak vtáčieho zobáčka v oblasti EGJ. Pokiaľ je lúmen nad 6 cm vzniká endstage ezofagus - megaefozofagus. Endoskopicky môže byť retinovaný chýmus a ťažký prechod cez EGJ bez známok infiltrácie sliznice.
 - Achalázia II. typu (s presurizáciami) je skoré štádium achalázie. Manometricky je propulzivná peristaltika nahradená simultánnymi

spazmami. Nie je prítomná relaxácia LES. Na RTG pasáži nemusí byť dilatácia pažeráka, môžu byť prítomné chaotické nepropulzívne spazmy (terciárne kontrakcie). Endoskopicky nemusí byť rozpoznateľná, prítomný býva ťažší prechod cez EGJ, ev bizardné tvary lúmen pažeráka

- Achalázia III. typu (vigorózna) je najmenej častý typ. Manometricky sú prítomné silné vysokotlakové spazmy. Klinicky dominuje bolesť za hrudnou kosťou.

8. Terapia achalázie je

- farmakologická – málo efektívna (nitráty, blokátory kalciových kanálov a inhibítory 5-fosfodiesterázy)
- endoskopická: injektáž bolulotoxínom, pneumatická stupňovitá dilatácia LES. Zvyčajne je nutné procedúry opakovať
- chirurgická: Hellerova myotóma s parciálnou fundoplikáciou (vysoko efektívna), ezofagektómia - pri end stage pažerákoch
- POEM – perorálna endoskopická myotómia, nová metóda efektivity porovnateľná s Hellerovou myotómiou, efektívna hlavne pri III. type achalázie. Nevýhoda je GERD po myotómii

9. Výtoková obštrukcia: heterogénne príčiny - vždy je nutné vylúčiť

pseudoachaláziu a možnú neopláziu pažeráka alebo okolia, vylúčiť opiáty. Časom môžu ustať, alebo progredovať do achalázie.

10. Aperistaltika: býva hlavne pri systémových ochoreniach ako sklerodermia.

Komplikáciou je ťažký GERD. Fundoplikácia je relatívna kontraindikácia

11. Distálny pažerákový spazmus a hyperkontraktilný pažerák: patria medzi ťažké poruchy motility. Prezentujú sa bolesťami za hrudnou kosťou a dysfágiou.

Terapiou sú Ca-blokátory, nitráty, PPI aj vyššie dávky, inhíbitory 5-fosfodiesterázy. Zváženie botulotoxínu v budúcnosti možno POEM

12. Ľahké poruchy motility: majú aj inak zdraví ľudia, často asymptomatické. Bývajú častejšie pri GERD. Terapia obvykle nie je nutná, resp. zodpovedá liečbe GERD.

Bibliografia

- 1 Almansa, C., Heckman, M. G., DeVault, K. R., Bouras, E. & Achem, S. R. Esophageal spasm: demographic, clinical, radiographic, and manometric features in 108 patients. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* **25**, 214-221, doi:10.1111/j.1442-2050.2011.01258.x (2012).
- 2 Carlson, D. A. *et al.* Evaluation of Esophageal Motility Utilizing the Functional Lumen Imaging Probe. *The American Journal of Gastroenterology* **111**, 1726-1735, doi:10.1038/ajg.2016.454 (2016).
- 3 Clément, M., Zhu, W. J., Neshkova, E. & Bouin, M. *Jackhammer Esophagus: From Manometric Diagnosis to Clinical Presentation*, (2019).
- 4 Denaxas, K., Ladas, S. D. & Karamanolis, G. P. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Annals of Gastroenterology* **31**, 165-170, doi:10.20524/aog.2018.0228 (2018).
- 5 Ďuriček, M., Bánovčin, P. & Hyrdel, R. Poruchy motility pažeráka - Chicagska klasifikácia, v3. **69**, 130-138 (2015).
- 6 Fox, M. R. *et al.* Clinical measurement of gastrointestinal motility and function: who, when and which test? *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* **15**, 568-579, doi:10.1038/s41575-018-0030-9 (2018).
- 7 Gockel, I., Müller, M. & Schumacher, J. Achalasia—a Disease of Unknown Cause That Is Often Diagnosed Too Late. *Deutsches Ärzteblatt International* **109**, 209-214, doi:10.3238/arztebl.2012.0209 (2012).
- 8 Herbella, F. A. M. & Patti, M. G. Modern pathophysiology and treatment of esophageal diverticula. *Langenbeck's Archives of Surgery* **397**, 29-35, doi:10.1007/s00423-011-0843-2 (2012).
- 9 Kahrilas, P. J., Bredenoord, A. J., Carlson, D. A. & Pandolfino, J. E. Advances in Management of Esophageal Motility Disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* **16**, 1692-1700, doi:10.1016/j.cgh.2018.04.026 (2018).
- 10 Kahrilas, P. J. *et al.* The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **27**, 160-174, doi:10.1111/nmo.12477 (2015).
- 11 Kahrilas, P. J., Katzka, D. & Richter, J. E. Clinical Practice Update: The Use of Per-Oral Endoscopic Myotomy in Achalasia: Expert Review and Best Practice Advice From the AGA Institute. *Gastroenterology* **153**, 1205-1211, doi:10.1053/j.gastro.2017.10.001 (2017).
- 12 Kandulski, A., Fuchs, K.-H., Weigt, J. & Malfertheiner, P. Jackhammer esophagus: high-resolution manometry and therapeutic approach using peroral endoscopic myotomy (POEM). *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* **29**, 695-696, doi:10.1111/dote.12182 (2016).
- 13 Kim, J. H. *et al.* Is aperistalsis with complete lower esophageal sphincter relaxation an early stage of classic achalasia? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **22**, 536-541, doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04517.x (2007).
- 14 Kumar, S. *et al.* Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **45**, 883-898, doi:10.1111/apt.13963 (2017).
- 15 Kumbhari, V. *et al.* Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endoscopy International Open* **3**, E195-201, doi:10.1055/s-0034-1391668 (2015).
- 16 Laique, S. *et al.* Clinical Characteristics and Associated Systemic Diseases in Patients With Esophageal "Absent Contractility"-A Clinical Algorithm. *Journal of Clinical Gastroenterology* **53**, 184-190, doi:10.1097/MCG.0000000000000989 (2019).
- 17 Mittal, R. & Vaezi, M. F. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *New England Journal of Medicine* **383**, 1961-1972, doi:10.1056/NEJMra2000328 (2020).
- 18 Mundre, P., Black, C. J., Mohammed, N. & Ford, A. C. Efficacy of surgical or endoscopic treatment of idiopathic achalasia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **0**, doi:10.1016/S2468-1253(20)30296-X (2020).
- 19 Ng, K. *et al.* and treatment outcome of achalasia in a regional hospital in Hong Kong. 5.
- 20 Oude Nijhuis, R. a. B. *et al.* European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterology Journal* **8**, 13-33, doi:10.1177/2050640620903213 (2020).

- 21 Paterson, W. G., Goyal, R. K. & Habib, F. I. Esophageal motility disorders. *GI Motility online*, doi:10.1038/gimo20 (2006).
- 22 Ratuapli, S. K. *et al.* Opioid-Induced Esophageal Dysfunction (OIED) in Patients on Chronic Opioids. *The American Journal of Gastroenterology* **110**, 979-984, doi:10.1038/ajg.2015.154 (2015).
- 23 Richards, W. O. *et al.* Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Annals of Surgery* **240**, 405-412; discussion 412-415, doi:10.1097/01.sla.0000136940.32255.51 (2004).
- 24 Richter, J. E. Oesophageal motility disorders. *Lancet (London, England)* **358**, 823-828, doi:10.1016/S0140-6736(01)05973-6 (2001).
- 25 Roman, S. & Kahrilas, P. J. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterology Clinics of North America* **42**, 27-43, doi:10.1016/j.gtc.2012.11.002 (2013).
- 26 Roman, S., Lin, Z., Kwiatek, M. A., Pandolfino, J. E. & Kahrilas, P. J. Weak Peristalsis in Esophageal Pressure Topography: Classification and Association With Dysphagia. *The American journal of gastroenterology* **106**, 349-356, doi:10.1038/ajg.2010.384 (2011).
- 27 Roman, S. *et al.* Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high-resolution esophageal pressure topography (EPT). *The American Journal of Gastroenterology* **107**, 37-45, doi:10.1038/ajg.2011.313 (2012).
- 28 Samo, S. & Qayed, E. Esophagogastric junction outflow obstruction: Where are we now in diagnosis and management? *World Journal of Gastroenterology* **25**, 411-417, doi:10.3748/wjg.v25.i4.411 (2019).
- 29 Schlottmann, F. & Patti, M. G. Primary Esophageal Motility Disorders: Beyond Achalasia. *International Journal of Molecular Sciences* **18**, doi:10.3390/ijms18071399 (2017).
- 30 Sinan, H. *et al.* Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* **24**, 224-228, doi:10.1111/j.1442-2050.2010.01126.x (2011).
- 31 Tsuboi, K. *et al.* Insights gained from symptom evaluation of esophageal motility disorders: a review of 4,215 patients. *Digestion* **85**, 236-242, doi:10.1159/000336072 (2012).
- 32 Vaezi, M. F., Pandolfino, J. E. & Vela, M. F. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *The American Journal of Gastroenterology* **108**, 1238-1249; quiz 1250, doi:10.1038/ajg.2013.196 (2013).
- 33 van Hoeij, F. B. & Bredenoord, A. J. Clinical Application of Esophageal High-resolution Manometry in the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* **22**, 6-13, doi:10.5056/jnm15177 (2016).
- 34 Zaninotto, G. *et al.* The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* **31**, doi:10.1093/dote/doy071 (2018).

Funkčné ochorenia pažeráka

Definícia a klasifikácia

Funkčné ochorenia pažeráka (FOP) sú definované ako skupina ochorení, ktoré sa prejavujú pažerákovými symptómami (pálenie záhy, bolesť na hrudníku, dysfágia, globus). Zároveň vznik týchto symptómov nemôže byť spôsobený organickým ochorením (obštrukcia pažeráka, striktúra, nádor, eozinofilná ezofagitída, peptická stenóza), závažnými motorickými poruchami (achalázia, výtoková obštrukcia ezofagogastrickej junkcie, absentujúca peristaltika, distálny pažerákový spazmus, Jackhammer pažerák). Taktiež sa na vzniku symptómov nesmie podieľať patologická expozícia kyseliny v pažeráku. Metabolické a zápalové ochorenia, ktoré by vysvetľovali vznik symptómov, taktiež diskvalifikujú diagnózu funkčných ochorení pažeráka.

IV. Rímske kritériá (Roma IV.) rozoznávajú 5 funkčných porúch pažeráka a to:

- funkčná bolesť na hrudníku
- funkčná pyróza
- hypersenzitivita na reflux (starší názov hypersenzitívny pažerák)
- glóbus
- funkčná dysfágia

Symptómy funkčných ochorení pažeráka sa často prekrývajú s inými funkčnými syndrómami v GI-Te, zároveň môže byť prítomné aj kombinácie viacerých pažerákových funkčných ochorení. Tieto ochorenia, tak ako aj iné funkčné ochorenia v GIT môžu zároveň prebiehať s inými organickými, resp. slizničnými (overlap) ochoreniami a sú často asociované so psychosociálnymi spúšťačmi a inými komorbiditami.

Z klinického pohľadu sú diagnostickým a hlavne terapeutickým problémom, čo vedie k frustrácii pacienta aj lekára. Liečba si vyžaduje multimodálny a multidisciplinárny prístup.

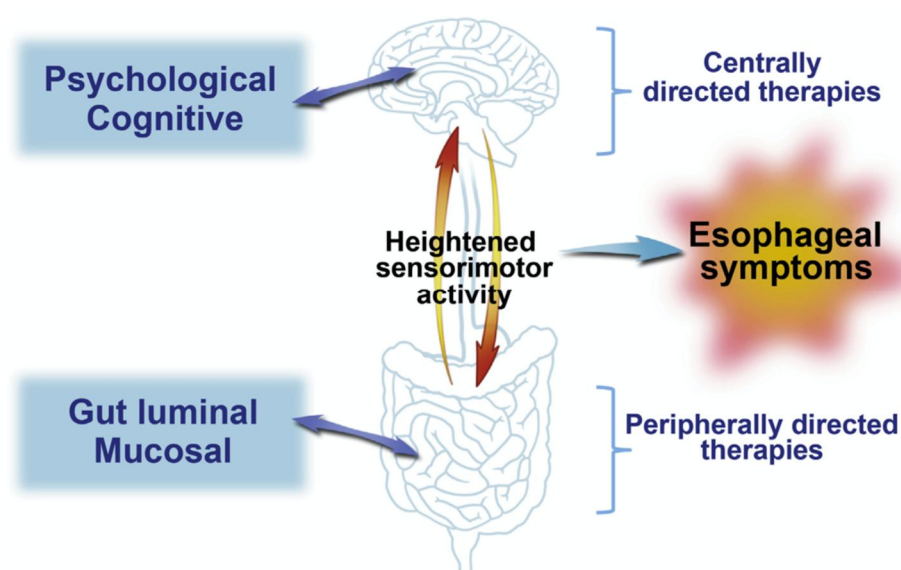
Patofyziológia FOP

Dominantné postavenie v patofyziológii bude mať **pažeráková hypervigilancia a pažeráková hypersenzitivita**. Tie sú charakterizované **alodýniou a hyperalgéziou**.

Alodýnia je stav, kedy sú nebolestivé stimuly interpretované ako bolestivé.

Hyperalgégzia je stav kedy bolestivé podnety sú prezentované ako viac bolestivé.

Pažeráková hypersenzitíva je centrálnym predpokladom väčšiny patofyziologických teórií. Tá je spúšťaná a modifikovaná fyziologickými alebo psychogénnymi podnetmi. Typickým príkladom je funkčná bolesť na hrudníku a funkčná pyróza, kedy sú symptómy spúšťané fyziologickým refluxom, respektíve majú psychogénny podklad. (Obrázok č. 29)



Obrázok 30 Vzťah medzi osou črevo – mozog
(prevzané z Aziz et al., 2016)

Nebolestivé fyziologické senzácie sú mediované prevažne spinálnymi aferentnými dráhami, pričom vágové pažerákové aferenty majú skôr modulačnú úlohu. Mechano- a chemoreceptory aktivujú A- δ a C vlákna aferentné vlákna prostredníctvom viacerých kanálových receptorov. Medzi najdôležitejšie nociceptívne receptory patrí rodina TRP receptorov (transient potential receptor) hlavne receptory TRPV1, TRPV4, TRPA. Naopak, vlastnosti chemoreceptorov sú majú ASIC (acid sensing ion channels) a receptory so skupiny purinergných receptorov P2X, dominantne P2X2. Za fyziologických okolností panuje rovnováha medzi aktiváciou mechano-, chemo-, nociceptívnou signalizáciou.

V prípade poškodenia sliznice, napríklad pri zápale, dochádza k upregulácii mechanizmov signalizácie bolesti. Táto vlastnosť aferentných nervov je dôležitá z pohľadu ochrany pažeráka pred potenciálnymi noxami. Rozoznávame dva hlavné mechanizmy upregulácie nociceptívnej signalizácie a to periférnu slizničnú a centrálnu. Navyše, v DRG (dorsal root ganglia) miechy dochádza k modulácii aferentných nociceptických signálov (najskôr sprostredkované cez NMDA).

Diagnostické kritéria pre funkčné ochorenia pažeráka

Pri stanovení diagnózy funkčných ochorení pažeráka sa riadime IV. Rímskymi kritériami. V princípe musia byť splnené 4 hlavné podmienky, ktoré sú totožné pre všetky podtypy FOP.

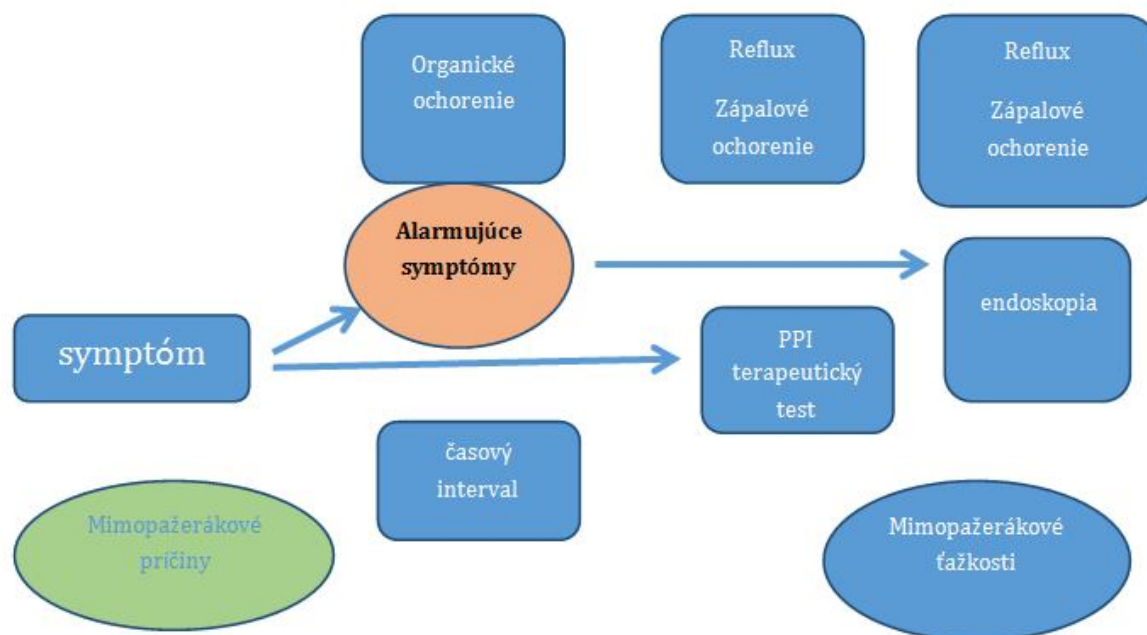
Základné kritérium (platné pre všetky funkčné ochorenia GIT) je **neprítomnosť štrukturálnych zmien sliznice ale zjavných abnormalít**. To vyžaduje aj vylúčenie novej ORL, pneumologickej, kardiologickej a inej príčiny. V prípade funkčnej dysfágie je nutné vylúčiť okrem zápalových a histologických slizničných zmien pažeráka aj zmeny v oblasti orofaryngu ako aj neurologickú príčinu dysfágie.

Symptómy musia byť prítomné **v trvaní minimálne troch mesiacov**, pričom ich **vznik musí byť skôr ako 6 mesiacov pred stanovením diagnózy**. Táto podmienka pridáva na chronicitu ochorenia a zároveň znižuje riziko prehliadnutia organickej príčiny ťažkostí. Pre jednotlivé funkčné ochorenia platí aj minimálna frekvencia výskytu ťažkostí, ktorá je stanovená tak, aby ich jednoznačne diskriminovala od zdravej populácie.

Musí byť **vylúčená gastroezofágová refluxová choroba a eozinofilová ezofagitída**. Fyziologické refluxné epizódy avšak môžu byť spúšťačom symptómov a navodiť hypersenzitivitu.

Musí byť vylúčená **porucha motility**, ktorá by mohla mať súvis pažerákovými symptómami. V diagnostike sa zameriavame na achaláziu, výtokovú obštrukciu pažeráka, distálny pažerákový spazmus, luskáčikovitý pažerák, absentujúcu peristaltiku. Tieto poruchy motility sú totižto sprevádzané aj poruchou pasáže sústa, ktorá by v zdravej populácii nemala byť prítomná.

Diagnostické princípy



Obrázok 31 Schématický diagnostický postup pri diagnostike pacientov s podozrením na funkčné ochorenia pažeráka

Diagnóza funkčných ochorení pažeráka je postavená na „**per exclusionem**“ princípe, čiže musíme vylúčiť všetky ostatné príčiny, ktoré by sa mohli podieľať na vzniku, udržiavaní alebo zhoršovaní symptómov.

- Prvým krokom by malo byť kvalitné **anamnestické a fyzikálne vyšetrenie**. Cieľom vyšetrenia je identifikovať **alarmujúce symptómy**, ktoré by nemali byť prehliadnuté. Spolu s laboratórnymi a zobrazovacími vyšetreniami pátrame po možnej inej **mimopažerákovej etiológii** alebo po **systémových, metabolických** príčinách. Podľa potreby doplníme špecializované vyšetrenia ORL, pneumologické, kardiologické, imunologické, neurologické, psychiatrické a iné. Pokiaľ sme vylúčili inú možnú príčinu, zahájime diferenciálnu diagnostiku funkčných ochorení pažeráka.

Ezofagogastroduodenoskopia je základným vyšetrením na vylúčenie organickej príčiny. Výhodou, okrem priamej vizualizácie hornej časti GITu, je aj odber histologických vzoriek.

Pre účely stanovania funkčných ochorení pažeráka je potreba **vylúčenia GERD**. IV. Rímske kritéria neuvádzajú konkrétne metodiky vylúčenia GERD. Pripúšťajú možnosť použitia:

- PPI terapeutického testu, **ambulantnej 24hod. pH-metrie 24hod. pH-metriu s impedanciou** a bezdrôtovú pažerákovú pH-metriu. Na druhej strane upozorňujú na fakt prítomnosti nekyslého (pH 4-7) refluxu, ktorý môže byť príčinou pažerákových symptómov. PPI terapeutický test nie je dostatočne špecifický a senzitívny. Neúspech terapeutického testu nevylučuje ani kyslý resp. nekyslý GERD, dopomôže avšak selektovať skupinu pacientov s refraktérnym GERD. Časť pacientov s refraktérnym GERD tvoria pacienti s funkčnými pažerákovými poruchami, hlavne s funkčnou pyrózou.

- Stúpajúca prevalencia **eozinofilnej ezofagitídy** prispela k nutnosti odberu bioptických vzoriek za účelom histologického vyšetrenia. Aj v teréne endoskopicky negatívneho nálezu, môže byť prítomná eozinofilná ezofagitída. Je známe, že eozinofilná ezofagitída sa okrem typickej dysfágie môže prezentovať aj bolesťami na hrudníku nekardiálneho pôvodu a pyrózou. Časť eozinofilnej ezofagitídy je prekrývajúca sa s GERD a odpovedá na liečbu PPI (tzv. PPI responsive EoE).

- Prítomnosť ťažkej **poruchy motility** je vylučovacím kritériom funkčných ochorení pažeráka. Zlatým štandardom v diagnostike poruchy motility **pažeráková manometria** s vysokým rozlíšením. Esenciálnu úlohu má v diagnostickom algoritme a funkčnej dysfágie a funkčných bolestí na hrudníku.

Funkčná bolesť na hrudníku

Úvod

Patrí medzi častú príčinu nekardiálnej bolesti na hrudníku (NCCP non-cardiac chest pain) spolu s GERD a ťažkými poruchami motility. Funkčná bolesť na hrudníku sa líši od iných NCCP líši práve tým, že nie je prítomný patologický reflux a nie je dokázaná porucha motility pažeráka. Jej etiológia nie je uspokojivo vysvetlená a predpokladá sa multifaktoriálna súhra medzi precitlivosťou pažeráka a psychogénnymi faktormi.

Definícia

Funkčná bolesť na hrudníku je definovaná ako opakujúci sa retrosternálny diskomfort predpokladaného pažerákového pôvodu. Pacient musí mať vylúčenú kardiogénnu príčinu bolesti a nesmú byť prítomné asociované symptómy ako pyróza, dysfágia, GERD, eozinofilná ezofagitída alebo ťažké poruchy motility.

Epidemiológia

Populačné prieskumy naznačujú, že 19-33% pacientov trpí nekardiálnou bolesťou na hrudníku. Z nich približne polovica má GERD, 15% poruchy peristaltiky a cca 35% má funkčnú bolesť na hrudníku. Demografické údaje naznačujú, že rovnako často postihuje mužov aj ženy. Vekový priemer pacientov je pod 45 rokov.

Patofyziológia

Patofyziologické mechanizmy podieľajúce sa na vzniku funkčnej bolesti na hrudníku sú multifaktoriálne s významnou zložkou hypersenzitivity, abnormálnej centrálnej interpretácii stimulov a psychických vplyvov. Predpokladá sa infiltrácia mastocytov do sliznice pažeráka počas mikroinflamácie, ktoré senzitivizujú periférne aferenty pomocou deliberizácie histamínu a tryptázy. To vedie nielen k hyperaktivite a hypersenzitivite neurónov ale aj k zvýšeniu slizničnej permeability. Ďalšia teória predpokladá opakované poškodenie, zápal alebo mechanické dráždenie s následnými opakovanými reparačnými procesmi, ktoré v konečnom dôsledku navodia periférnu hypersenzitivizáciu. Je známe, že pacienti s NCCP majú zníženú poddajnosť pažerákovvej steny. U týchto pacientov bola pozorovaná počas epizód bolesti na hrudníku trvalá kontrakcia pažerákových longitudinálnych svalov (sustained esophageal longitudinal muscle contraction – SEC). Psychiatrické komorbidity patria často do obrazu funkčných ochorení. Približne 20-53% pacientov s NCCP udáva anxiету a 9-40% trpí depesiou. Vice-verso, psychiatrické komorbidity zvyšujú pažerákovú senzitivitu.

Klinická prezentácia

Dominujúcimi symptómami sú epizodická retrosternálna bolesť na hrudníku alebo diskomfort, ktorý sa nedá rozlíšiť od kardiálnej bolesti alebo iných nekardiálnych príčin bolesti. Dôležitým faktom je, že zároveň by nemala byť prítomná pyróza alebo dysfágia. Prítomnosť dysfágie svedčí skôr pre inú diagnózu

Diagnostika

V prvom kroku by mala byť vylúčená kardiologická príčina bolestí. Podrobná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie môže viesť k podozreniu na muskuloskeletálny, pľúcny, biliárny alebo psychiatrický pôvod ťažkostí. Za účelom vylúčenia GERD iniciálne volíme terapeutický pokus PPI na 6- 8 týždňov. Pokiaľ pretrváva retrosternálna bolesť je indikovaná horná ezofagogastroduodenoskopia s odobratím histologických vzoriek za účelom vylúčenia eozinofilnej ezofagitídy. V prípade, že endoskopický obraz ako aj histologické vyšetrenie nedokáže pôvod ťažkostí je indikované 24 hod. pH-metrické vyšetrenie s impedanciou. Pred resp. po vylúčení GERD je potrebné vylúčiť poruchy motility pomocou HRM (achalázia, výtoková obštrukcia, distálny pažerákový spazmus..).

Terapia

Celkovo je možné terapeutické modality rozdeliť na tri skupiny a to: farmakoterapia neuromodulátormi, behaviorálna terapia a alternatívna terapia. Vzhľadom na to, že hypersenzitivita je primárnym patomechanizmom v etiopatogenéze funkčnej bolesti na hrudníku, je použitie neuromodulátorov postavené na racionálnom podklade. Neuromodulátory, antidepresíva a antikonvulzíva účinkujú na centrálnu ako aj na periférne neuróny osi mozog – črevo (brain-gut axis) Za prvú líniu a liekom sú považované neuromodulanciá vrátane: TCA, SSRI, SNRI antagonisti adenosínových receptorov (teofylin) GABA agonisti a trazodon. SSRI zvyšujú prah bolesti a redukujú intenzitu a frekvenciu bolesti na hrudníku.

Alternatívne spôsoby liečby využíva podľa odhadov až do 50% pacientov. Kognitívna behaviorálna terapia bola v klinických štúdiách signifikantne účinná v zmysle navodenia remisie ťažkostí na 4 mesiace. Metaanalýza štúdií pacientov s NCCP taktiež potvrdila účinnosť CBT s udrzaním remisie najmenej na 3 mesiace.

Diagnóza	Diagnostické vyšetrenia	Navrhovaná terapia a evidence based data
Funkčná bolesť na hrudníku	(1) negatívne kardiologické vyšetrenie (2) negatívne endoskopické vyšetrenie s biopsizáciami (3) negatívne 24 hod pH z vyšetrenie (4) negatívne manometrické vyšetrenie Vhodné: test balónovou distenziou, multimodálny barostat, Bernsteinov test.	TCA, zvážiť imipramín 25–50mg SSRI, zvážiť sertralin 50–200mg SNRI, zvážiť venlafaxín 75mg Teofylín 100–400 mg GABA agonisti CBT - terapia Hypnóza?

Tabuľka 8 diagnostické a terapeutické možnosti u funkčnej bolesti na hrudníku (upravené podľa: Aziz et al., 2016)

Funkčná pyróza

IV. Rímska klasifikácia rozoznáva dve ochorenia s dominantným príznakom pyrózy. A to **hypersenzitivitu na refluxát** (starší názov hypersenzitívny pažerák) a **funkčnú pyrózu**. Funkčná pyróza je podľa IV. Rímskych kritérií definovaná ako retrosternálne pálenie, diskomfort alebo bolesť, ktorá je refraktérna na optimálnu antirefluxnú terapiu, bez prítomnosti GERD, histologických abnormalít, alebo ťažkých porúch motility. Klinicky ide o pálenie na hrudníku bez korelácie k refluxu na plnej PPI terapii.

Epidemiológia

Približne 50% pacientov s symptómami pyrózy nemá endoskopicky známky ezofagitídy. Viac ako polovica pacientov s negatívnou endoskopiou nemá na pH-metrických štúdiách zvýšenú expozíciu kyselinou. Z týchto pacientov približne 63% pacientov má funkčnú pyrózu a 37% refluxovú hypersenzitivitu. Pri generalizácii týchto údajov vychádza, že približne 21% pacientov so symptómami refluxu má funkčnú pyrózu

Patofyziológia

Pacienti s funkčnou pyrózou pociťujú symptómy nezávislé od refluxových epizód. Väčšina patomechizmov je spoločných pre všetky pažerákové funkčné ochorenia. Medzi hlavné mechanizmy radíme: **pažerákovú hypersenzitivitu, abnormálne centrálné spracovanie a interpretáciu stimulov a psychologické faktory.**

Pažeráková hypersenzitivita je dominantným patomechizmom funkčnej pyrózy. Napriek tomu, že pri stanovení diagnózy funkčnej pyrózy nie je aktuálne prítomný reflux, to neznamená že, reflux úvodne nehral dôležitú rolu. Jednou z teórií je, že chronický reflux dokáže navodiť zmeny v aferentnej inervácii. Ten môže navodiť zvýšenú aktiváciu pažerákových chemoreceptorov vnímavých na kyselinu, zvýšiť pažerákovú permeabilitu, čo umožňuje penetráciu protónov vodíka a iných stimulátorov receptorov do hlbších slizničných vrstiev. V súlade s teóriou o funkčných ochoreniach pažeráka chronická stimulácia kyselinou, inflamáciou, a imunologickými procesmi dokáže navodiť zmenu fenotypu aferentných nervov. Podobným mechanizmom sa predpokladá vplyv zápalu sprostredkovaného infekciou. Napriek štúdiám úloha chemoreceptorov (hlavne citlivých na kyselinu) ako aj mechanoreceptorov ostáva nie úplne objasnená. Je možné, že aktuálne kritériá funkčnej pyrózy zastrešujú heterogénu skupinu pacientov, pričom u jednej časti sú chemoreceptory v patogenéze viac aktívne ako v druhej skupine, ktorá má dominantnejšiu hypersenzitivitu mechanoreceptorov.

Neuroviscerálna dysfunkcia a porušené centrálna interpretácia bolesti je ďalším článkom v etiopatogenéze funkčnej pyrózy.

Poruchy motility ako slabá alebo zlyhaná peristaltiku boli dokazané u viac ako polovice pacientov s funkčnou pyrózou. Do akej miery majú takéto poruchy vplyv na vznik pažerákových symptómov nie je jasné

Psychiatrické komorbidity sú častým nálezom u pacientov s funkčnou pyrózou. Nie je zrejmé, či tieto ochorenia sú príčinou, následkom, alebo epifenoménom funkčnej pyrózy. Podľa dostupných údajov sa zdá, že pacienti s funkčnou pyrózou častejšie trpia axietou a hystériou a majú menšie sociálne kontakty ako pacienti s GERD. Pacienti s funkčnou pyrózou majú častejšie iné funkčné ochorenia ako napr. syndróm dráždivého čreva, ako aj častejšie somatizujú (bolesti na hrudníku, dyspnoe, ..). Nepredpokladá sa však, že

psychiatrické poruchy sú primárnym etiologickým faktorom u pacientov s funkčnou pyrózou, ale skôr sa podieľajú na udržiavaní a zhoršovaní symptómov a kvality života.

Diagnostika

Podozrenie na funkčnú pyrózu máme u tých pacientov, u ktorých sme nedosiahli terapeutický úspech antisekterechnou terapiou PPI podávanými 2x denne. Následným vyšetrením by mala byť horná endoskopia tráviaceho traktu. Jej realizácia sa odporúča po 2 mesačnom PPI terapeutickom teste, za účelom zvýšenia špecificity a zníženia rizika reziduálneho GERD. Biopsie sa odoberajú hlavne za účelom vylúčenia eozinofilnej ezofagitídy. Pažerákové biopsie môžu navyše poslúžiť k vylúčeniu GERD (vyžaduje skúseného patológa), napríklad prítomnosť dilatovaných intercelulárnych priestorov, pomer papila-povrch, prítomnosť zápalu, resp. hyperplázie bazálnych buniek lamina propria mucosae. Po vylúčení endoskopických zmien je ďalším krokom ambulantné 24-hod monitorovanie refluxu. 24 hodinová pH-metria poskytuje údaje o prítomnosti patologického refluxu a o asociácii refluxových epizód so symptómami. Pokiaľ sa nepotvrdí prítomnosť patologického refluxu, pacient môže mať buď – funkčnú pyrózu alebo ± refluxovú hypersenzitivitu. Rozdiel je v prítomnosti asociácie so symptómami, ktorá je pozitívna pri refluxnej hypersenzitivite ale v prípade funkčnej pyrózy nie je dokázaná asociácia reflux- symptóm. K presnému vyhodnoteniu asociácie používame viaceré indexy a to: symptom index (SI) a symptom probability index (SAP). SI predstavuje percento symptómov ktoré bolo asociované s refluxom.

Liečba

Terapia funkčnej pyrózy je podobná terapii funkčnej bolesti na hrudníku. Používame najčastejšie neuromoduláciu, doplnkovú behaviorálnu terapiu a alternatívne spôsoby liečby. **Navyšovanie dávok PPI** a celkovo antisekterechná terapia je diskutabilná. Zaujímavosťou je, že práve **antagonisti H2receptorov** (H2 blokátory) mali u pacientov s funkčnou pyrózou efekt, pravdepodobne nie pre ich antisekterechný účinok, ale alternatívnymi patofyziologickými dráhami ovplyvnením a neuromoduláciou pažerákových aferentných nervov.

Prokinetika Niektoré štúdie ukazujú na terapeutické tzv. ad on použitie prokinetík. Z patofyziologického hľadiska a mechanistického pohľadu nie je prítomná jednoznačná

indikácia k prokinetikám. Závěry randomizovanej crossover štúdie ukazujú, že Tegaserod (agonista 5-HT₄ receptora) zvyšoval prah pre bolesť a zlepšil symptómy.

Neuromodulátory Za lieky voľby považujeme TCA a SSRI skupiny liekov. V literatúre nahádzame malé randomizované štúdie, kde použitie imipramínu u pacientov s funkčnou pyrózou a hypersenzitou k refluxu síce nezlepšilo symptómy, ale signifikantne zlepšilo kvalitu života.

Diagnóza	Diagnosticke vyšetrenia	Navrhovaná terapia a evidence based data
Funkčná pyróza	(1) dôkladné zhodnotenie symptómov, plné vyťaženie antisekrečnej liečby (2) negatívne endoskopické vyšetrenie s biopsiáciami (3) negatívne 24 hod pH z vyšetrenie s negatívnou koreláciou symptómov (4) negatívne manometrické vyšetrenie	TCA, zvážit imipramin 25–50mg SSRI, zvážit sertralin 50–200mg CBT - terapia Hypnóza?

Tabuľka 9 diagnostické a terapeutické možnosti u funkčnej pyrózy (upravené podľa: Aziz et al., 2016)

Hypersenzitivita na reflux

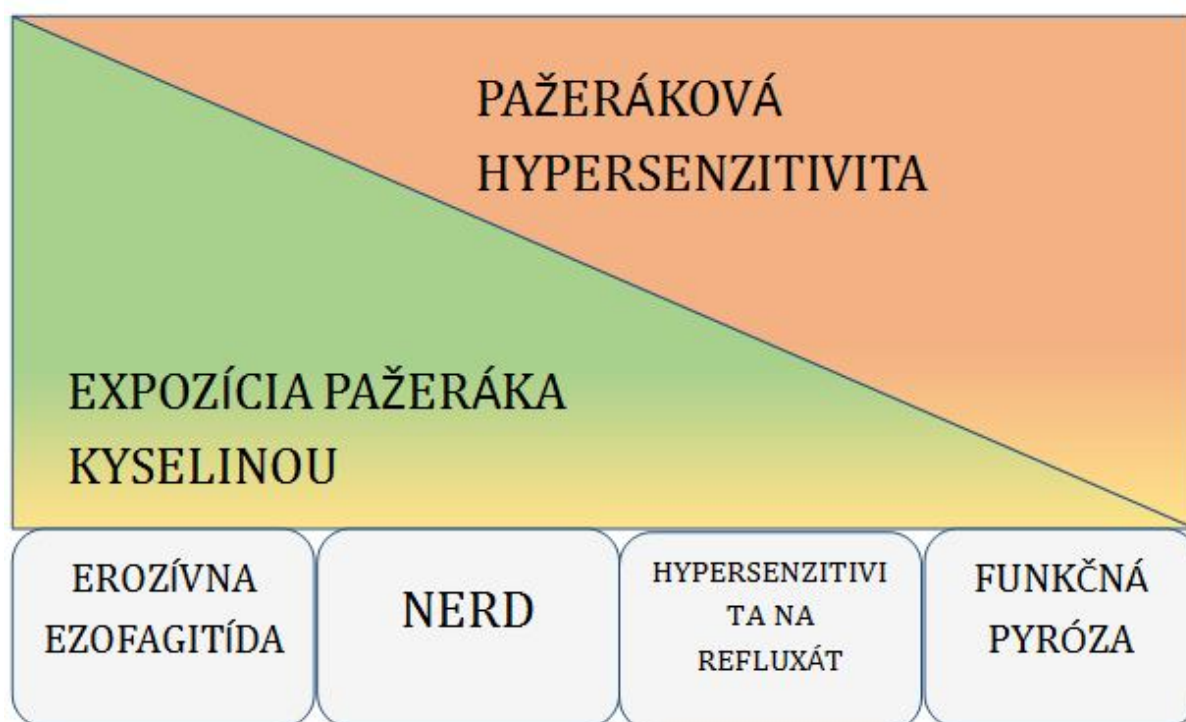
Hyperseizitivita na reflux (z angl. reflux hypersensitivity) je novo definovaná jednotka v rámci funkčných chorení pažeráka a v rámci IV. Rímskych kritérií. Rímskych kritériách je výnimka, lebo hypersenzitivita na reflux je často sa prekrývajúca s pravým GERD. Jedná sa u pacientov, u ktorých pretrvávajú reflux (kyslý alebo slabokyslý) a zároveň vyvolávajú symptómy. Reflux však nedosahuje kritérií GERD (t.j. expozícia kyselinou je ako u zdravej populácie). Pacienti môžu mať reziduálny reflux na liečbe (pôvodný pacienti s GERD – vtedy je overlap) alebo bez liečby.

Epidemiológia

Presná prevalencia hypersenzitivity na reflux nie je známa. Podľa dostupných údajov sa výskyt odhaduje na 36-44% pacientov s endoskopicky negatívnou GERD symptomatikou. (Savarino et al., 2012) Predpokladá sa, že pacienti s funkčnou pyrózou a hypersenzitivitou na reflux tvoria väčšinu pacientov refraktérnych na PPI liečbu.

Patofyziológia

Ako bolo uvedené v predchádzajúcich kapitolách všetky funkčné ochorenia pažeráka majú patofyziologický základ v pažerákovej hypersenzitivite, centrálnej hypersenzitizácii, skreslenej interpretácii vnemov, disbalancii autonómnej aktivity a psychogénnych podkladoch. Pacienti s hypersenzitivitou majú zvýšenú vnímavosť na chemo a mechanosenzorické dráždenie. V poslednej dobe sa pozornosť upriamila na charakter refluxátu. Savarino a spol. zistili, že pacienti s hypersenzitivitou na reflux majú vyšší počet slabokyslých refluxov prevažne v distálnej časti pažeráka oproti pacientom s NERD a funkčnou pyrózou. Ďalším potencionálnym mechanizmom je upregulácia niektorých receptorov (napr. TRPV rodiny, P2X a iných) po opakovaných expozíciách kyselinou s následnou neuroinflamáciou, neuromoduláciou prostredníctvom neutrofických faktorov, ako aj zvýšená produkcia zápalových markerov s hyperexpresiou ich receptorov (napr. substancia P, neurokinin-1-receptor a i.).



Tabuľka 10 Vzťah medzi kyslým refluxom a pažerákovou hypersenzitivitou u jednotlivých fenotypov GERD

Klinický obraz

Dominantným príznakom je pálenie záhy, retrosternálne pálenie, ktoré bez diagnostických testov nie je rozlíšiteľné od GERD, hypersenzitivity na reflux a funkčnej

pyrózy. Tak ako pri ostatných funkčných ochoreniach je častá asociácia s psychiatrickými koomorbiditami.

Diagnostika

Diagnostický proces je veľmi podobný ako pri funkčnej pyróze. Úvodne zahájime PPI terapeutický test, pri neúspechu endoskopiu s histologizáciou, vylučujeme ťažké poruchy motility pažeráka a pokiaľ sa vylúčili iné príčiny pyrózy, pristupujeme k pH-metrickým meraniam. Pri meraní sa zameriavame na dva zásadné problémy a to: či refluxové epizódu sú v súvisi so symptómami a vice-versa, a druhá otázka je, či celkový denný počet, intenzita a expozícia refluxátu spĺňa kritéria GERD. Pri hypersenzitivite na reflux môžu byť symptómy asociované s kyslým, slabokyslým a nekyslým refluxátom.

Liečba

Na rozdiel od iných funkčných ochorení je liekom voľby antisekrečná terapia. Tu máme len obmedzené údaje o efektivite neuromodulátorov samotných, ale vzhľadom k ich efektivite na pažerákovú hypersenzitivitu sú často používané ako konkomitantná liečba.

Pacienti s hypersenzitivitou na reflux čiastočne odpovedajú na **antisekrečnú terapiu**. Na intenzifikovanú terapiu odpovedajú len pacienti, ktorí mali pozitívnu asociáciu reflux – symptóm (teda nie pacienti s funkčnou pyrózou). Zdá sa, že u pacientov s hypersenzitivitou na reflux budú prežívať H2 blokátory renesanciu pre ich neuromodulačné vlastnosti ako aj pre účinky. Antirefluxná operačná liečba je považovaná za alternatívu k farmakoterapii. V retrospektívnych štúdiách mala antirefluxná operačná terapia (Nissenova fundoplikácia) efekt len u pacientov s pozitívnym SI.

Neuromoduláry by mali byť doplnkovou liečbou k antisekrečnej terapii. Najčastejšie sa používajú v kombinácii s acidosupresnou liečbou SSRI, ktoré majú aj väčšiu silu dôkazov v EBM. Citalopram signifikantne znižuje intenzitu a frekvenciu symptómov. TCA sú vhodnými kandidátmi na liečbu funkčných pažerákových syndrómov pre svoje antidepresívne a zároveň viscerálne analgetické účinky. U dobre špecifikovanej skupiny pacientov je možné aj použitie teofylínu, ktorý znižuje viscerálnu hypersenzitivitu a bolesti na hrudníku. Jasná evidencia z väčších kontrolovaných štúdií však chýba.

Diagnóza	Diagnostické <u>vyšetrenia</u>	Navrhovaná terapia a evidence based data
Hypersenzitivita na refluxát	(1) dôkladné zhodnotenie symptómov, plné vyťaženie antisekrečnej liečby (2) negatívne endoskopické vyšetrenie s biopsizáciami (3) negatívne 24 hod pH z vyšetrenie s <u>pozitívnou</u> koreláciou symptómov (4) negatívne manometrické vyšetrenie	- plné vyťaženie antisekrečnej terapie vrátane ad on terapie - SSRI zvážiť citalopram 20 mg, - opatrnosť pri indikácii antirefluxnej liečby

Tabuľka 11 diagnostické a terapeutické možnosti u hypersenzitivity na refluxát
(upravené podľa: Aziz et al., 2016)

Globus

Definícia

Globus je pocit nebolestivej hrče alebo zvierania v hrdle, ktorý nie je v súvislosti s jedlom. Globus sa vyskytuje medzi jedlami a paradoxne prehĺtanie tuhého a niekedy tekutého sústa vedie k dočasnej úľave. Podľa IV. Rímskych kritérií musí byť vylúčená organická alebo neurologická príčina (endoskopicky, laryngoskopicky) nesmie byť prítomná odynofágia, ani prítomnosť ektopickej sliznice pažeráka v proximálnom pažeráku. Musí byť vylúčený GERD a eozinofilná ezofagitída ako príčina ťažkostí. Manometricky nesmie byť prítomná ťažká porucha motility. Ťažkosti musia byť prítomné minimálne 3 mesiace aspoň 1 x do týždňa a symptómy musia byť prítomné aspoň 6 mesiacov pred stanovením diagnózy.

Epidemiológia

Podľa literárnych údajov je globus častý symptóm. V USA približne 12,5% inak zdravých pacientov udáva globické ťažkosti. Viac postihnuté sú ženy v pomere 2:1. Títo pacienti

sú zvyčajne referovaní na ORL ambulancie, kde tvoria až 4% vyšetrených pacientov. Priemerný vek pacientov je okolo 40 rokov.

Klinický obraz

Časté prehltanie „na sucho“ a emočné vypätie zhoršuje symptómy ochorenia. Nástup ochorenia je v niektorých prípadoch spájaný s traumou, v iných prípadoch pacienti uvádzajú začiatok po nepríjemnej skúsenosti s obtiažne prehlnutým alebo zaseknutým sústom (napr. prehltnutie kosti). Niekedy udávajú ako spúšťač endoskopskú, napriek tomu že bola atraumatická ale pacienti mali stresovú „traumu z výkonu“. Pacienti sa často sťažujú na zatekanie do hrdla, časté odkašliavanie, očisťovanie hrdla, ev. chronický kašeľ. Približne u 75% pacientov symptómy pretrvávajú viac rokov.

Patofyziológia

Patofyziológia ochorenia nie je známa. Bolo vyslovených veľa teórií a hypotéz vysvetľujúcich ochorenie. Medzi najčastejšie možné príčiny experti radia: **krikofaryngeálny spazmus, krčný osteofyt, hiátovú herniu, GERD, laryngofaryngeálny reflux, sinusitídu, strumu, anxieta** a ďalšie.

Za príčinu „pravého globu“ pokladáme **hypertonus** horného zvierača a jeho **dyskoordináciu**. Podľa niektorých štúdií býva prítomná pyróa až u 90% pacientov s globom ale pH metricky **dokázaný reflux** malo len okolo 25% pacientov. **Za možnú príčinu je považovaná ektopická (gastrická) sliznica** v proximálnom pažeráku (bežne vo svete používaný termín ectopic inlet patch). Tieto ostrovčeky gastrickej sliznice môžu mať zachovanú gastrickú sekréciu a produkovať HCl, ktorá môže byť príčinou globických ťažkostí. PPI inhibuje aj túto ektopickú sekréciu. Významná účasť na patogenéze ochorenia sa pripisuje psychogénnym faktorom. Najčastejšie asociované psychiatrické koomorbidity sú anxieta, panické stavy, depresia, hypochondrizmus.

Diagnostický prístup

Prvým diagnostickým krokom je odobratie kompletnej **anamnézy a fyzikálne vyšetrenie**. Pokiaľ sú identifikované alarmujúce príznaky pacient by mal byť referovaný na endoskopické vyšetrenie za účelom vylúčenia organického ochorenia, ektopickej sliznice v pažeráku a odber biopsií za účelom vylúčenia eozinofilnej ezofagitídy. Pokiaľ endoskopicky nie je dokázaná príčina ťažkostí, je vhodné doplniť laryngoskopické

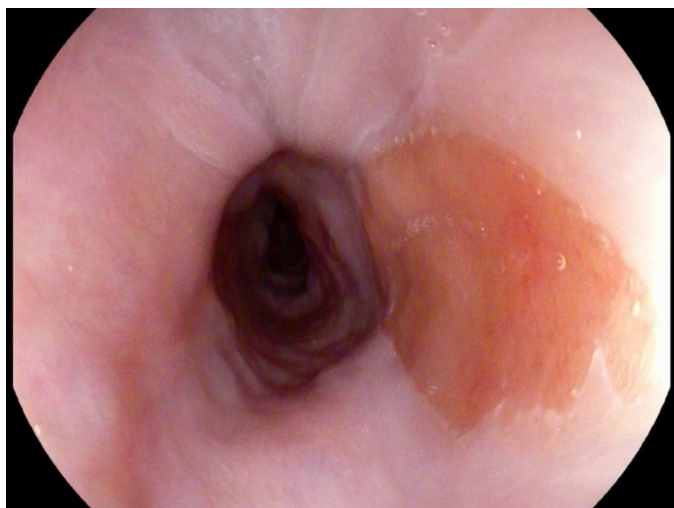
vyšetrenie. V prípade negatívneho vyšetrenia, ďalším krokom je PPI terapeutický pokus (vzhľadom na atypický symptóm 2 x denne minimálne 8 týždňov, ideálne 3 mesiace). Doplnením manometrického vyšetrenia vylúčime ťažké poruchy motility. U niektorých pacientov nám pomôže pH Z- metrické vyšetrenie. Pokiaľ sú vyšetrenia negatívne, môže byť diagnóza globus stanovená.

Liečba

Globus bol v minulosti asi najmenej prebádaným funkčným ochorením pažeráka. Posledné roky sa dostáva do pozornosti nielen gastroenterológov v expertných v motilitných centrách ale aj ORL, psychiatrov a fyzioterapeutov. Aktuálne prebiehajú viaceré farmaceutické ale aj alternatívne štúdie, ktoré majú za úlohu nájsť optimálne terapeutické riešenie. Zatiaľ máme k dispozícii len malé, nie dobre kontrolované štúdie. Z terapeutických možností využívame **PPI, hlasovú terapiu (speech therapy), psychologickú terapiu.**

Liekmi voľby **sú stále vysoké dávky PPI**, napriek tomu, že metanalýzy nepreukázali významný efekt takejto terapie. **Logopedická terapia (hlasová terapia)** je technika zameraná na relaxáciu oblasti horného zvierača a krikofaryngeálnej oblasti. Zdá sa, že tento spôsob liečby je efektívny, čo dokumentujú aj opakované vyhlásenia expertov a reporty z centier. Liečba vyžaduje trpezlivosť a adhérenciu pacienta, keďže výsledky sa dostavujú niekedy až po 3 mesiacoch. Ďalšou možnosťou je **kognitívna behaviorálna terapia (CBT)**. V literatúre nachádzame malé súbory a štúdie s použitím antidepresív a anxiolytík.

Terapia ektoptickej sliznice v proximálnom pažeráku argónplazma koaguláciou (APC) sa zdá byť efektívna metóda u pacientov s globom a ektopickou sliznicou v pažeráku.



Obrázok 32 Endoskopický obraz ectopic inlet patch v proximálnom pažeráku (vlastné záznamy z IKGE JLF)

Funkčná dysfágia

Definícia

Funkčná dysfágia je funkčná porucha pažeráka s dysfágiou bez nálezu organickej príčiny s fyziologickým manometrickým a rádiologickým nálezom. Podľa IV. Rímskych kritérií musí spĺňať všetky z uvedených podmienok: Pacient musí pociťovať sťaženú pasáž, pocity zaseknutia, zabrzdenia, priliepania tuhého alebo tekutého sústa. Nesmie byť prítomný nález slizničnej alebo inej štrukturálnej abnormability. Musí byť vylúčený GERD a eozinofilná ezofagitída ako pôvodca ťažkostí a nesmie byť prítomná ťažká porucha motility. Symptómy musia byť prítomné aspoň 1 x za týždeň, musia trvať najmenej 3 mesiace a ich začiatok najmenej 6 mesiacov pred stanovením diagnózy. Predpokladaná prevalencia je 7,5%. Rizikové sú ženy v mladšom veku.

Patofyziológia

Predpokladá sa, že pacienti s funkčnou dysfágiou majú nižší prah citlivosti v pažeráku. Prostredníctvom hypersenzitizovaných aferentných nervov dochádza k centrálnej disinterpretácii normálnej pasáže bolusu. Pacienti môžu pociťovať sústo alebo jeho pasáž po dlhšiu dobu ako naozaj pasáž trvala, pritom môžu piť a jesť bez obmedzenia. Za hlavnú patofyziologickú príčinu sa pokladá viscerálna hypersenzitivita. Ako ďalší mechanizmus sa predpokladá nekoordinácia pasáže sústa a distálne mikrosťazy pod prechádzajúcim sústom. U pacientov, s funkčnou dysfágiou bývajú namerané ľahké poruchy motility pažeráka. Je pravdepodobné, že na symptomatike funkčnej dysfágie sa podieľajú všetky mechanizmy súčasne.

Diagnostika

Dysfágia patrí medzi alarmujúci symptóm, to znamená že pacienti s dysfágiou by mali byť referovaní na odborné vyšetrenie pre podozrenie na závažnú diagnózu.

V prvom kroku je indikované **endoskopické vyšetrenie**, pri podozrení na orofaryngeálu dysfágiu a napr. Zenkerov divertikul je vhodnejšia **RTG pasáž**. **EGD** je zlatým štandardom na vylúčenie organickej príčiny, vrátane histologizácie za účelom vylúčenia eozinofilnej ezofagitídy pre ktorú je dysfágia typická. RTG pasáž nám pomôže určiť výtokovú obštrukciu, dyskinézu pažeráka ev. spazmy ktoré by mohli byť príčinou dysfágie. RTG obraz môže upozorniť na ťažké poruchy motility (napr. skoré štádiá achalázie endoskopicky nespozorovateľné, ktoré sa na RTG pasáži prejavujú terciárnymi peristaltickými nepropulzívnymi kontrakciami).

Pokiaľ pacient pociťuje záhu alebo regurgitáciu v ďalšom kroku je odporúčaný **PPI terapeutický test**. Pacienta bez symptómov GERD referujeme na **manometrické vyšetrenie**. Ideálne je ak je realizovaná manometria s vysokým rozlíšením. Pokiaľ bola u pacienta vylúčená motilitná príčina ťažkostí, je vhodné doplnenie **24 hod. pH- metrie s impedanciou** za účelom vylúčenia GERD ev. iných fenotypov GERD. Posledné roky máme k dispozícii nové diagnostické metódy, ktoré ešte nie sú plne validované. Medzi tie patrí **kombinovaná pressure-flow metria s impedanciou** (s rátaním indexov ako PFI: impedance ratio) Tie môžu v budúcnosti pomôcť odlíšiť obštrukčnú, neobštrukčnú a funkčnú dysfágiu. Do praxe v motilitných centrách sa postupne dostáva **impedančná planimetria tzv EndoFLIP (Endoluminal Functional Lumen Imaging Probe)** pomocou ktorej je možné merať poddajnosť steny pažeráka pomocou kombinácie tlaku a priemeru.

Liečba

Evidencia, na ktorej sú postavené odporúčania na liečbu má hodnotu založenej na odporúčaní jednotlivých expertov a ich pracovných skupín. Ako prvý krok v terapii sa odporúča **zmena životného štýlu**, jedenie v vertikálnej polohe, adekvátne žuvanie a dostatočné zapíjanie. U pacientov, ktorý neodpovedajú na nefarmakologickú terapiu môžeme použiť farmakologickú terapiu a niektorí môžu profitovať z **empirickej dilatácie**. Navrhnutý postup je nasledovný.:

Vylúčenie liečby interferujúcej s motilitou pažeráka. O skupine opioidných liekov je známe, že môžu spôsobiť poruchu motility až po ťažké výtokové obštrukcie a pseudoachaláziu. Iné farmaceutiká, ktoré alternujú s motilitou sú anticholinergiká, antimuskarínové preparáty (znižujú motility a tonus LES), tieto môžu potenciovat GERD. Niektoré lieky pôsobia agresívne priamo na sliznicu pažeráka (doxycyklín, bisfosfonáty, železo, NSAID). Antipsychotiká môžu byť príčinou xerostómie a imitovať pravú dysfágiu.

Liečebný pokus vysokými dávkami antisekrečných liekov. Niektoré štúdie potvrdili účinnosť dlhodobejšieho podávania PPI vo vysokých dávkach pacientom s funkčnou dysfágiou.

Zvážiť terapiu neuromodulátormi. U istej skupiny pacientov môže mať efekt použitie antidepressív a anxiolytík ako doplnkovej terapie. Najviac údajov máme o SSRI citaloprame. Kontrolované štúdie však neboli realizované.

Zváženie empirickej dilatácie. Predpokladá sa, že za určitou skupinou pacientov s funkčnou dysfágiou môžu byť skryté endoskopicky nerozpoznatelné striktúry alebo remodelácia steny pažeráka. Experti z Rímskych kritérií predpokladajú, že použitie bužíí na dilatáciu môže byť efektívne až v 68-85% prípadov. Jedná sa o metódu zat'aženu pre pacienta určitým rizikom.

Súhrn

1. Funkčné ochorenia pažeráka (FOP) sú skupinou ochorení, ktoré sa prejavujú pažerákovými symptómami (pálenie záhy, bolesť na hrudníku, dysfágia, globus).
2. Ide o veľmi časté gastroenterologické ochorenia. Jednotlivé symptómy sa môžu prekrývať aj meniť charakter. Časté je aj súčasné prekrývanie s inými funkčnými ochoreniami, somatickými organickými ochoreniami, ale aj s psychiatrickými koomorbiditami.
3. Podľa Rímskej klasifikácie rozoznávame 5 skupín FOP:
 - 1. funkčná bolesť na hrudníku,
 - 2.funkčná pyróza,
 - 3. hypersenzitivita na refluxát
 - 4. globus
 - 5. funkčná dysfágia
4. Sú definované IV. Rímskymi kritériami:
 - sú vylúčené organické ochorenia, metabolické a zápalové ochorenia, ktoré by vysvetľovali vznik symptómov
 - sú vylúčené ťažké poruchy motility a achalázia
 - nie je prítomný GERD
 - nie je prítomná histopatomorfológická abnormalita, ktorá by vysvetľovala príčinu ochorenia (eozinofilná ezofagitída)
 - symptómy musia byť prítomné v trvaní minimálne troch mesiacov, pričom ich vznik musí byť skôr ako 6 mesiacov pred stanovením diagnózy
5. Etiopatogenéza nie je objasnená, ale hlavným patomechanizmom je pažeráková hypervigilancia a pažeráková hypersenzitivita. Tie sú charakterizované alodýniou a hyperalgéziou. Porucha nastáva medzi osou mozog – pažerák - mikrobióm. Hypersenzitizácia môže byť periférna na úrovni pažeráka alebo centrálna. Psychické vplyvy výrazne modulujú priebeh a intenzitu ochorenia.
6. Diagnostika je postavená na symptómoch a „per exclusionem“ iných ochorení
7. Esenciálna je podozrivá anamnéza a fyzikálne vyšetrenie. Pri funkčnej bolesti na hrudníku aj kardiologický a pneumologický workup. Pri glóbe, ORL a endokrinnologické vyšetrenia.

8. Ďalším krokom je endoskopické vyšetrenie - zamerané na dôkaz štrukturálnych a slizničných zmien (nádory, zápaly, striktúry, prítomnosť ektopickej sliznice v proximálnom pažeráku pri glóbe) a nutnosťou je vylúčenie eozinofilnej ezofagitídy (biopsia)
9. Manometricky vylúčime ťažkú poruchu motility (achaláziu, distálny spazmus, aperistaltiku a Jackhammer pažerák)
10. 24 hod. pH metria s impedanciou je optimálnym nástrojom k vylúčeniu GERD ako príčiny ťažkostí. Pokiaľ symptómy nie sú v asociácii s refluxom ide o funkčnú pyrózu. Pokiaľ je reziduálny kyslý alebo nekyslý reflux v asociácii so symptómami ale nespĺňa kritéria GERD, ide o pažerákovú hypersenzitivitu na refluxát.
11. Terapia je postavená hlavne na neuromodulátoroch a antidepresívach, pri hypersenzitivite na refluxát a globe aj na vysokých dávkach PPI a „ad on“ terapii GERD. V terapii využívame kognitívno- behaviorálnu terapiu, rečovú terapiu a alternatívne spôsoby terapie (hypnóza, akupunktúra ...).

Bibliografia

- 1 Abdallah, J., George, N., Yamasaki, T., Ganocy, S. & Fass, R. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* **17**, 1073-1080.e1071, doi:10.1016/j.cgh.2018.06.018 (2019).
- 2 Ata-Lawenko, R. M. & Lee, Y. Y. Emerging Roles of the Endolumenal Functional Lumen Imaging Probe in Gastrointestinal Motility Disorders. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* **23**, 164-170, doi:10.5056/jnm16171 (2017).
- 3 Bajbouj, M. *et al.* Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. *Gastroenterology* **137**, 440-444, doi:10.1053/j.gastro.2009.04.053 (2009).
- 4 Balaban, D. H. *et al.* Sustained esophageal contraction: a marker of esophageal chest pain identified by intraluminal ultrasonography. *Gastroenterology* **116**, 29-37, doi:10.1016/s0016-5085(99)70225-8 (1999).
- 5 Bánovčin, P., Ďuriček, M., Demeter, M., Havlíčková, Z. & Hyrdel, R. Funkčné vyšetrenia horného gastrointestinálneho traktu. 247-251 (2016).
- 6 Bánovčin, P. Regulačné mechanizmy ezofágovej a extraezofágovej refluxovej choroby Martin: JLF UK, 2021. 248 s. Habilitačná práca.
- 7 Baumann, A. & Katz, P. O. Functional disorders of swallowing. *Handbook of Clinical Neurology* **139**, 483-488, doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00039-4 (2016).
- 8 Bigli, B., R, V., E, Y., B, V. & S, B. Prevalence of Psychiatric Comorbidity in Symptomatic Gastroesophageal Reflux Subgroups. *Digestive Diseases and Sciences* **62**, 984-993, doi:10.1007/s10620-016-4273-4 (2016).
- 9 Chandran, S., Prakrithi, S. N., Mathur, S., Kishor, M. & Rao, T. S. S. A review of functional gastrointestinal disorders: A primer for mental health professionals. *Archives of Mental Health* **19**, 70, doi:10.4103/AMH.AMH_25_18 (2018).
- 10 Corazzari, E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology* **18**, 613-631, doi:10.1016/j.bpg.2004.04.012 (2004).
- 11 Coss-Adame, E., Erdogan, A. & Rao, S. S. C. Treatment of esophageal (noncardiac) chest pain: an expert review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* **12**, 1224-1245, doi:10.1016/j.cgh.2013.08.036 (2014).
- 12 Drossman, D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032 (2016).
- 13 Drossman, D. A. *et al.* U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Digestive Diseases and Sciences* **38**, 1569-1580, doi:10.1007/BF01303162 (1993).
- 14 Drossman, D. A. *et al.* Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology* **154**, 1140-1171.e1141, doi:10.1053/j.gastro.2017.11.279 (2018).
- 15 Ďuriček, M., Bánovčin, P., Liptak, P. & Hyrdel, R. Funkčné ochorenia pažeráka. **15**, 57-62 (2016).
- 16 Farmer, A. D. *et al.* Psychophysiological responses to visceral and somatic pain in functional chest pain identify clinically relevant pain clusters. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **26**, 139-148, doi:10.1111/nmo.12245 (2014).
- 17 Farmer, A. D., Ruffle, J. K. & Aziz, Q. The Role of Esophageal Hypersensitivity in Functional Esophageal Disorders. *Journal of Clinical Gastroenterology* **51**, 91-99, doi:10.1097/MCG.0000000000000757 (2017).
- 18 Fass, R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *Journal of Clinical Gastroenterology* **41**, 131-137, doi:10.1097/01.mcg.0000225631.07039.6d (2007).
- 19 Fass, R. & Dickman, R. Non-cardiac chest pain: an update. *Neurogastroenterology & Motility* **18**, 408-417, doi:10.1111/j.1365-2982.2006.00787.x (2006).
- 20 Frazzoni, L. *et al.* Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Annals of Gastroenterology* **31**, 1-7, doi:10.20524/aog.2017.0199 (2018).

- 21 Frazzoni, M., De Micheli, E., Zentilin, P. & Savarino, V. Pathophysiological characteristics of patients with non-erosive reflux disease differ from those of patients with functional heartburn. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **20**, 81-88, doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01998.x (2004).
- 22 Frazzoni, M. *et al.* Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* **14**, 40-46, doi:10.1016/j.cgh.2015.06.026 (2016).
- 23 Harvey, P. R., Theron, B. T. & Trudgill, N. J. Managing a patient with globus pharyngeus. *Frontline Gastroenterology* **9**, 208-212, doi:10.1136/flgastro-2017-100844 (2018).
- 24 Johnston, B. T. Oesophageal dysphagia: a stepwise approach to diagnosis and management. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* **2**, 604-609, doi:10.1016/S2468-1253(17)30001-8 (2017).
- 25 Knowles, C. H. & Aziz, Q. Basic and clinical aspects of gastrointestinal pain. *Pain* **141**, 191-209, doi:10.1016/j.pain.2008.12.011 (2009).
- 26 Lee, H. *et al.* Heterogeneity of mucosal mast cell infiltration in subgroups of patients with esophageal chest pain. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **26**, 786-793, doi:10.1111/nmo.12325 (2014).
- 27 Martinucci, I. *et al.* Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **26**, 546-555, doi:10.1111/nmo.12299 (2014).
- 28 Mearin, F. & Malfertheiner, P. Functional Gastrointestinal Disorders: Complex Treatments for Complex Pathophysiological Mechanisms. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)* **35**, 1-4, doi:10.1159/000485407 (2018).
- 29 Min, Y. W. & Rhee, P.-L. Esophageal hypersensitivity in noncardiac chest pain. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1380**, 27-32, doi:10.1111/nyas.13182 (2016).
- 30 Mundre, P., Black, C. J., Mohammed, N. & Ford, A. C. Efficacy of surgical or endoscopic treatment of idiopathic achalasia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **0**, doi:10.1016/S2468-1253(20)30296-X (2020).
- 31 Nasr, I., Attaluri, A., Hashmi, S., Gregersen, H. & Rao, S. S. C. Investigation of Esophageal Sensation and Biomechanical Properties in Functional Chest Pain. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **22**, 520-e116, doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01451.x (2010).
- 32 Olson, J. S., Lieberman, D. A. & Sonnenberg, A. Empiric dilation in non-obstructive dysphagia. *Digestive Diseases and Sciences* **53**, 1192-1197, doi:10.1007/s10620-007-0024-x (2008).
- 33 Ostovaneh, M. R. *et al.* Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **26**, 670-678, doi:10.1111/nmo.12313 (2014).
- 34 Rao, S. S. C., Mudipalli, R. S., Remes-Troche, J. M., Utech, C. L. & Zimmerman, B. Theophylline improves esophageal chest pain--a randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Gastroenterology* **102**, 930-938, doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01112.x (2007).
- 35 Rodriguez-Stanley, S., Robinson, M., Earnest, D. L., Greenwood-Van Meerveld, B. & Miner, P. B. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *The American Journal of Gastroenterology* **94**, 628-631, doi:10.1111/j.1572-0241.1999.00925.x (1999).
- 36 Savarino, E. *et al.* Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *Journal of Gastroenterology* **47**, 159-168, doi:10.1007/s00535-011-0480-0 (2012).
- 37 Schmulson, M. How to use Rome IV criteria in the evaluation of esophageal disorders. *Current Opinion in Gastroenterology* **34**, 258-265, doi:10.1097/MOG.0000000000000443 (2018).
- 38 Shapiro, M. *et al.* Functional Heartburn Patients Demonstrate Traits of Functional Bowel Disorder but Lack a Uniform Increase of Chemoreceptor Sensitivity to Acid. *American Journal of Gastroenterology* **101**, 1084-1091 (2006).
- 39 von Rahden, B. H. A., Stein, H. J., Becker, K., Liebermann-Meffert, D. & Siewert, J. R. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *The American Journal of Gastroenterology* **99**, 543-551, doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04082.x (2004).
- 40 Yamasaki, T., O'Neil, J. & Fass, R. Update on Functional Heartburn. *Gastroenterology & Hepatology* **13**, 725-734 (2017).

- 41 Zerbib, F., Rommel, N., Pandolfino, J. & Gyawali, C. P. ESNM/ANMS Review. Diagnosis and management of globus sensation: A clinical challenge. *Neurogastroenterology & Motility* **32**, e13850, doi:10.1111/nmo.13850 (2020).

Gastroezofágová refluxová choroba

Definícia

Gastroezofágová refluxová choroba (GERD) je ochorenie spôsobené spätným tokom žalúdočného obsahu do pažeráka, čiže **gastroezofágovým refluxom**.

Gastroezofágová refluxová choroba podľa Montrealskej definície je stav, kedy refluxát spôsobuje poškodenie sliznice a/alebo spôsobuje nepríjemné symptómy.

Je vhodné rozlišovať medzi gastroezofágovým refluxom, ktorý je fyziologickým javom vyskytujúcim sa u každého človeka a gastroezofágovou refluxovou chorobou ako patologickým stavom. Refluxné epizódy sú fyziologicky prítomné aj u zdravých ľudí (do 50 epizód za 24 hodín so súhrnným trvaním kyslého refluxu nie viac ako 4,2% celkového času).

Refluxát

Refluxát nie je tvorený len kyselinou chlorvodíkovou, aj keď zvyčajne býva kyslý $\text{pH} < 4$. Je to komplexný mix tráviacich štiav - (pepsínu), biliárnych pankreatických štiav, mucínu, ako aj exogénnych substancií obsahujúcich chýmus, po prípade liekov ako napr. NSA. Práve prímеси refluxu udávajú jeho agresivitu (žlčové soli, pankreatické enzýmy, pepsín).

Refluxát môžeme deliť podľa viacerých faktorov:

Podľa skupenstva delíme refluxát na:

- **Tekutý** (základnou zložkou je tekutý obsah žalúdka), jeho význam je v genéze klasického pažerákového GERD
- **Plynný** (na impedančnom meraní dôjde k poklesu pH, a posun plynu zo žalúdka do pažeráka.) Plyn nesie so sebou nie len aerosóly kyseliny ale aj pepsínu a iných toxických dráždivých substancií. Plynnému refluxu sa pripisuje úloha v extrapažerákových symptómoch ako aj v laryngofaryngeálnom refluxe
- **Zmiešaný reflux** obsahuje plynnú aj tekutú zložku.

Podľa kyslosti rozdeľujeme refluxát na:

- **Kyslý** - pH kyslého refluxátu je pod <4 . pH 4 bolo stanovené arbitrárne, ale vychádza z viacerých faktov a to: refluxát s pH <4 zvyčajne vyvoláva symptómy GERD, pri pH 4 dochádza k silnej aktivácii pepsínu a 98,5% času je za fyziologických okolností pH v pažeráku > 4 .
- **Slabokyslý reflux** – môže sa vyskytovať buď u pacientov na antisekrečnej liečbe, hypochlórohydriou, alebo žalúdočný obsah môže byť čiastočne neutralizovaný biliárnou a duodenálnou prímiesou resp. chýmom. Aj slabokyslý reflux môže byť zodpovedný za vznik symptómov a má spoločne s biliárnym refluxom úlohu pri vzniku Barrettovho pažeráka a adenokarcinómu pažeráka
- **Neutrálne (zásadité, nekyslé)** je reflux, ktorého kyslosť sa pohybuje okolo pH 7. Niektorí autori radia zásaditý reflux medzi neutrálne a naopak. Dôvody vzniku slabokyslého refluxu a jeho konsekvencie sú identické ako pri slabokyslom refluxe.

Refluxát môže dosahovať do určitej **výšky** pažeráka, čo má aj patofyziologické a klinické dôsledky. Za určitých okolností môže presahovať nad oblasť horného pažerákového zvierača. Podľa rozsahu refluxátu rozlišujeme:

- **Intrasfinkterický reflux** - nízky reflux, ktorý zasahuje len niekoľko cm nad Z líniu. Obvykle býva nemý a krátkeho trvania. Predpokladá sa jeho úloha pri vzniku Barrettovho pažeráka s krátkym segmentom.
- **Nízky kolumnárny reflux** - „klasický“ typ refluxu u pacientov s GERD. Refluxát dosahuje výšky niekoľko cm nad oblasť dolného pažerákového zvierača. Refluxné epizódy sú detekovateľné v distálnych impedančných senzorochoch.
- **Vysoký kolumnárny reflux** - refluxát je vysoký a dosahuje obvykle 20 cm od ezofagogastrickej junkcie. V pH-Z metrickom meraní je zachytený v proximálnych impedančných senzorochoch. Reflux je väčšinou sprevádzaný symptomatickou zo strany pažeráka ale aj slinnou sprchou.
- **Supraezofágový, laryngofaryngeálny, extraezofágový reflux** - vtedy, keď refluxát dosahuje nad horný pažerákový zvierač. Neexistuje všeobecná zhoda definície a klasifikácie tohoto typu refluxu a jeho úloha v genéze extrapažerákových symptómov, a ochorení je ešte viac kontroverzná

Z patofyziologického hľadiska je dôležité, kedy sa refluxové epizódy vyskytujú. Podľa polohy tela rozlišujeme **refluxy v supinačnej polohe a rekumbentné refluxy**. V rámci celkovej interpretácie merania následne udávame koľko percent času strávil pacient **v čase refluxu vo vertikálnej alebo horizontálnej polohe**. Dôležitá je identifikácia tzv. nočných prielomov.

Pokiaľ počet refluxov resp. novšie čas expozície pažeráka kyselinou (**AET - acid exposition time**) je nad patologickú hranicu, pokiaľ gastroezofágový reflux pôsobí rušivo alebo spôsobuje zmeny na sliznici hovoríme o patologickom refluxe a o refluxovej chorobe pažeráka. GERD je patofyziologicky a klinicky heterogénne ochorenie, ktoré sa prejavuje určitými fenotypmi, ktoré sa prekrývajú. Vo všeobecnosti rozlišujeme hlavné typy GERD podľa klinického obrazu, endoskopického nálezu, komplikácií a odpovede na konvenčnú farmakoterapiu

GERD podľa endoskopického nálezu slizničných zmien môžeme rozdeliť na:

- **EERD – erozívnu formu gastroezofágovej refluxovej choroby**
- **NERD – neerozívnu formu gastroezofágovej choroby**

Podľa prítomnosti komplikácií GERD rozlišujeme

- GERD nekomplikovaný (do skupiny patrí NERD ev EERD s nízkym stupňom erózií)
- GERD s komplikáciami (patria sem komplikácie ako pažerákový vred, krvácanie, striktúra, Barrettov pažerák, alebo adenokarcinóm v teréne Barrettovho pažeráka)

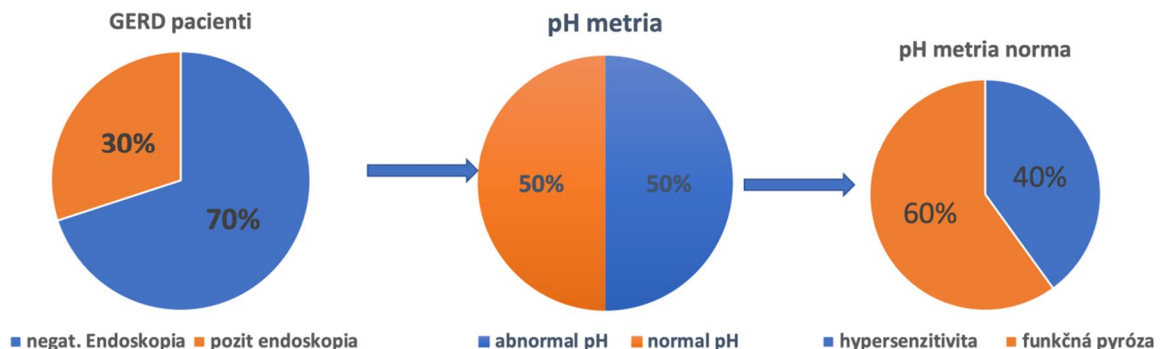
Podľa odpovede na liečbu rozlišujeme

- GERD v remisii na liečbe
- GERD s dobrou odpoveďou na liečbu
- GERD uspokojivou odpoveďou na liečbu
- GERD refraktérny na liečbu (hlavne na liečbu inhibítormi protónovej pumpy)

Gastroezofágová refluxová choroba podľa klinických prejavov môže byť:

- asymptomatická
- s typickými pažerákovými symptómami (pyróza, regurgitácia)
- s atypickými pažerákovými prejavmi (nekardiálna bolesť na hrudníku, dysfágia, ai.)
- Refluxová choroba asociovaná s extrapažerákovými symptómami

Z klinického pohľadu je praktické gastroezofágovú refluxovú chorobu deliť na GERD bez erózií (NERD), s eróziami (EERD) a na GERD s Barrettovým pažerákom. Tieto tri fenotypy sa odlišujú patofyziologickými mechanizmami vzniku, prognózou a odpoveďou na liečbu. Montrealský konsenzus definuje NERD ako prítomnosť typických symptómov GERD pri neprítomnosti endoskopicky viditeľnej poškodenej sliznice. Približne 70% pacientov so symptómami má negatívne endoskopické vyšetrenie (neerozívna forma). 50% z týchto pacientov má normálnu expozíciu kyseliny. Títo symptomatickí pacienti patria do skupiny funkčných pažerákových ochorení (viď kapitolu funkčné ochorenia pažeráka) (Obrázok č. 32).



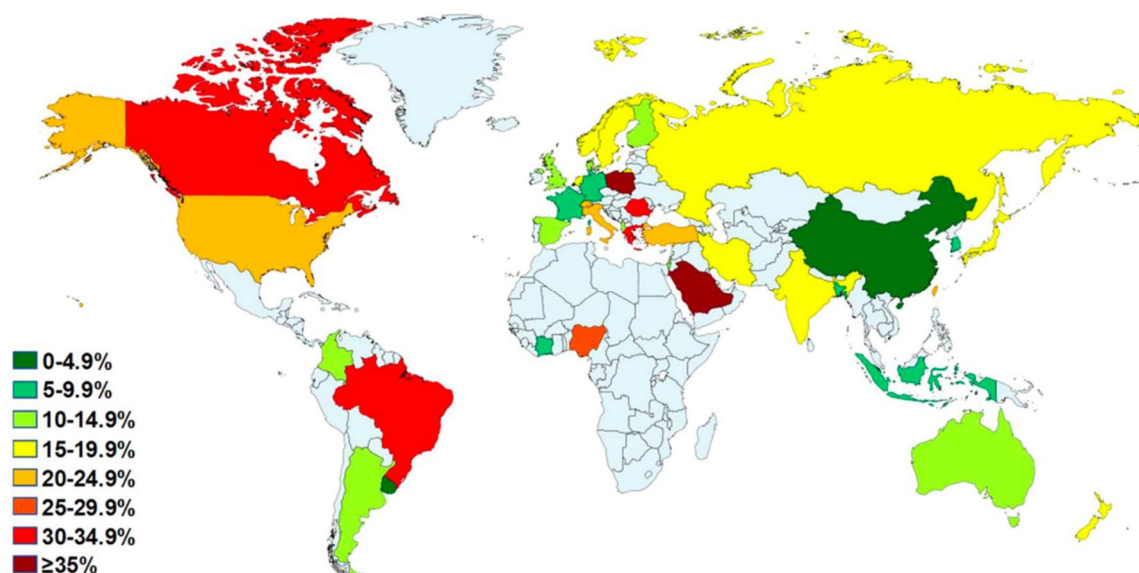
Obrázok 33 Zastúpenie fenotypov GERD stratifikovaných podľa endoskopie a 24 hod. pH metrie (upravené podľa Martinez et al., 2003, Patel et al., 2016)

Epidemiológia

Gastroezofágová refluxová choroba patrí medzi najčastejšie gastroenterologické ochorenia. Skutočnú prevalenciu je možné skôr odhadnúť ako presne určiť. Väčšina pacientov so symptómami lekársku pomoc nevyhľadá. Epidemiologické populačné štúdie sú skôr zamerané na prítomnosť typických symptómov ako je pyrôza. V literatúre sú len limitované dáta s použitím presných pH metrických. Prevalencia GERD sa v severnej Amerike pohybuje 18-27%, v Európe 8,8 -25,9%, v Ázii 2,5 -7,8% 11,6%

v Austrálii a okolo 23% v južnej Amerike. Posledné dekády v západných krajinách zaznamenávame nárast prevalence nie len GERD ale aj adenokarcinómu pažeráka. Predpokladá sa súhra rizikových faktorov ako je nárast veku populácie, mužské pohlavie, užívanie analgetík, stravovanie, znížený výskyt helicobacterovej infekcie, fajčenie, klesajúca fyzická aktivita a nárast obezity. Práve epidemický nárast obezity je považovaný za hlavnú príčinu vzostupu prevalence.

Ďalším problematickým faktom je, aká frekvencia pyrózy je považovaná za fyziologickú a kedy sa jedná o GERD. V populácii Severnej Ameriky denné symptómy udáva 11% , týždenné 12%, mesačné sú prítomné u 15% populácie. Prevalencia ezofagitídy sa v bežnej populácii odhaduje na 2-10 %. Približne 70% pacientov so symptómami má negatívne endoskopické vyšetrenie (má neerozívnu formu). GERD je ochorenie, ktoré postihuje všetky vekové kategórie. Kým v minulosti bola refluxová choroba najčastejšia u pacientov nad 65 rokov, posledné dekády prevalence v tejto vekovej kategórii klesá. Naopak, dramatický vzostup pozorujeme u 30-39 ročných. Táto veková kategória je aktuálne najpočetnejšia. Distribúcia GERD medzi pohlaviami je rovnaká, ale u mužov je častejšie prítomná ezofagitída a Barrettov pažerák. Vyšší vek je taktiež považovaný za rizikový faktor komplikácii pri refluxovej chorobe.



Obrázok 34 Prevalencia GERD vo svete
(prevzaté od Nirwan et al., 2020)

Patofyziológia a etiopatogenéza vzniku refluxovej choroby pažeráka

Etiopatogenéza vzniku refluxovej choroby pažeráka je komplexná, podieľajú sa na nej početné mechanizmy, ktoré sa navzájom ovplyvňujú. Najdôležitejšie komponenty v etiopatogenéze GERD sú: antirefluxová bariéra, správne fungujúci dolný pažerákový zvierač, motilita pažeráka a žalúdka, očisťovacia schopnosť pažeráka, charakter refluxátu, jeho zloženie, charakter, výška a frekvencia refluxátu, integrita pažerákovej sliznice. To všetko je ovplyvnené neuro-imuno-epiteliálnymi interakciami na úrovni pažeráka, eferentnou a aferentnou inerváciou na úrovni pažeráka, ale aj v celej osi mozok- pažerák. Do celého procesu vstupuje hormonálna a nervová regulácia, mikrobióm, významnú úlohu má aj psychická zložka pacienta. Celý koncept etiopatogenézy dopĺňajú extra- gastrointestinálne vplyvy ako pľúcne, ORL, muskulokostálne, neurologické. GERD ovplyvňuje aj spánok, postúra, habitus, obezita, typ dýchania, gravidita a pridružené ochorenia (hlavne metabolické, neurologické, systémové a iné) Vo všeobecnosti sa na patofyziológii GERD môžu podieľať:

- Faktory vedúce k vzniku patologického refluxu
- Faktory vedúce k odstráneniu patologického refluxátu z pažeráku
- Faktory vyvolávajúce slizničné zmeny
- Faktory zodpovedné za vznik a interpretáciu symptómov



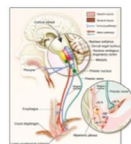
- **Motilita:**
- Hypomotilita
- Klírens pažeráka
- Hypermotilita, spazmy



- **Hypersenzitiva :**
- Centrálna
- Periférna



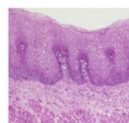
- **Refluxát :**
- Kyslý, neutrálny,
- Tekutý, plynný, zmiešaný
- Distálny, proximálny



- **Ezofageálna inervácia:**
- DRG, Vagus
- TRPV, TRPM, ASICs, PAR
- Distálny, proximálny



- **TLESR, hypotenzný LES**
- Hiatová hernia
- Acid pocket
- Abd/ezofágový gradient
- Produkcia HCl
- Gastrické vyprázdňovanie, obezita

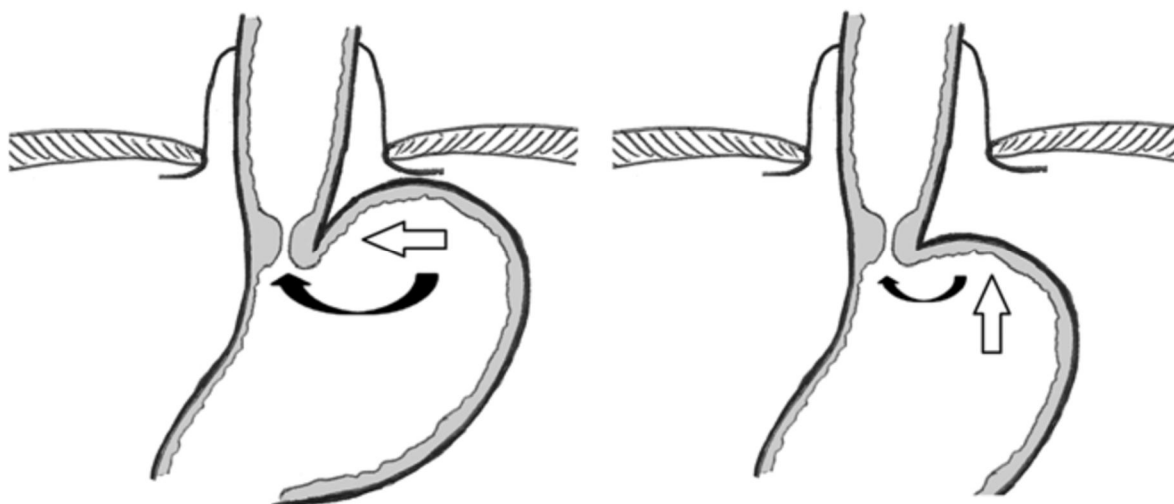


- **Epitel:**
- Mukozálna integrita
- DIS (intercelulárne priestory)
- TEM transepiteliálna rezistencia

Obrázok 35 Komplexné vplyvy podielajúce sa na etiopatogenéze GERD

Antirefluxová bariéra

Zásadným obranným mechanizmom v etiopatogenéze GERD je správne fungujúci mechanizmus dolného pažerákového zvierača. Najdôležitejším komponentom antirefluxovej bariéry je dolný pažerákový zvierač a bránica. Prekonaním tejto bariéry dochádza k refluxu žalúdočného obsahu do pažeráka. Dolný pažerákový zvierač (LES – lower esophageal sphincter) je 2-4 cm dlhý úsek vysokotlakovej svalovej zóny v oblasti gastroezofageálnej junkcie. Približne 1,5-2 cm LES sa nachádza nad Z-línou (skvamocelulárnou junkciou) a približne 2 cm ~~v~~ podbránične v oblasti brušnej dutiny. Vnútorň komponent zvierača je tvorený samotným cirkulárnym hladkým svalom pažeráka. Vonkajší komponent zvierača je tvorený pravým ramenom bránice, ktorý obopína vnútorný zvierač a poskytuje mu prídavnú mechanickú podporu. Podmienkou správne fungujúceho LES je jeho lokalizácia (časť intraabdominálna a časť hrudníková), z toho vyplýva aj umiestnenie bránice v oblasti intrinsic časti LES. Ďalšie komponenty zvieračovej antirefluxnej bariéry sú frenoezofageálne ligamentum a Hisov uhol (Obrázok č. 35).

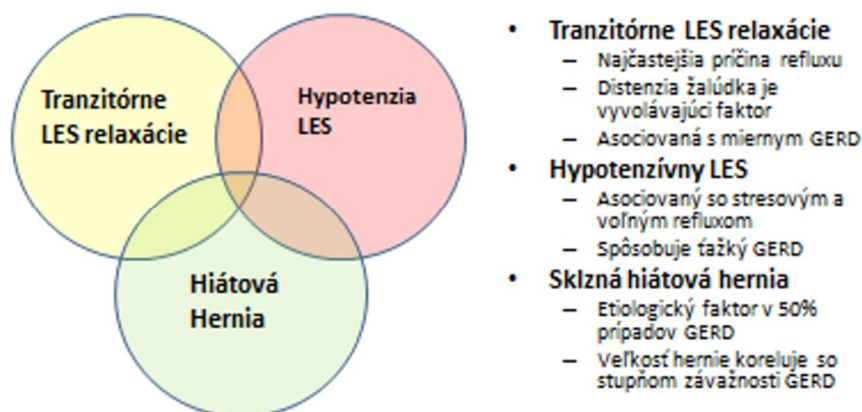


Obrázok 36 Antirefluxná bariéra v EGJ oblasti

Pozostáva z mechanizmu Hisovho uhla a Gubarovovej chlopne. V ľavej časti obrázka je správne formovaný ostrý Hisov uhol, ktorý s oproti formovaným slizničným vankúšikom (valvula Gubarov) vytvárajú efektívnu antirefluxovú bariéru. V pravej časti obrázka je Hisov uhol tupý, v takom prípade nie je možné aby antirefluxový mechanizmus bol efektívny (prevzaté od Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology Valezi et al. v Esophageal diseases)

K prekonaniu antirefluxnej bariéry LES dochádza v dôsledku troch mechanizmov, ktoré sa medzi sebou môžu prelínať (Obrázok č. 36).

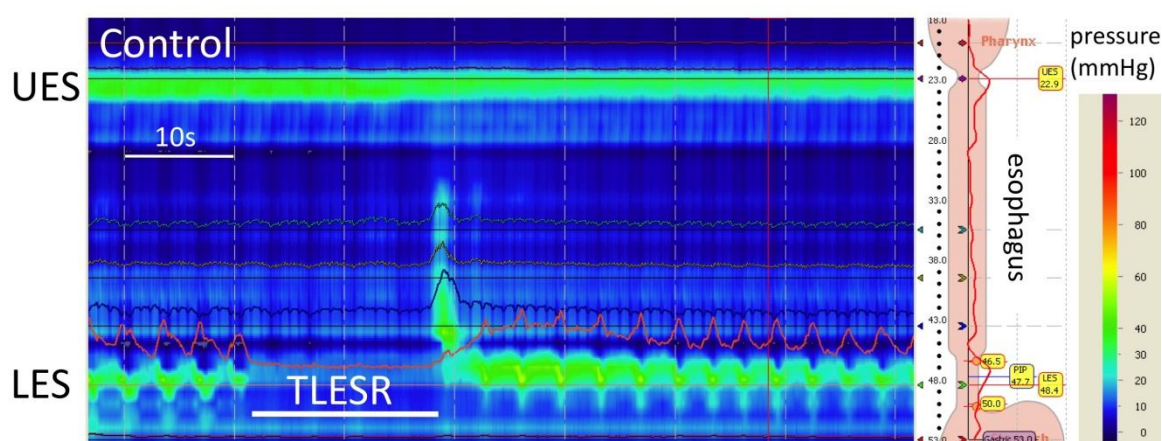
Poruchy dolného pažerákového zvierača asociované s GERD



Obrázok 37 Tri hlavné mechanizmy podieľajúce sa na prekonaní antirefluxnej bariéry pažeráku.

Za hlavný mechanizmus refluxu u zdravých ľudí aj u pacientov s GERD sú považované **tranzitórne relaxácie dolného pažerákového zvierača TLESR**. TLESR sú mediované n. vagus a sú považované za vago-vagálny reflex. Hlavným mechanizmom ich spustenia je distenzia žalúdka a stimulácia mechanoreceptorov v kardii. Vyskytujú sa aj za

fyziologických okolností a ich úloha spočíva v regulácii veľkosti gastrickej bubliny. Hlavne postprandiálne dochádza k aktivácii mechanosenzorov v kardii a prostredníctvom acetylcholínu, cholecystokinínu, NO a GABA_B. Vplyvom týchto stimulov dochádza: k poklesu tlaku, relaxácii LES na viac ako 10 sekúnd, vytvoreniu spoločnej kavity pažeráka a žalúdka, dočasnej inhibícii bránice a zastaveniu peristaltiky (Obrázok č. 37). Dôjde k vyrovnaniu tlakov často aj refluxovaním žalúdočného obsahu. TLESR sú zodpovedné za reflux v 70-100% u zdravých ľudí a v 63-74% u pacientov s GERD. Pacienti s GERD majú počas TLESR predovšetkým kyslý reflux, na druhú stranu u zdravých počas TLESR dochádza k plynným ev. zmiešaným refluxom a slabokyslým až neutrálnym tekutým refluxom. O dlhšom čase trvania TLESR u pacientov GERD nie sú dostatočné dôkazy, o ich zvýšenej frekvencii postrandiálne sa diskutuje ale jednoznačné stanovisko nie je deklarované.



Obrázok 38 Manometrický záznam dolného zvierača s TLESR

Počas tranzienznej relaxácie dochádza k poklesu LES a inhibícii bránice s vyrovnaním gastrického a pažerákového tlaku. TLESR je ukončený parciálnou terciárnou peristaltikou (vlastné záznamy z IKGE JLF).

Hypotenzný dolný pažerákový zvierač

Hypotenzívny dolný pažerákový zvierač je definovaný ako pokles bazálneho tlaku pod 10 torrov. Pri poklese bazálneho tlaku pod túto hranicu nie je schopný LES poskytovať účinnú antirefluxovú bariéru a dochádza k vzniku tzv. **stresového refluxu**. Pri provokačných podnetoch ako je kašeľ, brušný lis, práca v predklone dochádza k zvýšeniu rozdielu medzi vyšším intrabdominálnym a nižším vnútrohrudným tlakom, pričom LES nedokáže tento rozdiel kompenzovať a dochádza k refluxu. U zdravých ľudí k stresovému refluxu dochádza len zriedka. Pri ešte väčšom poklese tlaku LES (pod 5 mmHg) dochádza k vzniku **vol'ného refluxu**. Ťažko hypotenzný zvierač nachádzame

zriedkavo a vyskytuje sa hlavne u pacientov so sklerodermiou, alebo chirurgicky či endoskopicky paralyzovanom LES (myotómia, opakované dilatácie). Pacienti s hypotenzným LES majú často závažnejší stupeň GERD, nezriedka aj s komplikáciami. Opakované zápaly v oblasti gastroezofágovej junkcie vedú k fibrotizácii, ktorá ešte viac prehľbuje nekompetentnosť LES.

Dokázalo sa, že početné látky (hormóny, liečivá, potraviny) znižujú tlak dolného pažerákového zvierača (Tabuľka č. 12). Zníženie tlaku LES je možné navodiť aj inými mechanizmami (Tabuľka č. 13).

Hormóny	Neurotransmitery	Lieky	Potraviny
Cholecystokinín	VIP	Atropín	Alkohol
Sekretín	Dopamín	Teofilín	Tuk
Progesterón	CGRP	Ca-blokátory	Čokoláda
Glukagón	NO	Nitráty	Cibula
Neurotenzín		Molsidomin	Citrusy
Gastrín		N-butylskopolamin	Paradajky
		Loperamid	Pepermint
		B-agonisti	Kyseliny
		Benzodiazepíny	Kofeín

Tabuľka 12 Látky znižujúce tlak v dolného pažerákového zvierača

Životný štýl	Prostredníctvom žalúdka	iné
Fajčenie	Postrandiálna aktivita	Ezofagitída
Stres	Gastrická stáza	Hypersekrécia kyseliny
Obezita	Pylorická obštrukcia	Sklerodermia a sklerodermia like ochorenia
Gravidita	Bariatrická chirurgia	Chirurgické a endoskopické zásahy

Tabuľka 13 Faktory o ktorých sa predpokladá, že znižujú tlak v oblasti LES

Hiátová hernia

Prítomnosť hiátovej hernie je najčastejšou príčinou inkompetencie LES. Sklzná hiátová hernia (SHH) je najčastejším typom pažerákovvej hernie a je asociovaná s GERD. Je prítomná približne až u 50% pacientov s GERD a dokonca u 54-94% pacientov s erozívnu ezofagitídou. Za dôležitý faktor je považovaná veľkosť hiátovej hernie. Veľké

hiátové hernie nad 3 cm sú významne asociované s GERD ako aj s ezofagitídou. Vo vaku väčších hernií cca. v 5% môžu vznikáť erózie až vredy (tzv. Cammeronove lézie). SHH sa podieľa na vzniku refluxu viacerými mechanizmami, a to:

- oslabením synergického pôsobenia bránice a svaloviny LES
- skrátením až vymiznutím intraabdominálneho úseku LES
- prítomnosť hiátovej hernie uľahčuje vznik TLESR, zvyšuje senzitivu fundických mechanoreceptorov
- vyvoláva častejšie hltom navodené relaxácie LES so sekundárnym refluxom
- rozšírením priemeru otvoru ezofagogastrickej junkcie
- porušením frenoezofageálneho ligamenta
- v niektorých prípadoch aj vznikom refluxátovej kapsuly v herniovom vaku s následnými refluxáciami do proximálnejších častí pažeráka.

Antirefluxné mechanizmy pažeráka

Samotné antirefluxné mechanizmy pažeráka môžeme rozdeliť na:

- Preepiteliálne pažerákové antirefluxové mechanizmy
- Epiteliálne antirefluxové mechanizmy
- Postepiteliálne refluxové mechanizmy
- Reparačné slizničné mechanizmy

Tieto mechanizmy majú za úlohu skrátiť čas kontaktu refluxátu so sliznicou, neutralizovať agresívne noxy, regenerovať poškodenie sliznice a pravdepodobne aj zabrániť opakovanej expozícii refluxátu - noxy.

Preepiteliálne pažerákové antiefluxové mechanizmy

Medzi aktívne antirefluxové procesy patrí **očisťovacia schopnosť pažeráka**. Tá je postavená na dvoch mechanizmoch a to:

- Schopnosti očistenia objemu refluxátu
- Schopnosti neutralizácie kyseliny

Tieto procesy sú komplementárne a prebiehajú súčasne. Schopnosť neutralizácie kyseliny sa nazýva aj **chemický klírens**, schopnosť očistiť pažerák je nazývaný **bolusový alebo mechanický klírens**.

Princíp pažerákového klírensu je odrazom efektívnej peristaltiky. Tá je hlavným obranným preepiteliálnym antirefluxovým mechanizmom. Sekundárna peristaltika má len nápomocnú úlohu. V priemere človek mimo jedenia prehltne asi 900 x, pričom 1-2 hltom navodené peristaltické vlny dokážu očistiť 15 ml refluxátu. Viaceré štúdie dokázali, že u pacientov s ezofagitídou je prítomná porucha motility pažeráka až u 50% pacientov. Nie je zrejmé, či porucha motility pažeráka je príčinou GERD, alebo či opakovaný reflux a ezofagitída má za následok alteráciu peristaltiky. Najpravdepodobnejšie je, že oba stavy sa navzájom ovplyvňujú. Ilustračným príkladom zlyhanej očistovacej schopnosti pažeráka je sklerodermia. Pacienti so sklerodermiou majú vysoký stupeň poškodenia sliznice a vysoký expozičný čas kyseline. V etiopatogenéze hrá rolu hypotenzia LES, absencia peristaltiky a často krát aj prítomnosť sicca syndrómu s absenciou adekvátneho pufrovacieho systému slín. Ďalším príkladom je zhoršený chemický aj bolusový klírens počas spánku. Vtedy je prítomná absencia gravitačného pôsobenia na refluxát, nočná hyposalivácia ako aj útlm peristaltiky počas REM spánku. Z novších parametrov je to tzv. post-reflux swallow induced peristaltic wave –PSPW, čiže peristaltická vlna indukovaná hltom po refluxe. Tento nový parameter je znížený u pacientov s GERD, a napriek tomu že patofyziológia jej vzniku nie je objasnená bude zohrávať úlohu práve v mechanickom a chemickom klírense.

Preepiteliálna ochrana pažeráka v porovnaní so sliznicou žalúdka a duodena nie je tak dobre vyvinutá. Centrálnu úlohu hrajú sliny, ich chemické zloženie, hlavne bikarbonáty. Pufrovací systém slín spolu s efektívnou peristaltikou je za fyziologických okolností dostatočný aby zabránil poškodeniu epitelu sliznice pažeráka. Samotný povrch sliznice je pokrytý tenkou vrstvou mucínu a vody bohatej na bikarbonáty, čím sa vytvára slabo alkalické prostredie.

Rezistencia pažerákovej sliznice je postavená na špecializovanom epitely, ktorý síce neprodukuje také množstvo hlienu ako žalúdočná sliznica, ale na druhú stranu je to viacvrstvový dlaždicový nerohovatejší. Pažerákový dlaždicový epitel má veľmi tesné medzibunkové spojenia, ktoré bránia difúzii protónov vodíka do hlbších vrstiev.

Rozšírenie medzibunkových spojení je prvou známku refluxu aj u pacientov bez klinických symptómov či endoskopického nálezu. Rozrušenie tesných spojení má za následok hlbšie difundovanie protónov vodíka so stimuláciou aferentných nervov, čo vedie k pociťovaniu symptómov. Ďalším faktorom je imunitná odpoveď sprostredkovaná T lymfocytmi a cytokínmi v poškodenom epitely. Narušená integrita sliznice a dilatované medzibunkové priestory je možné dokázať pomocou elektrónovej mikroskopie, ale aj nepriamo pomocou bazálnej impedancie sliznice. Sliznica pažeráka má však komplexnú ochranu vrátane pufrovacích či aktívnych výmenníkových systémov.

Postepiteliálna obrana je dominantne postavená na krvnej perfúzii sliznice s odstraňovaným kyslých metabolitov a CO₂.

Poznámka: Percepcia vnemov a generácia senzácií v pažeráku hrá dôležitú úlohu v etiopatogenéze GERD. Pacienti s NERD, pažerákovou hypersenzitivitou a funkčnou pyrózou majú nižšie prahy pre chemickú, mechanickú, termálnu a elektrickú iritáciu v porovnaní s pacientami s EERD a Barrettovým pažerákom. Koncepcia periférnej a centrálnej pažerákovej senzitivizácie je všeobecne akceptovaným mechanizmom v patogenéze GERD, napriek tomu konkrétne patofyziologické procesy sú predmetom intenzívneho výskumu. Úlohu vo vzniku periférnej senzitivizácii pažeráka má nadmerná stimulácia receptorov na pažerákových aferentných nervoch. Je to následok kaskády inflamačných mediátorov, zvýšenej expresie periférnych receptorov (ASIC, P2X, TRPV a iných). Bola dokázaná zvýšená expresia TRPV-1 receptoru v zapálenom tkanive pažeráka refluxovej ezofagitídy. Aktivácia receptorov je pravdepodobne prostredníctvom CGRP, substance P, PAF (faktor aktivujúci trombocyty) a iných.

Žalúdočné faktory podielajúce sa na etiopatogenéze GERD

Medzi žalúdočné faktory podielajúce sa na etiopatogenéze GERD patrí:

- **Spomalená evakuácia žalúdka.** Približne 20% pacientov s GERD má spomalenú žalúdočnú evakuáciu. Reflux vzniká pri zvýšení obsahu žalúdka s iniciáciou TLESR
- **Distenzia žalúdka a zvýšený intragastrický tlak.** Podobne ako pri spomalenej evakuácii žalúdka dochádza k provokácii TLESR, (mechanicky či hormonálne). Zvyšujú sa počty postprandiálnych refluxov.

- Úloha ***Helicobacter pylori*** infekcie. Viaceré štúdie naznačujú, že infekcia *Helicobacter pylori* môže mať dokonca protektívny charakter na GERD, hlavne u pacientov s infekciou CagA+ (cytotoxin-associated gene A). Prítomnosť H. pylori CagA+ je negatívne asociovaný aj s Barrettovým pažerákom a adenokarcinómom. Mechanizmus nie je uspokojivo vysvetlený. Jednou z teórií je hyposekrécia navodená infekciou.
- **Hypersekrécia HCl, hyperchlórohydria.** V minulosti bola hypersekrécia považovaná za rizikový faktor. Novšie údaje nie sú jednoznačne konkluzívne. Je možné že výrazní hypersekretori, ako napríklad pacienti s Zollinger-Ellisonovým syndrómom môžu byť v riziku a konvenčne dávkovaná antisekrečná terapia nemusí byť dostačujúca.
- **Teória kyselinového vrecka (acid pocket theory)** Kyselinové vrecko ako príčina GERD bola popísaná už v roku 2001 Fletcherom a kol. Prišiel k zisteniu, že pH v pažeráku býva niekedy kyslejšie ako v žalúdku. Zistil, že napriek tomu, že žalúdok má postprandiálne pH 4-5 vďaka pufrovacej schopnosti jedla, na povrchu chýmu sa tvorí kyselinové vrecko s ďaleko nižším pH. Toto vrecko sa tvorí už 10-15 min. po jedle a u predisponovaných ľudí (pacienti s hiátovou herniou, počas **TLESR**) je vytláčané zo žalúdka, ale aj nasávané v inšpiriu do hrudnej časti pažeráka. To sa deje hlavne u pacientov s hiátovou herniou, kedy môže byť kyselinové vrecko umiestnené nad bránicou.

Význam zloženia refluxátu

Zloženie refluxátu determinuje jeho agresivitu. Máme napríklad dostatočnú evidenciu o pôsobení žľčových kyselín pri vzniku Barrettovho pažeráka. Aktuálne sa pozornosť sústreďuje na nitrózo-zlúčeniny vznikajúce v kardii žalúdka z chýmu a ich vplyv na vznik adenokarcinómu pažeráka. Samotný biliárny duodenogastroezofágový reflux nie je taký agresívny na pažerákovú sliznicu ale v kombinácii s kyselinou pôsobí synergicky. Duodenogastrický reflux je považovaný aj za jednu z príčin refraktérneho GERD.

Obezita

Obezita je akceptovaným rizikovým faktorom gastroezofágovej refluxovej choroby, Barrettovho pažeráka a adenokarcinómu pažeráka. Významnejším parametrom ako hodnota BMI je prítomnosť centrálnej obezity. Obvod pásu je nezávislým rizikovým

faktorom GERD aj bez ohľadu na hodnotu BMI a taktiež predstavuje rizikový faktor pre vznik komplikácií. Obezita sa na etiopatogenéze GERD podieľa viacerými mechanizmami. U obeznych pacientov bol zistený častejší výskyt neuromotilitných abnormalít ezofágu, znížený tonus dolného pažerákového zvierača, ako aj zvýšená prevalencia hiátových hernií. U pacientov s centrálnou obezitou hrá rolu aj zvýšený intraabdominálny tlak, navyše viscerálny tuk je metabolicky a hormonálne aktívne tkanivo s produkciou viacerých cytokínov vrátane interleukínu 6 (IL6) a tumor nekrotizujúci faktor alpha (TNF α), ktoré, ako je známe, ovplyvňujú funkciu dolného pažerákového zvierača.

Genetické faktory

U pacientov s GERD existuje určitý predpoklad genetickej záťaže. To, že genetika môže do istej miery ovplyvňovať ochorenie vidíme na zvýšenom rodinnom výskyte, na konkordancii monozygotných (42%) a dizygotných dvojčiat (26%). Zdá sa, že locus na chromozóme 13q14 má určitý vplyv v rodinnej agregácii GERD. Taktiež na chromozóme 2, gén pre kolagén III je asociovaný s hiátovou herniou a GERD u mužov. Napriek niektorým zisteniam genetika bude mať len vedľajšiu úlohu v etiopatogenéze a priebehu ochorenia.

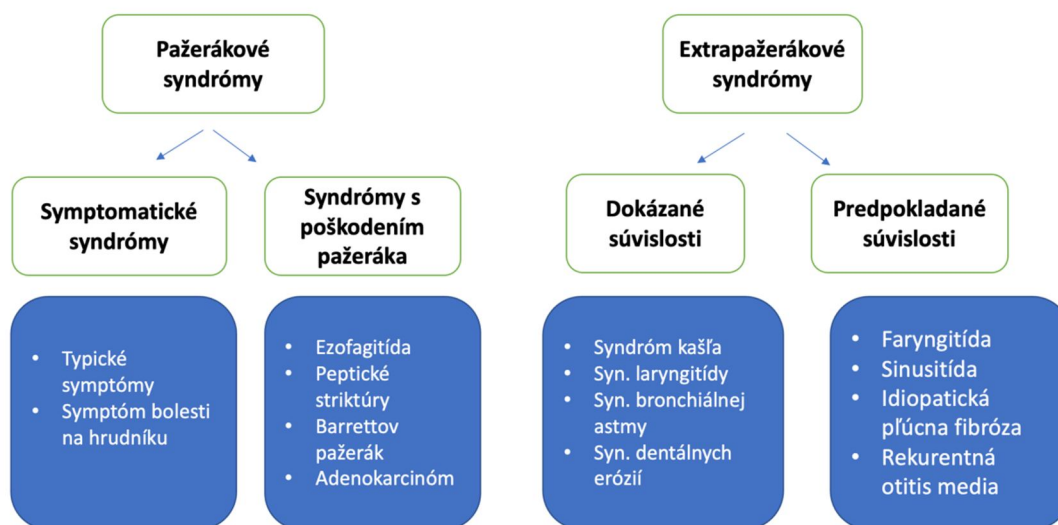
Gravidita

Progesterón je považovaný za hlavný hormón zodpovedný za GERD u tehotných žien. Spolu s ďalšími faktormi ako je zvýšený intraabdominálny tlak vo vyšších štádiách gravidity a pravdepodobne aj zmena Hisovho uhla pri zmene uloženia žalúdka, ďalej zmena typu dýchania a postúry má za následok vyššie riziko refluxu. Medzi rizikové faktory GERD v gravidite patrí predchádzajúci GERD, BMI pred graviditou, multiparita, vyšší gestačný vek. Doposiaľ nebol jednoznačne potvrdený signifikantne škodlivý vplyv refluxu na zdravie matky a plodu počas gravidity a zvyčajne sa po pôrode stav upraví.

Klinický obraz

Klinické prejavy GERD môžeme rozdeliť na **pažerákové a extrapažerákové**. Pažerákové syndrómy sa môžu prejavovať klasickými symptómami ako je pyróza a regurgitácia, alebo atypickými pažerákovými symptómami ako nekardiálna bolesť na

hrudníku pažerákového pôvodu, dysfágia, odynofágia. Pažerákové syndrómy môžu byť spojené s poškodením pažeráka (Obrázok č. 38).



Obrázok 39 Schematické znázornenie pažerákových a extrapažerákových syndrómov refluxovej choroby pažeráka

Naopak, existuje relatívne veľa syndrómov a príznakov pripisovaných extrapažerákovému refluxu. U niektorých je asociácia pravdepodobnejšia, u iných len predpokladaná. Priamy kauzálny vzťah je komplikované dokázať. Všeobecne sa o extrapažerákovom refluxe a ochoreniach ORL alebo respiračných ochoreniach hovorí ako o ochoreniach, ktoré gastroezofágový reflux môže vyvolať, udržiavať alebo ho zhoršovať. (viac v časti o extrapažerákovom refluxe).

Gastroezofágový reflux je často asymptomatický. U asymptomatických pacientov ho najčastejšie nachádzame ako náhodný nález erózií počas endoskopie, menej často pri pH metrických vyšetreniach pre iné dôvody (pred transplantáciou pľúc a i.) Najčastejšie sa prezentuje ako pyróza. Pre GERD sú charakteristické obdobia remisie a relapsu ochorenia. Typicky sa zhoršuje na jar a jeseň. Stres a zmena stereotypu sú považované za spúšťače. Pacienti sami vedia ktoré jedlo, poloha , aktivita spúšťa symptómy GERD. Medzi typické potraviny patria citrusy, čokoláda, paradajky, paprika, sladené nápoje, kvasené sladké pečivo, v niektorých prípadoch ťažké a objemné jedlá. Typicky, hlavne u pacientov s hiátovou herniou, môže pyrózu provokovať práca v predklone. Mechanizmus vzniku pyrózy doposiaľ nie je spoľahlivo vysvetlený. Nezriedka sa v praxi stretávame s asymptomatickými pacientmi, u ktorých je endoskopicky verifikovaná

ťažká refluxová ezofagitída. Naopak, napriek negatívnemu endoskopickému vyšetreniu a masívnej inhibícii kyseliny nedochádza k uspokojivému vymiznutiu pyrózy. Stupeň pyrózy a symptómov nekoreluje so závažnosťou postihnutia pažeráka.

Je však známe, že čím je dlhšie trvanie refluxu (čas expozície kyseliny v pažeráku) tým skôr je asociovaný s pyrózou. Ešte silnejší faktor je frekvencia refluxov. Čím sú refluxy častejšie (aj napriek tomu, že sú krátko trvajúce), tým skôr generujú symptómy. Záha bude skôr prítomná u častejších kratších ako u menej frekventovaných dlhých refluxov. Ďalší z faktorov je výška extenzie refluxu - čím vyšší kolumnárny reflux tým väčšia šanca percepcie pyrózy.

Do mechanizmu percepcie pyrózy sa zapájajú komplexné periférne aj centrálné mechanizmy. Pyrózu okrem kyslého a slabokyslého refluxu môže vyvolať aj duodenogastroezofágový reflux s prímiesou žľových kyselín, pepsínu a to priamo, alebo sprostredkované prostredníctvom mediátorov a cytokínov zápalu.

Epizódy regurgitácie kyseliny postprandiálne so zhoršením v ľahu sú suspektné z prítomnosti GERD. Pozor však na regurgitáciu neodpovedajúcu na liečbu inhibítormi protónovej pumpy. Takéhoto pacienta je nutné vždy podrobne vyšetriť, hlavne ak je plánovaná antirefluxová operácia. Dysfágia je pomerne častá u pacientov s dlhotrvajúcim refluxom, pričom príčinou môžu byť komplikácie refluxu ako sú peptické striktúry, Schatzkiho prstenec či porucha peristaltiky navodená chronickým zápalom.

Menej časté symptómy sú odynofágia (hlavne pri prítomnosti peptických komplikácií ako je vred alebo ezofagitída), ďalej nauzea, singultus a nával slín (water brash). Závažnou komplikáciou je Barrettov pažerák ktorý je považovaný za prekancerózu.

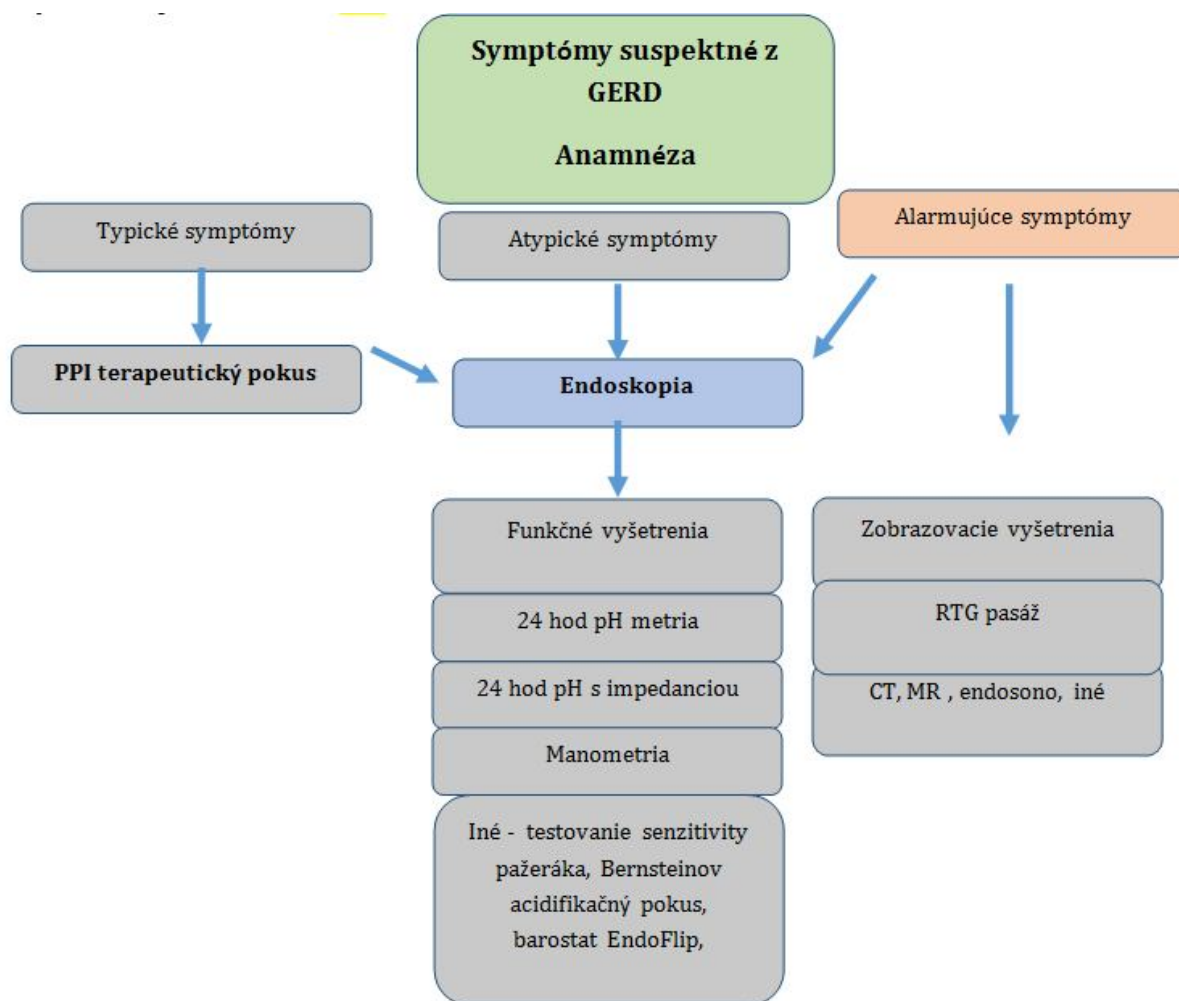
Veľká obozretnosť je nutná u pacientov mužov vo veku nad 50 rokov s dlhotrvajúcim GERD a fajčiarov. Takýto pacienti sú z pohľadu Barrettovho pažeráka najviac rizikovní.

Diagnostika

Stanovenie diagnózy gastroezofágovej refluxovej choroby pri typických symptómoch nečiní závažnejší problém a je postavané na anamnéze. V prípade atypických prejavov alebo pri neuspokojivých výsledkoch terapie je nutné použiť ďalšie vyšetrujúce modality. Navyše, skupina pacientov s tzv. „funkčnými ochoreniami“, u ktorých je

diagnóza stanovená prakticky „per exclusionem“, je časovo, finančne a technicky veľmi náročná. Stále je nutné mať na pamäti alarmujúce symptómy, ktoré nesmieme prehliadnuť a môžu sa objaviť kedykoľvek v priebehu ochorenia.

V diagnostike a stratifikácii GERD využívame anamnézu, terapeutický liečebný pokus, endoskopické metódy s prípadnou histologizáciou, zobrazovacie metódy a funkčné vyšetrenia pažeráka.



Obrázok 40 Schématický algoritmus vyšetrenia u pacientov s podozrením na GERD

Anamnéza je prvým krokom k diagnóze. Za kľúčové považujeme aktívne pátranie po alarmujúcich symptómoch, ktorých neidentifikovanie je vážnou chybou s možnými závažnými dôsledkami pre pacienta. Pokiaľ pacient vykazuje rizikové symptómy volíme iný algoritmus diagnostiky, pričom zásadnú úlohu má endoskopické vyšetrenie. Pokiaľ vylúčime alarmujúce príznaky, pokračujeme detailnou anamnézou. Pýtame sa na charakter ťažkostí, frekvenciu, intenzitu, trvanie, sprievodné javy, odpoveď na liečbu

(vrátane domácich preparátov ako sóda bikarbóna, alkalické minerálky...) a tiež sa snažíme identifikovať spúšťacie mechanizmy .

Pacientov s anamnézou typických symptómov ako je pyróza, ktorí majú ťažkosti najmenej 2 x týždenne po dobu 2 mesiacov môžeme považovať za pacientov s GERD. Pyróza ako symptóm má sama o sebe senzitivitu 68% a špecificitu 63%. Na základe atypických a extrapažerákových symptómov je stanovenie diagnózy omnoho zložitejšie, pričom diagnóza GERD by mala byť stanovená 2 objektívnymi dôkazmi. Naopak, prítomnosť pyrózy neznamená vždy GERD. Pyrózou sa môžu prejavovať aj iné pažerákové ochorenia (ezofagitídy, achalázia..)

Terapeutický test inhibítormi protónovej pumpy sa v diagnostike GERD osvedčil pre jeho bezpečnosť, cenu a minimálne zaťaženie pacienta a personálu. Test je indikovaný hlavne u pacientov mladších ako 50 rokov bez alarmujúcich symptómov, nie je však až taký špecifický a senzitívny ako je mienka o ňom, pretrvávajúca v povedomí lekárov (má senzitivitu od 65%-83% a špecificitu približne 55%). Spočíva v podávaní 40 mg omeprazolu alebo ekvivalentnej dávky iného PPI po dobu 4 -6 týždňov. Na základe konsenzu bola doba terapeutického testu predĺžená za účelom zvýšenia senzitivity a špecificity (v minulosti sa PPI podávali na 2 týždne). Pokiaľ na liečbe dôjde k vymiznutiu, alebo významnému zlepšeniu symptómov (minimálne o 75%), je test hodnotený ako pozitívny. V prípade podozrenia na extrapažerákové symptómy a komplikácie sa všeobecne odporúča dlhší terapeutický test, a to 2 x denne po dobu 3 mesiacov .

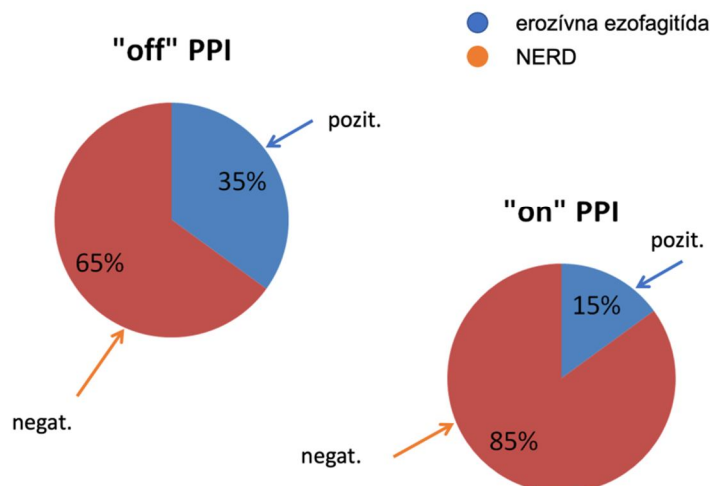
Endoskopické vyšetrenie je určené hlavne pre pacientov s alarmujúcimi symptómami, pacientov starších ako 45 rokov bez alarmujúcich symptómov ale s anamnézou symptómov refluxu v trvaní viac ako 5 rokov, fajčiarov, a tiež z dôvodu pátrania po možnom Barrettovom pažeráku.

Endoskopické vyšetrenie je ďalej indikované u symptomatických pacientov s negatívnym terapeutickým testom, zlou odpoveďou na liečbu alebo podozrením na komplikácie.

Samotná endoskopia je z pohľadu diagnostiky GERD málo senzitívna (pacienti s NERD), ale v prípade známk ezofagitídy vyššieho stupňa má vysokú špecificitu. Negatívny endoskopický nález diagnózu GERD nevylučuje.

Obozretným je nutné byť u pacientov preliečených PPI, tam často neachádzame slizničné zmeny.

Endoskopia a PPI



Obrázok 41 Miera pozitivity endoskopického vyšetrenia (t.j. nálezu ezofagitídy) u pacientov vyšetovaných na PPI a bez PPI

Výhodou endoskopického vyšetrenia je možnosť diagnostikovať komplikácie GERD: ezofagitídu, peptický pažerákový vred, striktúry, Schatzkiho prstenec, ev. hiátovú herniu či Barrettov pažerák. Pri diferenciálnej diagnostike ezofagitídy iného pôvodu (mykotická, eozinofilová, polievková, stagnačná) – prináša endoskopické vyšetrenie s biopsiáciou cenné informácie. V rámci diferenciálnej diagnostiky endoskopia je nepostrádateľná u ochorení, ktoré môžu imitovať GERD ako napr. karcinóm, achalázia, Zenkerov divertikul.

Na základe prítomnosti endoskopických zmien a prítomnosti erózií dokážeme rozlíšiť dve formy GERD

- **NERD** - neerozívnu formu gastroezofágovej refluxovej choroby
- **EERD** - erozívnu formu gastroezofágovej refluxovej choroby

Aj pri neerozívnej forme však histologicky dokážeme rozlíšiť diskkrétne mikroskopické zmeny ako:

- predĺženie papíl do hornej 1/3 epitelu,
- hyperplázia bazálnych buniek s viac ako z 15% celkovej hrúbky epitelu
- dilatácia kapilárnych spleť na vrchoch papíl

Histologická diagnostika GERD sa však v praxi často nepoužíva. Zápal je charakterizovaný prítomnosťou lymfocytov, neutrofilov a eozinofilov. Pri nekomplikovanom GERD nie je biopsia nutná, naopak pri podozrení na Barrettov epitel alebo neoplasia je obligatórna. U pacientov s refraktérnym GERD je histologizácia potrebná za účelom vylúčenia prítomnosti eozinofilnej ezofagitídy.

Klasifikácia pažerákových erózií

Vo svete je najčastejšie používaná Los Angeles klasifikácia (tzv. LA klasifikácia). Menej často sa ešte stretávame so Savary-Millerovou klasifikáciou. LA klasifikácia hodnotí závažnosť ezofagitídy od najľahšieho stupňa – A až po najťažší stupeň D.

Stupeň ezofagitídy podľa Los Angeles klasifikácie		
A	Jedna alebo viac erózií sliznice ani jedna lézia nepresahuje 5 mm	Erózie sú obmedzené na slizničnú riasu
B	Jedna alebo viac erózií sliznice > 5 mm	Erózie nepresahujúce vrcholy 2 rias
C	Erózia presahuje dve alebo viac slizničných rias	Erózie nepokrývajú celý obvod pažeráka
D	Jedna alebo viac erózií	Erózie zasahujú po celom obvode pažeráka

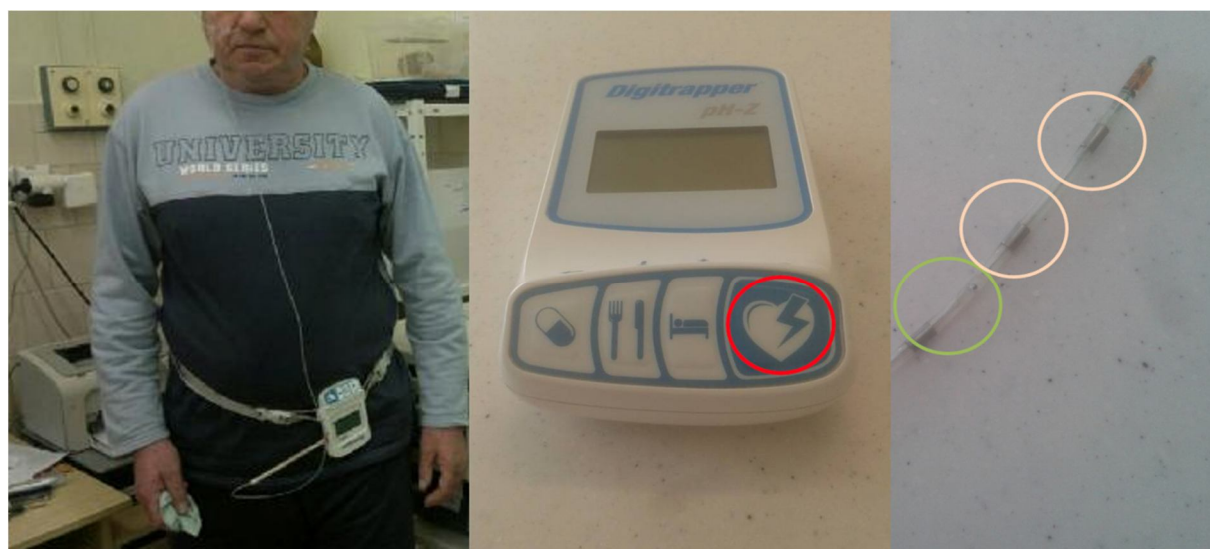
Tabuľka 14 Endoskopická klasifikácia závažnosti erozívnej ezofagitídy

Endoskopický obraz nám môže napovedať o intenzite potrebnej liečby. Prítomnosť refluxovej ezofagitídy C a D môžeme považovať za dostačujúci dôkaz gastroezofágovej refluxovej choroby. Naopak, aj endoskopické vyšetrenie má svoje limitácie. Ezofagitída LA A stupňa sa môže zistiť u viac ako 5 % zdravých endoskopovaných pacientov bez refluxových ťažkostí.

U pacientov s LA A stupňom ezofagitídy by mala byť prítomnosť GERD potvrdená ďalšou metodikou. Navyše, korelácia medzi závažnosťou slizničných erózií a refluxovou záťažou je nízka. Pri podozrení na extrapažerákové symptómy GERD je endoskopia dôležitá (v zmysle vylúčenia iných patologických zmien), ale známky EERD nachádzame zriedkavo.

Funkčné vyšetrenia pažeráka

Medzi funkčné vyšetrenia pažeráka radíme ambulantnú 24 hod. pH-metriu, bezdrôtovú pH metriu, 24-hod. pH metriu s impedanciou a manometrické vyšetrenie pažeráka s alebo bez impedancie.



Obrázok 42 24 hod. pH metrické vyšetrenie

Vľavo: Pacient so zavedeným prístrojom na ambulantnú 24 hod pH metriu s impedanciou, v strede: samotný prístroj Digitrapper (Given) V červenom krúžku je označené tlačidlo ktoré pacient stláča pri symptóme. Vpravo: katéter pre pH-metriu a impedanciu. V zelenom krúžku je označený pH metrický senzor v ružovom impedančný (dokumentácia z pracoviska autorov).

24 hod. pH metrické vyšetrenie

V prípade negatívnej endoskopie a terapeutického testu a pri pretrvávajúcom podozrení na GERD alebo pokiaľ je terapia s neadekvátnym efektom máme k dispozícii 24-hod pH-metrické vyšetrenie. pH-metrická sonda sa zavádza cez nozdru, pričom pH-metrický senzor je umiestnený 5 cm nad LES. Niektoré typy pH-metrického katétru obsahujú ešte ďalší proximálny senzor umiestnený 15 cm nad prvý snímač na detekciu vysokého refluxu.

Výhodou vyšetrenia je možnosť 24 hod. záznamu, prípadne aj dlhšieho, v ambulantných podmienkach. Pacient je v domácom prostredí bez limitácií, bez režimových opatrení pri bežných aktivitách, pričom zaznamenáva prítomnosť symptómov, užitie medikácie, jedlo a supinačnú polohu. Vhodné je keď si pacient vedie denník, do ktorého si zaznamenáva svoje aktivity a pocity.

Cieľom merania je verifikovať kyslý patologický reflux. Na pH-metrickom zázname je za patologický považovaný reflux s poklesom pH pod 4. Štandardne sa vyhodnocujú nasledujúce parametre:

- percento celkového času s pH pod 4
- percento času stráveného v supinačnej a vertikálnej polohe
- celkový počet refluxových epizód, počet refluxov s trvaním nad 5 minút
- trvanie najdlhšieho refluxu

K jednoduchšiemu posúdeniu záznamu bolo vytvorené kompozitné tzv. **DeMeesterove** skóre, ktoré je pozitívne pri dosiahnutí hodnoty viac ako 14,72.

Za najšpecifickejší a čoraz častejšie používaný parameter sa považuje percento času, kedy je zaznamenané pH pod 4 - takzvané AET (Acid exposure time)

Na koreláciu príznakov s epizódami refluxu sa používa symptómový index, ktorý hodnotí koľko percent symptómov bolo v súvislosti s refluxom. Za pozitívny je považovaný vtedy, keď je nad 50%. Okrem tohto indexu sa bežne používa index symptómovej senzitivity a počíta sa pravdepodobnosť asociácie symptómov.

Podľa potreby je možné realizovať vyšetrenie **na vysadenej alebo pokračujúcej terapii (tzv „on PPI“ a „off PPI“)**. Realizácia vyšetrenia na PPI terapii má významné limitácie. Na vysadenej terapii je možné stanoviť, či sa jedná o prítomný patologický kyslý reflux, v rámci predoperačného zhodnotenia, poprípade či sú pažerákové symptómy asociované s refluxom. Vynechať terapiu sa odporúča 6-7 dní pred vyšetrením. Nevýhodou vyšetrenia je, že metódou nie je možné objektivizovať nekyslý reflux u pacientov na antisekrečnej liečbe - napríklad u pacientov, u ktorých nedošlo k očakávanej odpovedi na PPI terapiu.

Indikácia ambulantnej 24-hod pH- metrie a MII-pH metrie

24-hod pH – metria je prínosná :

- pri dôkaze kyslého refluxu u endoskopicky negatívnych pacientov pred plánovanou antirefluxnou operáciou
- pri dôkaze kyslého refluxu u endoskopicky negatívnych pacientov refraktérnych na PPI liečbu

24-hod pH – metria môže byť prínosná:

- pri dôkaze adekvátnej kontroly kyseliny na PPI liečbe u pacientov s komplikáciami GERD vrátane Barrettovho pažeráka
- pri zhodnotení endoskopicky negatívnych pacientov s atypickými GERD symptómami refraktérnych na vyťaženie PPI liečbu

24-hod pH – metria s multikanálovou intraluminálnou impedanciou môže byť prínosná

- u endoskopicky negatívnych pacientov so symptómami napriek vyťaženej PPI liečbe

Upravené podľa: Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. Am J Gastroenterol. 2007.

Multikanálová intraluminárna impedancia s pH metriou (MII-pH metria)

Novšie techniky umožňujú okrem 24-hod pH-metrie jej spojenie s pažerákovou multikanálovou intraluminárnou impedanciou (MII-pH metria). Impedancia meria odpor medzi dvoma bodmi na katétri, ktorý sa podobá pH-metrickému. Hodnotu impedancie teda určuje prítomnosť obsahu v pažeráku t.j. pri refluxu tekutiny sa zaznamená pokles elektrickej impedancie medzi snímačmi, naopak, ak je prítomný plyný alebo zmiešaný reflux dochádza k zvýšeniu impedancie (Obrázok č. 42).

Na 24-hod. zázname je tak možné hodnotiť:

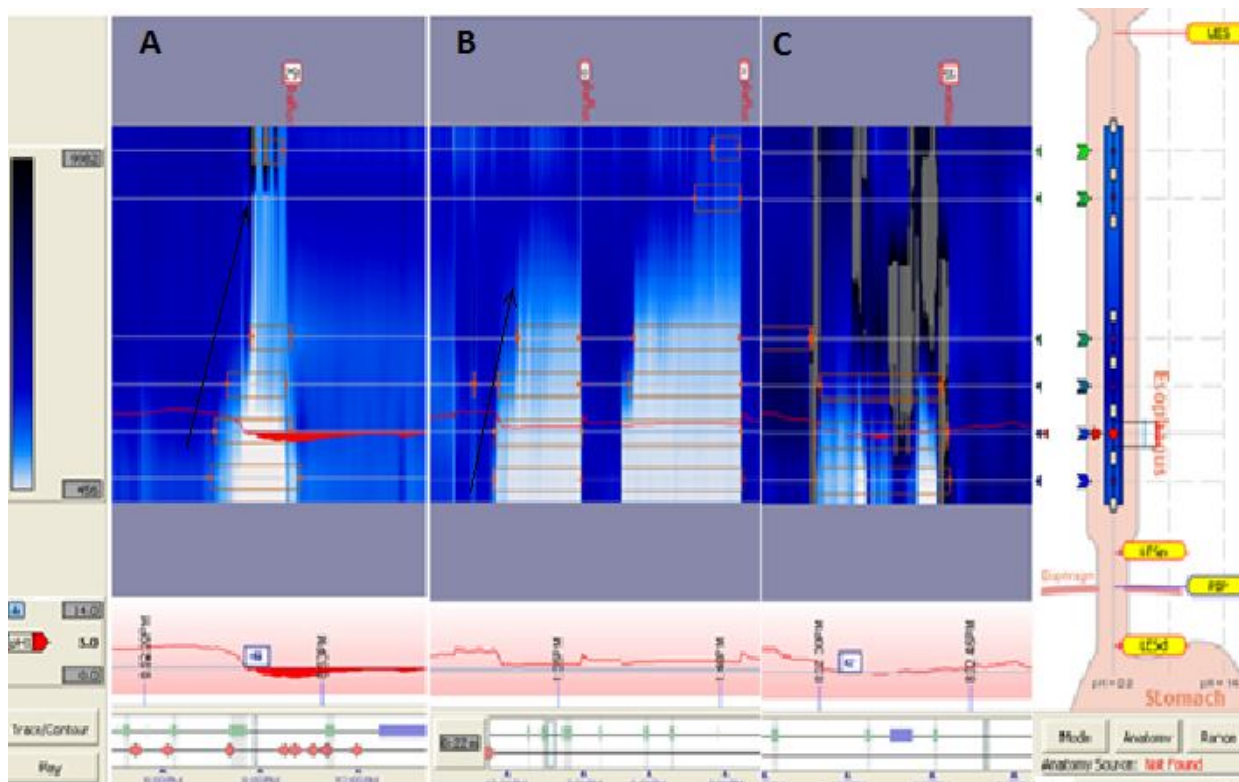
- pH refluxátu a AET

- skupenstvo (tekutý, plynny, zmiešaný)
- výšku refluxátu
- trvanie a predpokladanú očist'ovaciu schopnosť (chemický a mechanický bolus klírens)
- nové impedančné parametre ako *bazálna impedancia* a *PSPW* (postreflux swallow induced peristaltic wave)

Výhody MII-pH metrie oproti klasickej pH metrii bez impedancie sú:

- vhodná je na meranie aj na antisekrečnej liečbe
- rozozná pravý reflux od poklesu pri antegrádnom posune (napr. pití) (antegrádny vs. retrográdny posun)
- korelácia symptómov s nekyslými refluxami
- impedančné meranie je najsenzitívnejšia metóda k diagnostike refluxu každého typu
- na základe MNBI predpokladať chronický GERD

Zavedenie tejto metódy umožnilo klasifikovať pacientov s ezofageálnymi symptómami do fenotypových podskupín. Klasifikácia má aj praktický význam z pohľadu možnej odpovede na liečbu.



Obrázok 43 Záznam 24 hod. pH metrie s impedanciou na našom pracovisku

A) Kyslý reflux – červené pole značí pokles pH pod 4, na impedancii je zreteľné, že tekutý refluxát sa šíri distálno-orálnym smerom (šípka). Pokles pH pretvára napriek tomu, že v pažeráku už nie je tekutý obsah (bolus klírens a chemický klírens) B) Slabokyslý reflux- z impedančného obrazu vyplýva, že sa jedná o krátke refluxné epizódy, ktoré mali za následok len mierny pokles pH pričom nedosiahli pH pod 4 C) Zmiešaný reflux- biele impedačné stopy predstavujú tekutú fázu, sivé plyn. (vlastný záznam z IKGE)

Manometria, ezofagografia, sonografia a iné zobrazovacie vyšetrenia

Tieto vyšetrenia majú v diagnostike GERD len pomocnú úlohu. Využitie manometrického vyšetrenia je v lokalizácii oblasti dolného pažerákového zvierača pred zavedením pH - metrických meraní. Jej dôležité postavenie je v diferenciálnej diagnostike refraktérneho GERD (vylúčenie achalázie).

RTG ezofagografia je metóda ktorá má tiež len pomocnú úlohu. Využíva sa hlavne v diagnostike poruchy motility, spazmov ev. detekcii hiátovej hernie.

Iné zobrazovacie vyšetrenia ako CT a MR sa využívajú pri zvažovaní chirurgických výkonov a po chirurgických výkonoch v prípade komplikácií. V niektorých prípadoch slúžia k diferenciálnej diagnostike organických procesov pažeráka a okolia.

Terapia

Cieľom liečby GERD je:

- zlepšiť symptómy pacienta
- vyhojiť sliznicu pažeráka
- prevencia komplikácii GERD

V liečbe GERD využívame 3 modalitty: nefarmakologickú, farmakologickú a chirurgickú liečbu. Intenzitu liečby a jej trvanie určuje intenzita symptómov a miera slizničného poškodenia. Liečba je postavená na patofyziologických poznatkoch vzniku GERD. Najvyužívanejším princípom je zníženie kyslosti refluxátu, keďže kyselina je považovaná za hlavný agresívny faktor. K zníženiu kyslosti využívame hlavne inhibítory protónovej pumpy PPI, H₂ blokátory, antacidá. Najnovšími preparátmi (v SR nedostupnými) sú potassium -compettetive acid blockers (P-CABs) alebo skupina nazývaná aj APA (acid pump antagonist). Druhou skupinou sú liečivá zamerané na ochranu pažeráka. Tam patria prípravky z veľkej skupiny antacid, sulkralfát, ale aj mukoprotektívne prípravky na báze kyseliny hyalurónovej a chondroitínsulfátu. Ideálne liečivo by malo zabrániť refluxu, také však napriek veľkej snahe neexistuje. Baclofen - GABA B agonista znižuje počet TLESR, liečba má však časté nežiadúce účinky. Ďalším preparátom sú algináty, ktoré na povrchu žalúdočného obsahu formujú raft a tým zabráňujú refluxácii obsahu. Skúšali sa aj rozličné prokinetiká, ale klinický efekt nebol výrazne presvedčivý, preto sa používajú ako pomocná doplnková terapia. Zabrániť refluxu je možné chirurgickým zákrokom, dôležitá je však správna indikácia operácie. Chirurgická liečba nie bez komplikácií a jej efektivita tiež nie je optimálna.

Terapia GERD sa opiera o:

- Nefarmakologickú terapiu (úprava diéty, režimové opatrenia, redukcia hmotnosti)
- Farmakologickú terapiu
 - antacidá
 - Antacidá na báze vápnika, horčíka, hydrogénuhličitanu, hliníkové zlúčeniny
 - lokálne pôsobiace mukoprotektíva (sulkralfát, kolagénové a hyalurónové preparáty)

- algináty
- H₂ blokátory
- inhibítory protónovej pumpy (PPI)
- antagonisti kyselinovej pumpy (APA) (P-CAB) potassium – competitive acid blockers
- Prídavná „ad on“ terapia
- Prokinetiká
- Kyselina ursodeoxycholová
- Anxiolytiká a antidepresíva
- Chirurgickú a endoskopickú terapiu

Režimové opatrenia, zmena životosprávy a diéta

Režimové opatrenia volíme ako prvý krok v liečbe GERD, napriek tomu, že sú zvyčajne nedostačujúce. Výhodou je, že sú lacné a navyše pôsobia protektívne aj na iné orgánové systémy a ochorenia (kardiovaskulárny, hypertenzia, metabolické ochorenia a iné). Tiež sa prostredníctvom režimových opatrení sa snažíme ovplyvniť predpokladané patofyziologické procesy vedúce k vzniku GERD. Pacientom **odporúčame postprandiálne adekvátny pohyb** (zníženie tvorby kyselinového vrečka, využitie gravitácie, urýchlenie vyprázdňovania žalúdka, zníženie intragastrického tlaku). Redukujeme zaľahnutie a sedenie po jedle. Odporúčame spánok s vyvýšenou hornou časťou tela o 15 cm (využitie gravitácie, zlepšenie očist'ovacej funkcie). Vhodné je naučiť sa spať na ľavom boku (anatómia a uloženie žalúdka). Redukujeme činnosti v predklone (hlavne postprandiálne) a dvíhanie ťažkých bremien. Zakazujeme nosenie opaskov a oblečenia sťahujúcich brucho. Obmedzujeme fajčenie (celkové blaho na zdravie po zanechaní zlovyku, fajčenie znižuje tonus LES, zvyšuje riziko Barrettovho pažeráka a adenokarcinómu, sprievodný kašeľ a pľúcne ochorenia zhoršujú GERD).

Z diétnych opatrení sa odporúča mediteránska strava (chýbajú evidence based data). Jednoznačný efekt má redukcia hmotnosti u obéznych pacientov, hlavne pri centrálnej obezite. Jedlo je vhodné konzumovať častejšie a v menších porciách, redukovať konzumáciu tučných jedál a zvýšiť prísun bielkovín. Jedlo nekonzumovať aspoň 3 hodiny pred spánkom a uľahnutím. Vyvarovať sa potravín, ktoré u pacienta spúšťajú GERD a o ktorých predpokladáme, že môžu znížiť LES ev. inak potenciovateľ symptómy

(citrusy, paradajky, paprika, cibuľa, kola, čaj, káva, alkohol, čokoláda, mentol, čerstvé kysnuté pečivo).

Pokiaľ to situácia dovoľuje, redukovať alebo vynechať lieky ktoré zhoršujú GERD: nitráty, molsidomín, blokátory kalciového kanála, opiáty, teofylín, anticholinergiká.

Farmakologická terapia

Väčšinou nemajú režimové opatrenia dostatočný efekt a preto pristupujeme k farmakologickej liečbe. Vo všeobecnosti sú známe viaceré stratégie liečby a to step up a step down stratégia. Pri step up stratégii začíname antacidami, pri ich - nedostatočnom efekte postupne volíme mohutnejšiu terapiu. Takýto liečebný režim v súčasnosti volíme len pri ľahkých, ojedinelých symptómoch, bez prítomnosti slizničných komplikácií. Prakticky vždy začíname terapiou inhibítormi protónovej pumpy a postupne redukuje dávkou (step down terapia) .

Antacída

Antacidá pôsobia lokálne na sliznicu tým, že neutralizujú refluxát a čiastočne aj žalúdočný obsah. Sú to voľne dostupné preparáty na báze magnézia, hliníkových solí, vápnika a bikarbonátov a ich zlúčenín poprípade kombinácie. Samotné sú v liečbe GERD nedostačujúce používajú sa ako doplnok k liečbe. Výhodou je, že symptómy redukuje rýchlo, avšak bez dlhodobiejšieho efektu. Vhodné sú preto u pacientov s ojedinelým výskytom symptómov alebo ako doplnok k štandardnej terapii. Ich alumíniové zlúčeniny majú taktiež mukoprotektívny efekt a stimulujú regeneráciu sliznice. Ani napriek vysokým dávkam nie sú účinné vo vyhojení erozívnej ezofagitídy. Je nutné dodržiavať dostatočný časový odstup od iných medikamentov, vrátane PPI, pre riziko zníženia ich biologickej dostupnosť. Medzi ich nežiadúce účinky radíme hnačku (magnéziové preparáty) ev. zápchu (hliníkové preparáty). Obozretnosť je nutná u pacientov s renálnou insuficienciou. Hliník, napriek tomu, že sa minimálne vstrebáva, je neurotoxický a v ojedinelých prípadoch môže byť príčinou alumíniovej encefalopatie.

Algináty a mukoprotektíva

Sulkrafát radíme medzi mukoprotektíva. Tento hliníkový preparát je aktívny v kyslom prostredí a viaže na poškodenú sliznicu, kde pôsobí protektívne. Vytvára bariéru proti kyseline a pepsínu, vyvážuje žľčové kyseliny, stimuluje tvorbu mucínu a prostaglandínov.

Výhodou je jeho dobrý bezpečnostný profil. Nevýhodou je nutnosť prítomnosti kyslého prostredia, čo znamená, že by sa nemal kombinovať s inhibítormi protónovej pumpy. To limituje jeho široké použitie v terapii GERD. Novšie bariérové mukoprotektívne preparáty obsahujú chondroitínsulfát, kyselinu hyalurónovú a poloxamer, ktorý po kontakte so sliznicou pažeráka vytvára retikulárnu štruktúru. Kyselina hyalurónová a chondroitínsulfát zase vytvára bariéru proti refluxátu a regeneruje sliznicu.

Algináty v žalúdku prostredníctvom kyseliny chlorovodíkovej vytvárajú vrstvu gélu kyseliny algínovej s neutrálnym pH, ktorá pláva na povrchu obsahu žalúdka a vytvára raft a tým zabraňuje refluxovaniu obsahu do pažeráka. Preparáty sú v niektorých prípravkoch kombinované s antacidami. V praxi sú preparáty na báze alginátov využívajú ako doplnková terapia a na potlačenie regurgitácií.

Antagonisty H2 receptorov (H2RA)

Sú staršou skupinou liekov v porovnaní s PPI. V liečbe GERD sa používajú oveľa zriedkavejšie, lebo sú menej účinné v inhibícii sekrécie kyseliny v porovnaní s PPI. Nevýhodou je tiež dávkovanie 2 x denne. Medzi ďalšie nevýhody patrí možný rozvoj tachyfylaxie pri chronickom užívaní. Najlepší efekt H2 blokátorov je pri večernom užívaní a pred spaním. V niektorých prípadoch sa H2 blokátor používa ako večerný doplnok k rannej liečbe PPI k zabráneniu nočných prielomov kyseliny „nocturnal breakthrough“-(predpokladaná histamínová účasť sekrécie). Vzhľadom k tachyfylaxii sa niektorí autori prikláňajú k večernej terapii len podľa potreby. Nežiadúce účinky sú zriedkavé.

Inhibítory protónovej pumpy PPI

Liekmi prvej voľby sú inhibítory protónovej pumpy. PPI sú signifikantne účinnejšie v inhibícii dennej, nočnej a jedlom stimulovanej produkcie kyseliny v porovnaní s H2RA blokátormi. Ireverzibilne inhibujú H⁺K-ATPázu parietálnych buniek. Aby došlo k inhibícii musia byť protónové pumpy aktivované. Jedlo silno protónové pumpy aktivuje, to znamená že najlepší efekt sa dosiahne pri podávaní približne 30 -45 min. pred jedlom. Všetky dostupné PPI majú porovnateľný efekt. Najstarším preparátom je omeprazol, s ktorým sú aj najbohatšie skúsenosti. V SR sa ešte používajú pantoprazol a lanzoprazol. Do novej generácie radíme esomeprazol a rabeprazol.

Stratégia podávania. U pacientov s miernymi symptómami, u pacientov s neerozívnu formou NERD, respektíve s nízkym stupňom zápalu EERD LA A-B volíme podávanie 1x denne 20 mg omeprazolu ev. ekvivalentu. Po 6 týždňoch môžeme prejsť na udržiavaciu liečbu. Chronickú terapiu postupne redukujeme, pričom môžeme PPI podávať každý druhý deň alebo len podľa potreby („on demand“).

GERD je chronické recidivujúce ochorenie. Do roka recidivuje viac ako 80% pacientov s ťažkou refluxnou ezofagitídou a 15-30% s ľahkou.

Pri ťažkých symptómoch ev. pri dokázaní ezofagitídy vyššieho stupňa GERD LA C-D volíme úvodne agresívnejšiu liečbu omeprazol 20 mg 2 x denne (ev ekvivalent PPI) na 8 týždňov.

U pacientov s ťažšími formami je vhodná endoskopická kontrola po ukončení iniciálnej liečby. V prípade dobrého efektu je možný prechod na udržiavaciu liečbu, pričom sa javí výhodnejšie ponechať pacienta na dennom dávkovaní na 6 mesiacov až 1 rok.

Napriek tomu, že PPI majú výborný krátkodobý a veľmi dobrý aj dlhodobý bezpečnostný profil, chronická terapia PPI zvyšuje riziko gastrointestinálnych infekcií ako napr. *Clostridium dif.*, *Salmonela sp.*, *Campylobacter*. Literárne údaje ako ďalšie možné komplikácie dlhodobej PPI liečby uvádzajú poruchy vstrebávania vápnika a B12, osteoporózu, známa je aj interakcia s klopidoogrelom ev aj s dabigatranom. Chronická achlórhydria môže paradoxne, hlavne u starších pacientov, spôsobovať dyspeptické ťažkosti.

Prokinetika

Prokinetika majú v terapii GERD len pomocný efekt. V kontrole symptómov ako aj v účinnosti hojenia ezofagitídy nie sú zďaleka tak účinné ako PPI. Ich pridanie do liečby u pacientov a GERD a s potvrdenými alebo s podozrením na poruchy evakuácie žalúdka alebo pri poruchách motility má svoje rúcio. Na základe klinických skúseností majú možný profit aj u diabetických pacientov s GERD (nie je evidence based).

V ojedinelých prípadoch pri refraktérnom GERD s postprandiálnym refluxom prichádza do úvahy terapia baclofenom, ktorý významne znižuje počet TLESR. Má však časté nežiaduce účinky a liečba je zle tolerovaná.

Chirurgická liečba

Chirurgická terapia je alternatívnou možnosťou k farmakoterapii GERD. Vhodná je u pacientov s refluxom a prítomnými korigovateľnými morfológickými odchýlkami ako je napr. so sklzná hiátovou hernia. Na chirurgický zákrok sú indikovaní pacienti s opakovanými ezofagitídami a recidivujúcimi komplikáciami. Výhoda antirefluxovej chirurgie je aj v potlačení regurgitácie, ktorá na terapiu PPI odpovedá horšie. Najvhodnejšími kandidátmi sú pacienti s častými ezofageálnymi prejavmi, abnormálnou pH-metriou s dobrou odpoveďou na PPI a bez koexistencie funkčného ochorenia GIT. Základným predpokladom je správne stanovená diagnóza. Každý pacient, indikovaný na operáciu, by mal byť endoskopicky vyšetrený a mal by mať doplnenú pažerákovú manometriu (vylúčenie poruchy motility). V prípade pacienta refraktérneho na PPI liečbu, je nutné byť obozretný, lebo fundoplikácia neprinesie želaný benefit. Takýto pacient by mal realizované kompletné vyšetrenia na dôkaz refluxu.

Terapiou voľby je fundoplikácia modifikovaná Rossetim, Toupetova a Dorova parciálna fundoplikácia (vhodná u pacientov s poruchou motility).

Komplikácie antirefluxovej chirurgickej liečby zahŕňajú dysfágiu, nemožnosť odgrgnutia, nafukovanie, hnačky. Navyše, až do 30 % pacientov po operácii do 5 rokov musí znovu užívať PPI na kontrolu refluxových symptómov. Okrem funkčných príznakov môžu nastať aj vážnejšie komplikácie ako je napr. dislokácia manžety (proximálnym alebo distálnym smerom), môže byť pritesná alebo naopak uvoľnená ev. rozpadnutá. Počas operácie môže dôjsť k poškodeniu n. vagus.

Súhrn

1. **Gastroezofágová refluxová choroba (GERD)** je najčastejšie ochorenie v gastroenterológii s postupne rastúcou prevalenciou. Ochorenie je spôsobené spätným tokom žalúdočného obsahu do pažeráku, čiže **gastroezofágovým refluxom**.
2. **Gastroezofágová refluxová choroba podľa Montrealskej definície je stav, kedy refluxát spôsobuje poškodenie sliznice a/alebo spôsobuje nepríjemné symptómy**
3. Klinicky sa prejavuje
 - a. pažerákovými symptómami ako pyróza a regurgitácia a komplikáciami ako erózie, vredy, Barrettov pažerák.
 - b. mimopažerákovými symptómami – ochorenie asociované s GERD, ktoré môže vyvolať, zhoršovať alebo udržiavať. (napr. syndróm laryngitídy, chronického kašľa, astma, a iné).
4. Etiopatogenéza GERD je vo vzniku nepomeru medzi protektívnymi antirefluxnými mechanizmami a prorefluxnými faktormi
5. Medzi hlavné antirefluxné mechanizmy radíme správne fungujúci dolný pažerákový zvierač - v oblasti hiátu, Hissov uhol, adekvátnu peristaltiku a očisťovaciu schopnosť pažeráka.
6. Medzi hlavné etiopatogenetické mechanizmy GERD patria: tranzientné relaxácie dolného pažerákového zvierača, hiátová hernia, hypotonus LES. Reflux zhoršuje obezita, neadekvátna peristaltika, zhoršené vyprázdňovanie žalúdka.
7. Diagnostika GERD spočíva v anamnéze a prítomnosti symptómov, PPI terapeutickom teste, endoskopickom vyšetrení horného GIT a ambulantnom 24 hod. pH metrickom a impedančnom meraní.
8. Podľa endoskopického nálezu rozlišujeme GERD na erozívnu formu EERD a neerozívnu formu NERD. Erózie sú klasifikované podľa Los Angeles klasifikácie (LA A – LA D).
9. Endoskopické vyšetrenie realizujeme pri prítomnosti alarmujúcich symptómov, pri neuspokojivej odpovedi na liečbu, pri podozrení na komplikácie GERD a u pacienta, rizikového na Barrettov pažerák (muž, fajčiar, nad 45 rokov, dlhodobý GERD).

10. pH metrické meranie s impedanciou je najpresnejšia metodika k diagnostike GERD. Jej indikácie sú: neuspokojivá odpoveď na terapiu, pred antirefluxnou operačnou terapiou, podozrenie na inú príčinu ťažkostí ako GERD
11. Terapiu GERD začíname režimovými, diétnymi opatreniami a úpravou životosprávy.
12. Moderná terapia je postavená na antisekrečnej liečbe inhibítormi protónovej pumpy.
13. Ako doplnkovú terapiu „add on“ využívame antacidá, blokátory H₂ receptorov, prokinetiká, GABA_B agonisti (baclofen).
14. Chirurgická antirefluxná terapia je alternatívou u dobre definovaných GERD pacientov. Najčastejšie je realizovaná fundoplikácia podľa Nissena-Rossetiho. Fundoplikáciu je nutné zvážiť a pacienta dôkladne vyšetriť či má diagnózu GERD stanovenú správne.

Bibliografia

- 1 Akiyama, J. *et al.* Efficacy of Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, in Patients with Proton Pump Inhibitor-Refractory Acid Reflux. *Digestion*, 1-10, doi:10.1159/000497775 (2019).
- 2 Bánovčin, P., Ďuriček, M., Demeter, M., Havlíčková, Z. & Hyrdel, R. Funkčné vyšetrenia horného gastrointestinálneho traktu. 247-251 (2016).
- 3 Banovcin, P., Halicka, J. & Hyrdel, R. Aktuálny pohľad na refluxovú chorobu pažeráka (GERD). 13, 382-390 (2013).
- 4 Bánovčin, P. Regulačné mechanizmy ezofágovej a extraezofágovej refluxovej choroby Martin: JLF UK, 2021. 248 s. Habilitačná práca.
- 5 Demeter, M., Božíková, J. & Hyrdel, R. Refluxná choroba pažeráka - diagnosticko-terapeutický manažment. **5**, 177-184 (2006).
- 6 El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C. & Dent, J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* **63**, 871-880, doi:10.1136/gutjnl-2012-304269 (2014).
- 7 Fass, R., Shapiro, M., Dekel, R. & Sewell, J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **22**, 79-94, doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x (2005).
- 8 Fletcher, J., Wirz, A., Young, J., Vallance, R. & McColl, K. E. L. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* **121**, 775-783, doi:10.1053/gast.2001.27997 (2001).
- 9 Galimiche, J. P., Zerbib, F. & des Varannes, S. B. Treatment of GORD: Three decades of progress and disappointments. *United European Gastroenterology Journal* **1**, 140-150, doi:10.1177/2050640613484021 (2013).
- 10 Gyawali, C. P. *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* **67**, 1351-1362, doi:10.1136/gutjnl-2017-314722 (2018).
- 11 Holloway, R. H., Penagini, R. & Ireland, A. C. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *The American Journal of Physiology* **268**, G128-133, doi:10.1152/ajpgi.1995.268.1.G128 (1995).
- 12 Hungin, A. P. S., Molloy-Bland, M. & Scarpignato, C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *The American Journal of Gastroenterology* **114**, 414-421, doi:10.1038/s41395-018-0287-1 (2019).
- 13 Hyrdel, P., Bánovčin, P., Schnierer, M. & Hyrdel, R. Vedľajšie účinky dlhodobej alebo príliš intenzívnej antisekrečnej liečby pomocou PPI. **9**, 110-111 (2010).
- 14 Jacobson, B. C., Somers, S. C., Fuchs, C. S., Kelly, C. P. & Camargo, C. A. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *The New England Journal of Medicine* **354**, 2340-2348, doi:10.1056/NEJMoa054391 (2006).
- 15 Katz, P. O., Gerson, L. B. & Vela, M. F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology* **108**, 308-328; quiz 329, doi:10.1038/ajg.2012.444 (2013).
- 16 Lind, T. *et al.* Heartburn without Oesophagitis: Efficacy of Omeprazole Therapy and Features Determining Therapeutic Response. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **32**, 974-979, doi:10.3109/00365529709011212 (1997).
- 17 Locke, G., Talley, N., Fett, S., Zinsmeister, A. & Melton, L. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* **112**, 1448-1456, doi:10.1016/S0016-5085(97)70025-8 (1997).
- 18 Martinez, S. D., Malagon, I. B., Garewal, H. S., Cui, H. & Fass, R. Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **17**, 537-545, doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01423.x (2003).

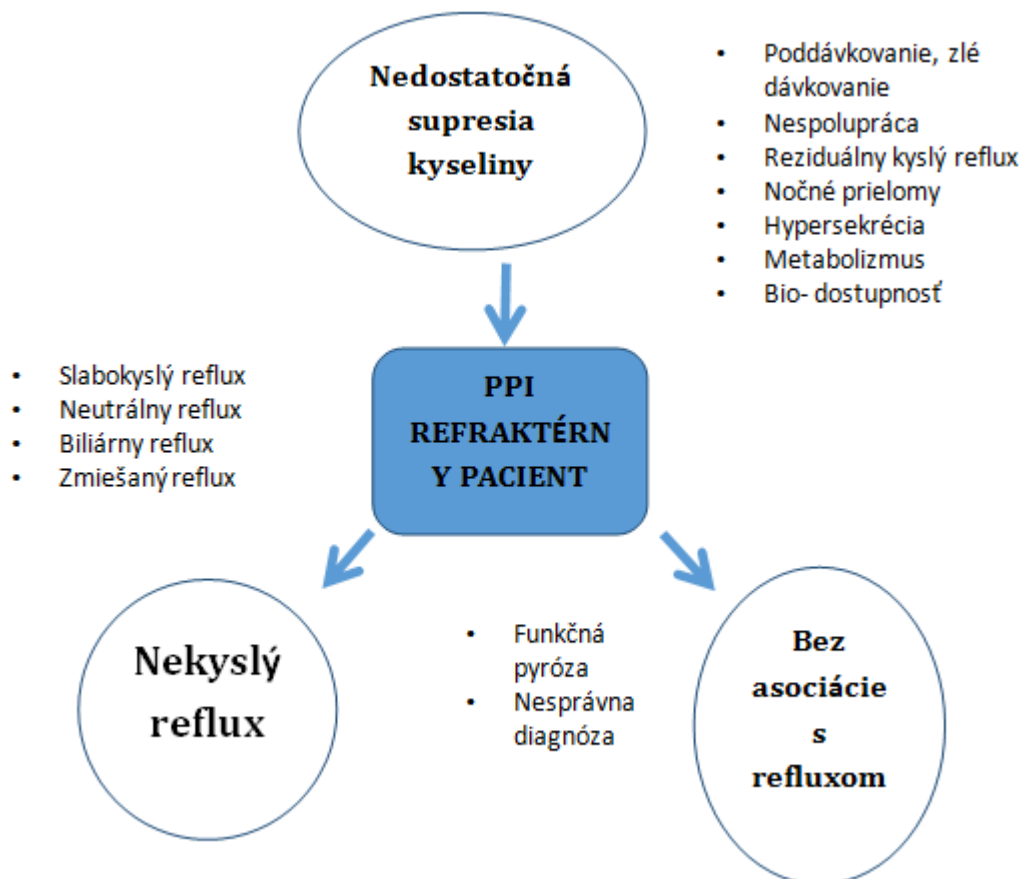
- 19 McDougall, N. I. *et al.* Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 38, 481-486, doi:10.1136/gut.38.4.481 (1996).
- 20 Mittal, R. & Vaezi, M. F. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *New England Journal of Medicine* 383, 1961-1972, doi:10.1056/NEJMra2000328 (2020).
- 21 Miwa, H. *et al.* Esophageal Sensation and Esophageal Hypersensitivity - Overview From Bench to Bedside. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 16, 353-362, doi:10.5056/jnm.2010.16.4.353 (2010).
- 22 Nirwan, J. S., Hasan, S. S., Babar, Z.-U.-D., Conway, B. R. & Ghori, M. U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Scientific Reports* 10, 5814, doi:10.1038/s41598-020-62795-1 (2020).
- 23 Orlando, R. C. Esophageal mucosal defense mechanisms. *GI Motility online*, doi:10.1038/gimo15 (2006).
- 24 Pandolfino, J. E., Shi, G., Truworthy, B. & Kahrilas, P. J. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. *Gastroenterology* 125, 1018-1024, doi:10.1016/s0016-5085(03)01210-1 (2003).
- 25 Patel, A., Sayuk, G. S. & Gyawali, C. P. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 28, 1382-1390, doi:10.1111/nmo.12838 (2016).
- 26 Patel, A., Wang, D., Sainani, N., Sayuk, G. S. & Gyawali, C. P. DISTAL MEAN NOCTURNAL BASELINE IMPEDANCE (MNBI) ON pH-IMPEDANCE MONITORING PREDICTS REFLUX BURDEN AND SYMPTOMATIC OUTCOME IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 44, 890-898, doi:10.1111/apt.13777 (2016).
- 27 Pauwels, A. *et al.* How to select patients for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut* 68, 1928-1941, doi:10.1136/gutjnl-2019-318260 (2019).
- 28 Ren, L.-H. *et al.* Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 20, 2412-2419, doi:10.3748/wjg.v20.i9.2412 (2014).
- 29 Ribolsi, M., Biasutto, D., Giordano, A., Balestrieri, P. & Cicala, M. High-resolution Manometry Findings During Solid Swallows Correlate With Delayed Reflux Clearance and Acid Exposure Time in Non-erosive Reflux Disease Patients. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 25, 68-74, doi:10.5056/jnm18054 (2019).
- 30 Stanghellini, V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement* 231, 20-28, doi:10.1080/003655299750025237 (1999).
- 31 Tack, J. & Pandolfino, J. E. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 154, 277-288, doi:10.1053/j.gastro.2017.09.047 (2018).
- 32 Tefera, L. *et al.* Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease? *The American Surgeon* 63, 933-936 (1997).
- 33 Yamasaki, T., Hemond, C., Eisa, M., Ganocy, S. & Fass, R. The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger? *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 24, 559-569, doi:10.5056/jnm18140 (2018).
- 34 Zhang, M. *et al.* Post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW): physiology, triggering factors and role in reflux clearance in healthy subjects. *Journal of Gastroenterology* 55, 1109-1118, doi:10.1007/s00535-020-01732-5 (2020).

Gastroezofágový reflux refraktérny na liečbu inhibítormi protónovej pumpy

Definícia

Napriek vysokej účinnosti inhibítorov protónovej pumpy (PPI) v terapii gastroezofágovej refluxovej choroby (GERD) u 10 - 40% pacientov liečených PPI nedôjde k uspokojivému zlepšeniu symptómov. V takom prípade môžeme uvažovať o GERD refraktérnom na PPI. Jednoznačná definícia PPI refraktérneho GERD nie je, ale vo všeobecnosti sa považuje za refraktérny vtedy, keď nedôjde k uspokojivému zlepšeniu počas 8 týždňov na terapii PPI 2 x denne.

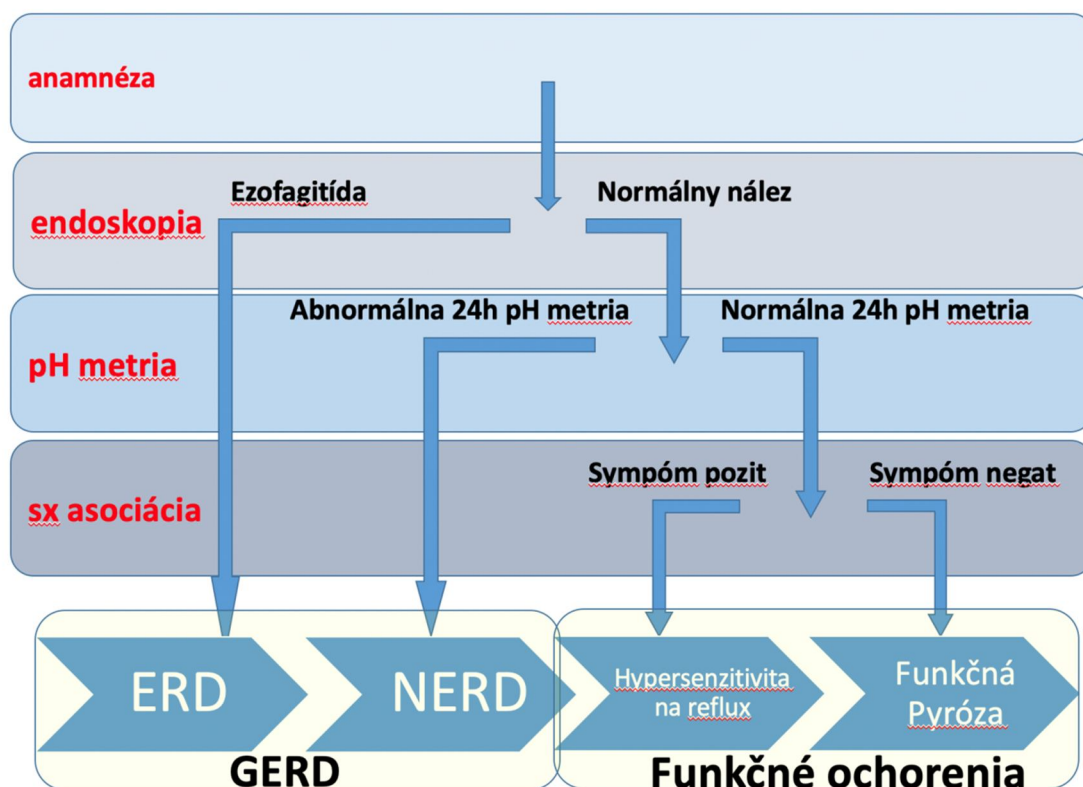
Príčiny refraktérneho GERD sú viaceré a logickým diferenciálno-diagnostickým postupom dokážeme stratifikovať pacienta do jednotlivých fenotypov refraktérneho GERD.



Obrázok 44 Potenciálne príčiny refraktérneho GERD

Za hlavné príčiny zlyhania antisekretnej liečby predpokladáme:

- nie je dostatočná supresia kyseliny
- iný ako kyslý reflux spôsobuje symptómy
- nie je prítomný GERD (alternatívna diagnóza)



Obrázok 45 Diagnostický algoritmus pri vyšetrowaní pacienta s funkčnou pyrózou

Algoritmus vyšetrenia pacienta s refraktérnym GERD

Príčinu refraktérneho GERD identifikujeme pomocou sérií vyšetrení, ktoré nám pomôžu identifikovať príčinu zlyhania liečby (Obrázok č. 44). V rámci diferenciálnej diagnostiky začíname s anamnézou pacienta. Sme si vedomí, že pacienta už vyšetrowali iní špecialisti, ale zameriavame sa na špecifické otázky s vedomosťou, že supresia kyseliny nemala dostatočný efekt:

Aký je charakter ťažkostí ? Analýza symptómov: kedy a ako ťažkosti vznikajú? Trvanie ťažkostí? Vyskytujú sa aj v noci? Pokiaľ pacienti pociťujú pálenie za hrudnou kosťou napriek PPI terapii, je vhodné sa sústrediť na iné príčiny vrátane extraezofageálnych. Keďže pyróza nie je exkluzívny symptóm pre GERD, myslíme na diferenciálnu diagnostiku iných ochorení. Pre GERD svedčia vyvolávajúce faktory ako práca

v predklone, niektoré jedlá a početnejšie refluxy postprandiálne. Počas spánku sa zriedkavo vyskytujú funkčné ťažkosti. Analyzujeme iné pridružené symptómy: je prítomná dysfágia? - pacient môže mať eozinofilnú ezofagitídu, mykotickú ezofagitídu, dokonca achaláziu (pri stagnácii potravy v pažeráku dochádza k skvasovaniu a vzniku symptómov pyrózy so symptomatickou úľavou po antacidách a nie PPI). Pri pridruženej odynofágii myslíme aj na poliekové ezofagitídy. Pokiaľ na PPI ustúpi pyróza a pretrváva regurgitácia môže ísť o výtokovú obštrukciu, stenózu, hiátovú herniu, pseudoachaláziu, achaláziu ev. inú poruchu motility GITu. Vždy je možnosť, že pacient má funkčné ochorenie pažeráka, ktoré je najčastejšou príčinou refraktérneho GERD vôbec.

Užíva pacient lieky? Non-compliance je jednou z najčastejších príčin zlyhania liečby refraktérneho GERD. Anamnesticky pacient udáva „úvodne lieky zabrali, ale potom sa mi zhoršili symptómy a prestal som ich užívať“ Približne 55% pacientov užíva liečbu ako má na konci 1 mesiaca a len 33% pacientov po 6 mesiacov.

Ďalšou možnosťou je, že u pacienta nezabrali lieky tak im „neveril“ a prestal užívať. Plný PPI efekt sa dostavuje až po 4 týždňoch, hlavne ak sú symptómy alebo stupeň ezofagitídy vyšší. Pacienta je nutné poučiť o pokračovaní v terapii. Pri atypických symptómoch a extrapažerákových symptómoch je efekt liečby až po 3 mesiacoch.

Kedy a ako užíva pacient lieky. Na zabezpečenie plného účinku liečby PPI je nutné aby boli inhibované aktívne protónové pumpy. Tie sa aktivujú po stimulácii jedlom. Keďže PPI majú relatívne krátky plazmatický polčas, je ideálne ich užiť tak aby bola plazmatická koncentrácia PPI zároveň s najvyššou aktivitou protónových púmp. To sa dá doceliť užitím antisekrečnej liečby 30 -45 min. nalačno pred jedlom. Pokiaľ pacient užíva PPI s jedlom, respektíve po jedle, je inhibícia protónových púmp suboptimálna. Je vhodné pacienta refraktérneho na PPI upozorniť na túto skutočnosť. Podľa niektorých literárnych údajov až 56 % pacientov užíva PPI buď s jedlom, alebo po jedle, ev. večer (kedy je inhibícia sekrécie nižšia.) Večerné dávkovanie je vhodné len u pacientov s výraznou rannou hyperaciditou a u pacientov s nočnými prielomami - ideálne diagnostikovanými na pH-metrii.

Nevysadil pacient náhle PPI? Dlhšie užívanie PPI má za následok zvýšenie sérového gastrínu prostredníctvom spätne väzobného mechanizmu. Náhle vysadenie PPI, „rebound fenomén“- navodí paradoxne hypersekrečný stav, čo má za následok

zhoršenie symptómov ev. vznik nových symptómov. Pacienta upozorníme, že vysadzovať liečbu by mal postupne – ideálne užívať liečbu každý druhý deň a následne prejsť na užívanie podľa potreby (on demand).

Pokiaľ pacienta poučíme a analyzujeme jeho symptómy a nie sú prítomné alarmujúce symptómy môžeme zopakovať terapeutický predĺžený pokus s PPI. Ak napriek tomu nedochádza k uspokojivému efektu, indikujeme endoskopické vyšetrenie horného gastrointestinálneho traktu.

Endoskopia nám odpovie na 3 kľúčové otázky :

- Sú prítomné silné známky refluxu? t.j. refluxová ezofagitída , Barrettov pažerák?
Ev. komplikovaný GERD?
- Je prítomná funkčná alebo anatomická abnormalita? Vráťane obštrukcie
výtokovej časti žalúdka, hiátová hernia, hypotenzný LES, ev. porucha motility
pažeráka
- Sú prítomné histologické známky inej diagnózy? (eozinofilná ezofagitída,
mykotická ezofagitída, iné?)

S veľkou pravdepodobnosťou u pacientov s refraktérnym GERD nenájdeme známky ezofagitídy. Pokiaľ sú prítomné, hľadáme príčiny ezofagitídy. Možnosťou je polievkové poškodenie sliznice. Výrazná hypersekrécia napriek liečbe PPI napr. pri Zollingerovom Ellisonovom syndróme, je menej pravdepodobná, ale je nutné myslieť aj na takúto variantu. Poruchy genetickej variability cytochrómu P450 napr. rapídni metabolizéri PPI zvyčajne nevyvinú ezofagitídu vyššieho stupňa na PPI liečbe. Pri podozrení na aperistaltiku a insuficientnú kardiú indikujeme ďalšie vyšetrenia na dôkaz sklerodermie, alebo iných systémových ochorení (napr. Sharpov syndróm). Pri aperistaltike a spastickej kardii volíme diferenciálnu diagnostiku achalázie. Odber biopsie za účelom histologického vyšetrenia by mal byť samozrejmosťou.

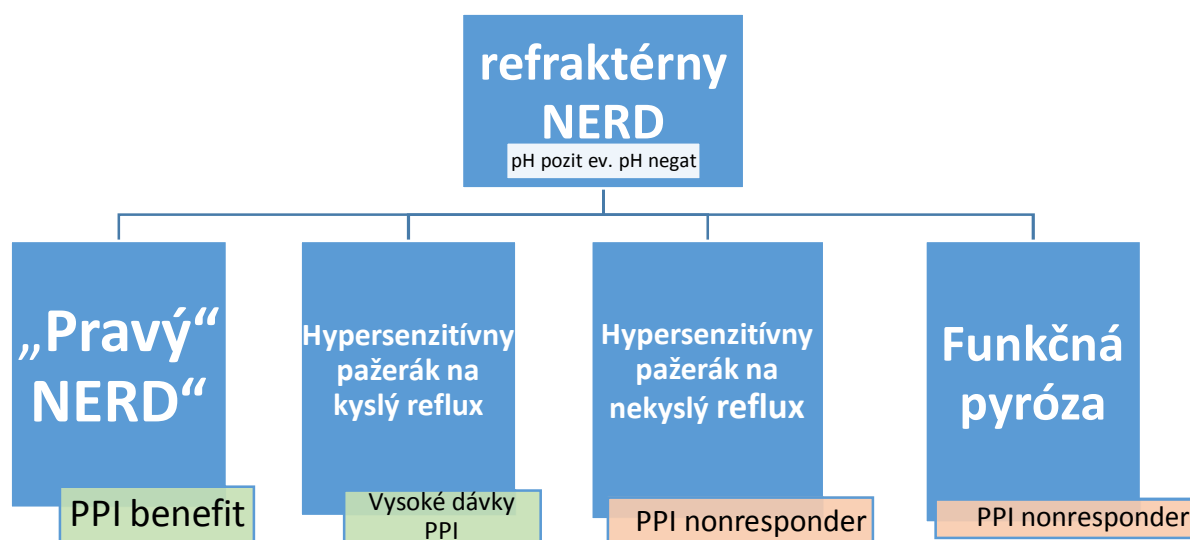
Vo viac ako 75% však nenájdeme žiadne známky ezofagitídy ev. príčiny refraktérneho GERD. Ďalším diagnostickým krokom v algoritme je vyšetrenie pomocou funkčných vyšetrení pažeráka. 24 hodinová pH-metria s impedanciou je významnou diagnostickou metódou, ktorou môžeme verifikovať či sa jedná o „pravý GERD“ , vyhodnotiť účinnosť terapie ev. identifikovať iné príčiny nedostatočnej kontroly ochorenia (reziduálny reflux, nočné prielomy, predpokladať zníženú očisťovaciu schopnosť pažeráka).

Na základe pH metrického a impedančného vyšetrenia a asociácií symptóm-reflux dokážeme zistiť:

- Či je prítomný reziduálny kyslý reflux
- Či sú symptómy spôsobené kyslým refluxom
- Či je prítomný slabokyslý reflux ev. nekyslý reflux
- Či sú symptómy asociované s nekyslým alebo slabokyslým refluxom.

Na podklade týchto zistení môžeme pacienta stratifikovať do 4 fenotypov, ktorých terapeutické stratégie sa odlišujú:

- Pacient má NERD
- Pacient má hypersenzitívny pažerák na kyslý reflux
- Pacient má hypersenzitívny pažerák na nekyslý reflux
- Pacient má funkčnú pyrózu



Obrázok 46 Liečebné prístupy na podklade jednotlivých fenotypov GERD

Pri pravom NERD a hypersenzitívnom pažeráku na kyselinu je možnou liečebnou stratégiou zvýšenie antisekretornej terapie. Pri fenotypochoch bez evidencie vzniku symptómov na kyslý reflux neočakávame benefit z intenzívnej PPI liečby, volíme „ad on“ terapiu a pristupujeme k pacientovi ako pri funkčných ochoreniach pažeráka.

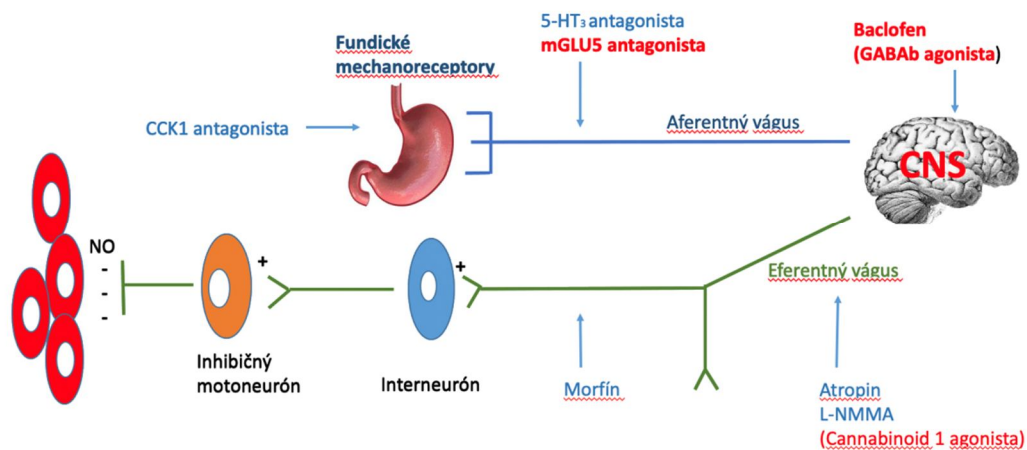
Terapeutické prístupy na podklade fenotypov refraktérneho NERD

Terapia sa odvíja od jednotlivých fenotypov a predpokladanej príčiny NERD. Pokiaľ pacientovi diagnostikujeme „pravý NERD“ to znamená, že aj napriek PPI terapii

dochádza ku kyslým reziduálnym refluxom v trvaní AET svedčiacej pre GERD ktorý je asociovaný so symptómami, predpokladáme benefit v navýšení antisekretnej terapie a/alebo pridaním „ad on“ terapie. Zároveň pátrame po príčine nedostatočnej inhibície. Častou príčinou sú tzv. nočné prielomy, ktoré vieme identifikovať na pH-metrii. V takom prípade volíme pridanie večernej dávky PPI alebo RH2A blokátora (predpoklad nočnej hypersekrécie cez histamínovú dráhu). Podľa našich skúseností, niektorí pacienti profitujú zo zmeny preparátu, pričom benefit je zjavnejší u preparátov s predĺžením pôsobením (napr. rabeprazol). Zároveň vylučujeme aj prítomnosť Zollinger-Ellisonovho syndrómu. Ako „ad on“ terapiu pridávame prokinetiká (hlavne ak sú prítomné prejavy dyspepsie) alebo antacidá. Po zvážení benefit/risk je alternatívou antirefluxná terapia.

Terapeutický algoritmus u pacientov s hypersenzitivitou na kyslý reflux t.j. u pacientov s reziduálnym kyslým refluxom, ktorý síce nedosahuje kritérií GERD ale je symptomatický predpokladáme benefit z navýšením antisekretnej terapie, alebo „ad on“ terapie ako pri pravom NERD. Keďže hypersenzitivita na refluxát patrí do kategórie funkčných ochorení pažeráka, ako doplnkovú terapiu volíme anxiolytiká a malé dávky antidepressív (viď kapitolu funkčné ochorenia pažeráka).

Hypersenzitívny pažerák na nekyslý reflux ako ďalší fenotyp refraktérneho GERD. Napriek dostatočnej supresii kyseliny môže nekyslý resp. biliárny reflux vyvolať ťažkosti. Je známe, že samotné PPI nemenia počet refluxov iba menia ich charakter z kyslého na slabokyslý. Univerzálna terapia slabokyslých refluxov nie je. Začíname „ad on“ terapiou prokinetikami, v prípade výrazného duodeonogastického refluxu môžeme vyskúšať „off label“ terapiu kyselinou ursodeoxycholovou (slabé EBM dáta). V prípade potreby a tolerancie môžeme postupne pacienta nastaviť na baclofen – GABA_B agonistu. Ten má však veľa nežiadúcich účinkov a je pacientami zle tolerovaný. Po vyťažení konzervatívnej terapie je možné pristúpiť k antirefluxovej terapii, ideálne ak je prítomná aj štruktúro-anatomická porucha charakteru hiátovej hernie alebo prítomnosti Barrettovho pažeráka. Z nášho pohľadu je ale optimálne najprv vyťažiť konzervatívnu terapiu vrátane neuromodulancií a následne opakovane prehodnotiť možnosť antirefluxnej terapie – prístupom „dvakrát meraj raz rež“. Hypersenzitívny pažerák na kyslý reflux je často spájaný s prekrývaním iných funkčných ťažkostí.



Obrázok 47 Schematické znázornenie vzniku TLESR a možnosti ovplyvnenia pomocou farmaceutík
Do praxe sa dostal iba baclofen GABA_B agonista, ktorý má však veľa nežiaducich účinkov.

Pokiaľ funkčnými testami dokážeme refluxy, ale bez asociácie so symptómami alebo symptómy bez refluxov stav hodnotíme ako funkčnú pyrózu. Navyšovanie antisekrečnej terapie u pacientov s funkčnou pyrózou nemá význam (viď kapitolu funkčná pyróza).

Súhrn refraktérny GERD

1. Refraktérna gastroezofágová refluxová choroba je vtedy, keď nedôjde k uspokojivému zlepšeniu počas 8 týždňov na terapii PPI 2x denne. Cca u 10–40% pacientov liečených PPI nedôjde k uspokojivému zlepšeniu symptómov.
2. Hlavné príčiny refraktérneho GERD sú:
 - a. nie dostatočná supresia kyseliny
 - b. symptómy spôsobuje nekyslý reflux
 - c. nie je prítomný GERD
3. Príčina nedostatočnej supresie kyseliny môže byť: poddávkovanie, pacient neužíva liečivá, zlá spolupráca, nesprávne užívanie PPI, reziduálny kyslý reflux, hypersekrécia (ZES), metabolizmus a polymorfizmus CYP P450
4. Symptómy môže spôsobovať aj nekyslý, biliárny alebo zmiešaný reflux
5. Nie je asociácia symptómov s refluxom – t.j. nie je prítomný GERD. Najčastejšie ide o funkčnú pyrózu, eozinofilnú ezofagitídu, poliekovú a mykotickú ezofagitídu a poruchy motility. Príčina nemusí byť v pažeráku.
6. Diagnosticky sa opierame o:
 - a. anamnézu a fyzikálne vyšetrenie
 - b. endoskopiu – ktorá rozlíši EERD a NERD
 - c. v prípade negatívnej endoskopie sú indikované funkčné vyšetrenia pažeráka – manometria a pH-metria s impedanciou
7. pH metria dokáže odlíšiť či sa jedná o tzv. pravý NERD alebo nie je prítomný NERD
8. 24 hod. pH metria s impedanciou rozlíši na základe symptómov či sa jedná o:
 - a. pravý NERD – pozitívna asociácia symptómov a refluxov a súčasne miera kyslého refluxu v hodnotách GERD
 - b. hypersenzitívny pažerák na kyslý reflux – pacienti refluxy nedosahujú hodnoty GERD, ale refluxát vyvoláva symptómy
 - c. hypersenzitívny pažerák na nekyslý reflux – nie sú prítomné kyslé refluxy, nekyslý reflux vyvoláva symptómy
 - d. funkčná pyróza: nie je prítomná asociácia symptómov s refluxami
9. Terapia sa odvíja od príčiny. Pokiaľ je prítomná nedostatočná supresia kyseliny, zamieňame, intenzifikujeme antisekrečnú terapiu, vhodná antirefluxná terapia.

10. Pokiaľ je prítomný symptomatický nekyslý reflux, používame „add on“ terapiu, event. antirefluxnú operáciu
11. V prípade hypersenzitivity na reflux – optimalizujeme antisekrečnú terapiu a pridávame neuromoduláciu ako pri funkčných ochoreniach. Antirefluxná operácia je možná, ale je nutná obozretnosť v indikácii operačného riešenia.
12. V prípade funkčnej pyrózy liečime ako odporúčané pri funkčných ochoreniach GIT. Zvyšovanie antisekrekčnej terapie nemá zmysel, antirefluxná operácia neprináša benefit.

Bibliografia

- 1 Anis, K., Chandnani, A., Ahmed, M. U. & Shaukat, F. Retrospective Analysis of Eosinophilic Esophagitis in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus* **11**, doi:10.7759/cureus.5252.
- 2 Azzam, R. S. ARE THE PERSISTENT SYMPTOMS TO PROTON PUMP INHIBITOR THERAPY DUE TO REFRACTORY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE OR TO OTHER DISORDERS? *Arquivos De Gastroenterologia* **55Suppl 1**, 85-91, doi:10.1590/S0004-2803.201800000-48 (2018).
- 3 Banovcin, P., Halicka, J. & Hyrdel, R. Aktuálny pohľad na refluxovú chorobu pažeráka (GERD). **13**, 382-390 (2013).
- 4 Bánovčin, P. Regulačné mechanizmy ezofágovej a extraezofágovej refluxovej choroby Martin: JLF UK, 2021. 248 s. Habilitačná práca.
- 5 Fass, R. & Sifrim, D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* **58**, 295-309, doi:10.1136/gut.2007.145581 (2009).
- 6 Frazzoni, M., Conigliaro, R., Mirante, V. G. & Melotti, G. The added value of quantitative analysis of on-therapy impedance-pH parameters in distinguishing refractory non-erosive reflux disease from functional heartburn. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **24**, 141-146, e187, doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01800.x (2012).
- 7 Gunaratnam, N. T., Jessup, T. P., Inadomi, J. & Lascewski, D. P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **23**, 1473-1477, doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x (2006).
- 8 Hillman, L. *et al.* Review of antireflux procedures for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Diseases of the Esophagus* **30**, 1-14, doi:10.1093/dote/dox054 (2017).
- 9 Ichikawa, H., Sugimoto, M., Sugimoto, K., Andoh, A. & Furuta, T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **31**, 716-726, doi:10.1111/jgh.13233 (2016).
- 10 Kahrilas, P. J., Boeckxstaens, G. & Smout, A. J. P. M. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology* **27**, 401-414, doi:10.1016/j.bpg.2013.06.005 (2013).
- 11 Kahrilas, P. J., Howden, C. W. & Hughes, N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology* **106**, 1419-1425; quiz 1426, doi:10.1038/ajg.2011.146 (2011).
- 12 Kahrilas, P. J., Keefer, L. & Pandolfino, J. E. Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed? *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **27**, 1195-1201, doi:10.1111/nmo.12644 (2015).
- 13 Li, S., Shi, S., Chen, F. & Lin, J. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterology Research and Practice* **2014**, 307805, doi:10.1155/2014/307805 (2014).
- 14 Mainie, I. *et al.* Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* **55**, 1398-1402, doi:10.1136/gut.2005.087668 (2006).
- 15 Manabe, N. *et al.* Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* **25**, 373-380, doi:10.1111/j.1442-2050.2011.01276.x (2012).
- 16 Mermelstein, J., Chait Mermelstein, A. & Chait, M. M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clinical and Experimental Gastroenterology* **11**, 119-134, doi:10.2147/CEG.S121056 (2018).
- 17 Nakagawa, K. *et al.* Persistent Postprandial Regurgitation vs Rumination in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms: Identification of a Distinct Rumination Pattern Using Ambulatory Impedance-pH Monitoring. *The American Journal of Gastroenterology* **114**, 1248-1255, doi:10.14309/ajg.0000000000000295 (2019).
- 18 Nzeako, U. C. & Murray, J. A. An evaluation of the clinical implications of acid breakthrough in patients on proton pump inhibitor therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **16**, 1309-1316, doi:10.1046/j.1365-2036.2002.t01-1-01281.x (2002).

- 19 Patel, D. A. *et al.* Model to Select On-Therapy vs Off-Therapy Tests for Patients With Refractory Esophageal or Extraesophageal Symptoms. *Gastroenterology* **155**, 1729-1740.e1721, doi:10.1053/j.gastro.2018.08.038 (2018).
- 20 Ram Dickman, M. B. & Niv, Y. Comparison of Clinical Characteristics of Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Versus Those Who Fully Responded. **17**, 387-394, doi:10.5056/jnm.2011.17.4.387 (2011).
- 21 Ribolsi, M. *et al.* Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **48**, 1074-1081, doi:10.1111/apt.14986 (2018).
- 22 Roman, S. & Mion, F. Refractory GERD, beyond proton pump inhibitors. *Current Opinion in Pharmacology* **43**, 99-103, doi:10.1016/j.coph.2018.09.001 (2018).
- 23 Spechler, S. J. *et al.* Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *New England Journal of Medicine* **381**, 1513-1523, doi:10.1056/NEJMoa1811424 (2019).
- 24 Van Soest, E. M., Siersema, P. D., Dieleman, J. P., Sturkenboom, M. C. J. M. & Kuipers, E. J. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **24**, 377-385, doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02982.x (2006).
- 25 Yadlapati, R. *et al.* Management Options for Patients with GERD and Persistent Symptoms on Proton Pump Inhibitors: Recommendations from an Expert Panel. *The American journal of gastroenterology* **113**, 980-986, doi:10.1038/s41395-018-0045-4 (2018).
- 26 Yamasaki, T., O'Neil, J. & Fass, R. Update on Functional Heartburn. *Gastroenterology & Hepatology* **13**, 725-734 (2017).
- 27 Zheng, C. L. & Alzghari, S. K. Putting Out the Fire: The Relationship of Pharmacogenetics and Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus* **10**, doi:10.7759/cureus.2687.

Komplikácie gastroezofágovej refluxovej choroby

Komplikácie GERD delíme na 3 základné skupiny:

- peptické komplikácie - ulcerácie a krvácanie
- komplikácie vzniknuté následkom reparačných procesov - striktúry
- premalígné zmeny na sliznici pažeráka - Barrettov pažerák

Peptické vredy pažeráka

Vznikajú v teréne refluxovej ezofagitídy vyššieho stupňa. Ulcerácie pažeráka sa vyskytujú približne u 6-8% pacientov s neliečenou refluxovou ezofagitídou. V ére inhibítorov protónovej pumpy sú zriedkavé. Pažerákové peptické vredy bývajú často asociované s inými anatomicko-funkčnými postihnutiami pažeráka (ako napr. hiátová hernia, hypo- až aperistaltika pažeráka). Klinický obraz pažerákových vredov tvorí odynofágia, dysfágia, pyróza, singultus, retrostenálna bolesť. Môžu nastať komplikácie ako krvácanie (34%), formovanie striktúr (12,5%) a perforácia (3,4%). Perforácia je síce vzácnou, ale vážnou komplikáciou s možnou mediastinitídou. Liečbu pacienta s prítomnými ulceráciami vždy zahajujeme agresívnou liečbou PPI (niekedy stav vyžaduje aj parenterálne podávanie PPI) a realizujeme endoskopickú kontrolu (8-12 týždňov) od zahájenia liečby, za účelom kontroly úspešnosti liečby a vylúčenia možného ulcus-karcinómu. Podľa stavu je endoskopické vyšetrenie indikované aj skôr.

Krvácanie z pažeráka pri GERD je relatívne časté. Tvorí približne 7 -18% všetkých nevariceálnych krvácaní do horného GIT. Riziko krvácania z pažeráka asociovaného s GERD zvyšuje prítomnosť cirhózy, antikoagulačná terapia, polymorbidita a vek pacienta. Ezofagitída vyššieho stupňa C - D bola asociovaná taktiež s krvácaním. Krvácanie z pažeráka býva často chronické a nemusí byť manifestné, čo vedie k chronickej sideropenickej anémii.

Striktúry

Peptická striktúra pažeráka ako komplikácia chronickej gastroezofágovej choroby je prítomná u 2- 10% pacientov s refluxovou ezofagitídou (v závislosti od štúdií a kritérií striktúry). Ročná incidencia u pacientov s GERD je nízka, pod 0,2% ročne. Vyskytuje sa hlavne u starších pacientov. Peptické striktúry sú pravdepodobne následkom opakovaných zápalov a následného reparačného procesu, ktorý vedie k vzniku jazvenia

a fibrózy. V konečnom dôsledku dochádza k postupnému zúženiu lúmen, k rigidite pažerákovej steny aj následnému skráteniu tubulárneho pažeráka. Hiátová hernia môže byť práve následkom takéhoto skrátenia pažeráka. Alkohol a nesteroidné analgetiká sú považované za rizikový faktor.

V klinickom obraze dominuje logická dysfágia, úvodne na tuhú stravu (mäso, väčšie kusy ovocia..) progresiou stenózy aj na kašovitú jedlá. Pyróza nebýva vždy prítomná. Odynofágia, bolesti na hrudníku pri jedení a regurgitácia retinovanej potravy, napovedajú prítomnosti komplikácií GERDu. V diagnostike sa opierame hlavne o endoskopické vyšetrenie s histologizáciou, ktoré je vhodné k odlíšeniu malígnych a peptických striktúr. RTG pasáž báriom nám umožní charakterizovať stenózu – povrch stenózy (hladká vs. hrboľatá), umožní určiť dĺžku stenózy (hlavne pred terapeutickou intervenciou). RTG pasáž je navyše citlivejšie vyšetrenie k identifikácii diskrétnych stenóz oproti endoskopickému vyšetreniu.

Základnou terapeutickou intervenciou je dilatácia striktúry. Najčastejšie sú vykonávané opakované sedenia endoskopickej dilatácie. Cieľom procedúry je dosiahnutie rozšírenia prievodu pažeráka (obvykle nad 13 mm) a zlepšenie dysfágie a kvality života pacientov s možnosťou prijímania plnohodnotnej stravy. Ideálne používame stupňovitú dilatáciu bužiami (Savari-Gilliard bužinátor), alebo menej často pneumatickú dilatáciu zavedenú a kontrolovanú prostredníctvom endoskopu alebo pod RTG kontrolou. V prípade refraktérnych striktúr je možný alternatívny prístup buď s použitím endoskopickej incízie, injekcie kortikosteroidov alebo dočasné zavedenie metalického stentu. Záchrannou metódou je zavedenie gastrostómie ev. chirurgické riešenie.

Barrettov pažerák

Komplikácie refluxovej choroby zahŕňajú okrem známych peptických komplikácií vznik Barrettovho ezofágu (BE), ktorý radíme medzi prekancerózy pre riziko vzniku adenokarcinómu pažeráka (esophageal adenocarcinoma - EAC). Tento vzťah je dlhodobo známy, napriek tomu jednotlivé mechanizmy vedúce ku kaskáde karcinogenézy GERD – Barrett – adenokarcinóm sú predmetom intenzívneho výskumu.

Barrettov pažerák (BE - z Barrett esophagus) je náhrada pôvodného dlaždicového epitelu pažeráka Barrettovým cylindrickým epitelom s intestinálnou metapláziou. BE by mal byť endoskopicky viditeľný (dlhší viac ako 1cm) a histologicky musí byť dokázaná intestinálna metaplázia. Rozlišujeme Barrettov pažerák s krátkym segmentom (SSBE <3cm) a Barrettov pažerák s dlhým segmentom (LSBE ≥3cm).

Barrettov pažerák je dôsledkom dlhodobého poškodenia epitelu pažeráka žalúdočným refluxátom a sekundárnych reparačných procesov.

Epidemiológia

Napriek tomu, že GERD má celosvetovo vysokú prevalenciu, BE sa vyvinie len u časti populácie. Na základe výsledkov veľkých európskych štúdií predpokladáme, že sa prevalencia pohybuje medzi 1,3% až 1,6% bežnej populácie a približne u 10% populácie s refluxnými symptómami. Posledné dekády zaznamenávame nárast incidencie Barrettovho pažeráka ako aj adenokarcinómu pažeráka. Nárast sa prisudzuje pandémie obezity, zvýšenej incidencii GERD, nekvalitnému vysoko tučnému jedlu, posunu vekového spektra do vyššieho veku a znížením prevalence infekcie *H.pylori*.

Etiopatogenéza

Vo všeobecnosti sa akceptuje, že chronický reflux prostredníctvom chronického zápalu vedie ku kaskáde metaplastických, následne dysplastických zmien, až do vzniku adenokarcinómu. Táto kaskáda je silne ovplyvnená genetickými, epigenetickými, imunologickými a environmentálnymi vplyvmi. BE je skôr získané ako o vrodené ochorenie. Medzi rizikové faktory a teda aj medzi pravdepodobné etiopatogenetické faktory radíme:

- Chronický GERD. Pacienti so symptomatickým GERD majú riziko BE 6x vyššie ako bežná populácia, pričom závisí od doby trvania refluxových ťažkostí a od frekvencie symptómov.
- Fajčenie. Je známy rizikový faktor BE ale aj adenokarcinómu. U fajčiarov je riziko, že sa vyvinie adenokarcinóm o 50% vyššie. Riziko stúpa počtom balíčko-rokov.
- Vek. Hlavne pacienti nad 50 rokov s GERD sú ohrozený BE.

Muži a biela rasa. Pomer mužov a žien je 2:1, ale u 50 ročných je už pomer mužov k ženám 10:1. U žien je BE diagnostikovaný v priemere o 10 rokov neskôr.

Obezita. Pacienti s BMI nad 30 majú viac ako dvojnásobné riziko vzniku BE. Hlavne abdominálny typ obezity je rizikový. Okrem toho, že viscerálna obezita je rizikovým faktorom GERD, tuk je metabolicky aktívne tkanivo. Znížením hladiny adiponektínu a zvýšením produkcie leptínu, inzulín-like rastových faktov a proinflamačných cytokínov prispieva k zmenám vedúcim k vzniku metaplastického tkaniva.

Biliárny reflux. Prítomnosť žalúdočného ako aj biliárneho obsahu je nutná k vzniku Barrettovho pažeráka s intestinálnou metapláziou. Z *in vitro* experimentov vieme, že žľčové kyseliny indukujú expresiu CDX1 a CDX2, transkripčných faktorov podieľajúcich sa na vzniku, diferenciácii a udržaní intestinálneho epitelu.

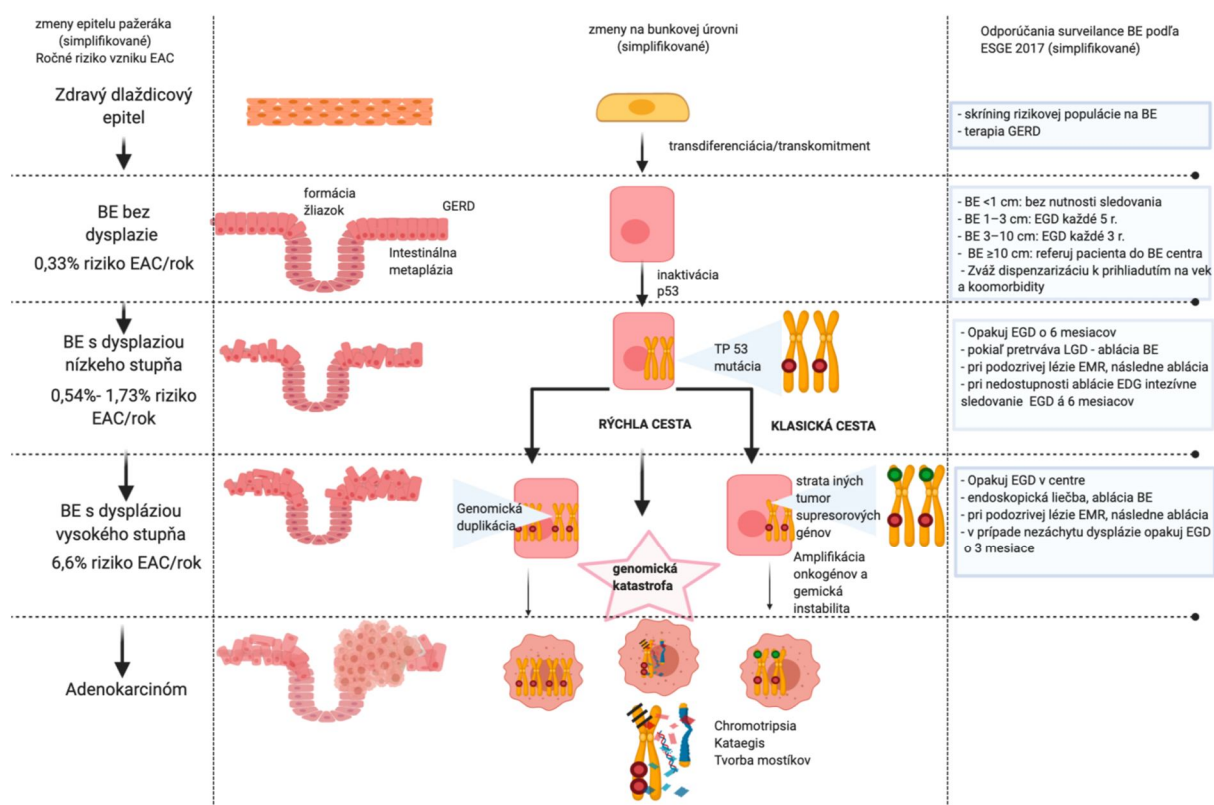
Medzi ďalšie rizikové faktory radíme potraviny a zlúčeniny nitrozamínov a NO a ich vplyv na mutagenézu. Predpokladá sa aj riziko konzumácie procesovaného mäsa a zvýšená konzumácia červeného mäsa (chýba dostatočujúci EB level dôkazov). Hiátová hernia je rizikovým faktorom pre vznik BE. Väčšina pacientov s BE má hiátovú herniu, pričom dĺžka HH koreluje s rizikom BE.

Genetika Familiárny výskyt Barrettovho pažeráka bol popísaný u 7,3% pacientov s BE a adenokarcinómom, a to hlavne u prvostupňových príbuzných. Asociácia s *Helicobacter pylori* skôr negatívne koreluje s výskytom BE. Jeho protektívna úloha však nebola jednoznačne akceptovaná

Patomechanizmus vzniku Barrettovho pažeráka a adenokarcinómu pažeráka

Vznik barrettovského epitelu je predmetom intenzívneho výskumu. Boli vyslovené viaceré hypotézy pôvodu intestinálnej metaplázie: a) priamo z dlaždicového epitelu pažeráka, b) z gastrickej sliznice c.) z pažerákových žliazok d) zo sliznice ezofagogastrickej junkcie e) z buniek fetálnych pozostatkov f) z buniek kostnej drene g) a z buniek regeneračného epitelu.

Progresia BE do dysplázie a následne do EAC vyžaduje kumuláciu genetických a epigenetických zmien, ktoré umožnia metaplastickým bunkám získať vlastnosti nádorovej bunky (rezistencia na inhibičné rastové signály - inhibíciou tumor supresorových génov, neschopnosť apoptózy, preprogramovanie metabolickej aktivity, vaskularizácia, metastázovanie) (Obrázok č. 47).



Obrázok 48 Schematický pohľad na patofyziológiu vzniku AEC

Simplifikované, prevzaté a upravené podľa Peters Y, Al-Kaabi A, Shaheen NJ, et al. Barrett oesophagus. Nat Rev Dis Primer. 2019;5(1):1-22, stručné odporúčania ESGE v sledovaní BE Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy. 2017;49(2):191-198

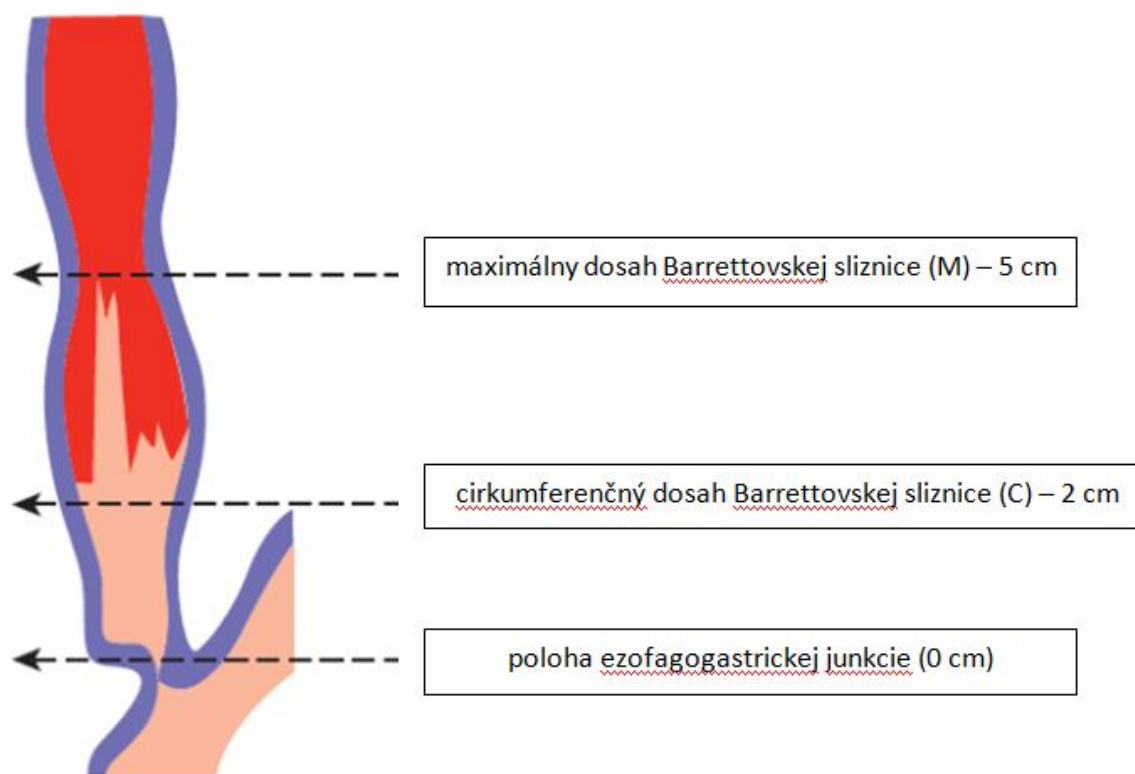
Dokázané mechanizmy vedúce k malígnej transformácii patrí alterácia p53 tumor supresového génu (a iných ako napr. SMAD4, CDKN2A) s následnou amplifikáciou onkogénov a genomickou instabilitou. Medzi iné mechanizmy karcinogenézy boli popísané alterácie veľkých úsekov genómu vrátane duplikácií genómu s následným vznikom dysplastických klonalít. Následné zmeny pri instabilite chomozómov spolu s aktiváciou onkogénov vedú ku vzniku karcinómu. Predpokladá sa aj patogenéza tzv. rýchlou cestou pri genomickej katastrofe prostredníctvom chromotripsie (jav pri ktorom dochádza k stovkám chromozómových prestaviach na obmedzenom počte oblastí v genóme pri jeho deštrukcii), kataegis (hypermutácia, zhľukovanie mutácií do menších sekvencií) a tvorbou mostíkov (BfB breakage-fusion-bridge cyklus). Zmeny sú navodené pravdepodobne kyslíkovými radikálmi, ktoré vznikajú vplyvom agresívneho refluxátu. Predpokladá sa tiež dysfunkcia antioxidantných mechanizmov, predovšetkým glutation-peroxidázy. Významná je úloha žľčových kyselín (hlavne konjugovaných s taurínom). Expozícia BE týmto kyselinám aktivuje nukleárny faktor (NF-κB),

následkom čoho dochádza k aktivácii CDX2, diferenciácii do intestinálnej metaplázie a vzniku odolnosti voči apoptóze.

Prítomnosť dysplázie je hlavný determinant progresie do AEC. Ročné riziko vzniku AEC u BE bez dysplázie je malé (0,12-0,3%). Ročné riziko, že u pacienta s dokázanou dyspláziou nízkeho stupňa vznikne adenokarcinóm je 5,2- 9,1%. Perzistencia LGD potvrdená viacerými patológmi je silným prediktorom vzniku EAC. Ročná progresia z BE s dyspláziou vysokého stupňa do EAC sa udáva od 6,6%- 28%.

Diagnostika

Diagnostika Barrettovho pažeráka je endoskopická a histopatologická. Podozrenie na Barrettov pažerák má endoskopista pri náleze losovoružového epitelu v distálnej časti pažeráka, ktorý sa odlišuje od pažerákovej sliznice. Minimálna dĺžka endoskopicky viditeľného segmentu sliznice je 1 cm. BE kratší ako 1cm je predmetom diskusie, lebo nie vždy sa dá spoľahlivo určiť oblasť EGJ junkcie a navyše riziko vzniku adenokarcinómu je v takom prípade minimálne. Pri popise Barrettovho pažeráka sa odporúča zaznamenať výšku proximálneho okraja žalúdočných rias. Od nej sa následne odvíja výška cylindrickej sliznice podľa tzv. Pražskej klasifikácie. Je založená na popise dĺžky Barrettovho pažeráka v celej cirkumferencii (C) a dĺžky najvyššie siahajúceho jazýčka (M) (Obrázok č. 48).



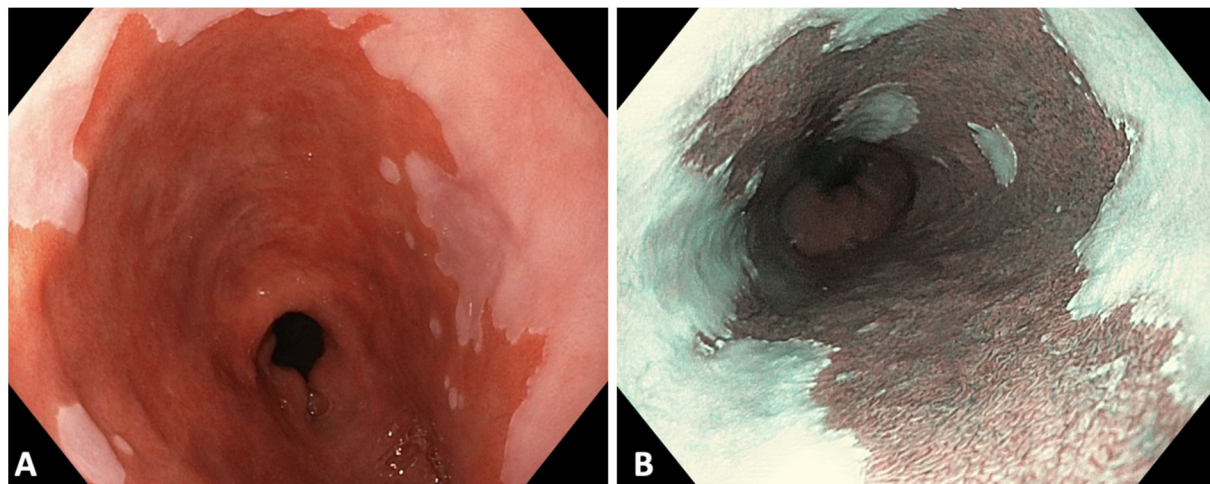
Obrázok 49 Schéma Pražskej klasifikácie Barrettovho pažeráka

Najprv stanovíme polohu ezofagogastrickej junkcie, t.j. miesto najproximálnejšieho dosahu žalúdočných rias (0 cm). Následne postupujeme orálnym smerom, až po proximálny dosah sliznice Barretta v celej cirkumferencii lumenú pažeráka - „C“. Vzdialenosť najvyššie siahajúceho jazýčka sliznice Barretta od ezofagogastrickej junkcie označíme ako „M“.

Pri podozrení na Barrettov pažerák endoskopista odoberá biopsie, ktoré tvoria základ diagnostiky a rozhodujú o ďalšej stratifikácii, liečbe a dispenzarizácii pacienta. Pri odoberaní biopsií sa odporúča postupovať podľa tzv. Seattle bioptického protokolu, teda realizovať necielené kvadrantové biopsie odoberané každé 2 cm dĺžky Barrettovho pažeráka, so začiatkom na proximálnom okraji žalúdočných rias. Súčasne je potrebné odoberať ciele biopsie všetkých viditeľných lézií. V prípade známkov zápalu je vhodné pacienta preliečiť vyššími dávkami PPI. Keďže endoskopické zhodnotenie a histologický proces bioptizácie je časovo náročný, odporúčame vyhradiť si dostatočný čas na vyšetrenie a použiť čo najkvalitnejší endoskopický prístroj.

Prítomnosť dysplázie sa považuje za najvýpovednejší marker rizika vzniku adenokarcinómu. Rozlišujeme dyspláziu s nízkym stupňom (LGIEN z anglického low grade intraepithelial neoplasia) a dyspláziu s vysokým stupňom (HGIEN z anglického high grade intraepithelial neoplasia). Prítomnosť LGIEN by mal posudzovať skúsený

patológ, ideálne špecializovaný na Barrettov pažerák a je potrebné druhé čítanie vzorky pre vysokú interobservačnú nezhodu.



Obrázok 50 Endoskopický obraz Barrettovho pažeráka

A v bielom svetle s high definition B v chromoendoskopickom obraze NBI (Olympus). (zdroj: Interná klinika GE JLF UK).

Skríning BE by mal byť zameraný na rizikovú populáciu k prítomnosti BE. Cielene vyhl'adáваме a endoskopujeme pacientov s GERD trvajúcim viac ako 5 rokov a rizikovým faktorom ako je mužské pohlavie, vek nad 50 rokov, obezita, fajčenie a prvostupňový príbuzný s BE alebo EAC. Endoskopický skríning Barrettovho pažeráka je tiež indikovaný u pacientov starších ako 50 rokov, ktorí majú novovzniknuté refluxné alebo dyspeptické symptómy . Endoskopujeme aj pacientov kde GERD symptómy pretrvávajú napriek liečbe PPI alebo sú prítomné alarmujúce symptómy.

Terapia

Terapiu Barrettovho pažeráku môžeme rozdeliť na chemoprevenciu, endoskopickú terapiu a ablačnú a chirurgickú terapiu.

Základná terapia BE sa neodlišuje od terapie GERD. Základom je antisekrečná terapia ~~s~~ PPI. Niektoré svetové spoločnosti odporúčajú terapiu PPI iba za účelom kontroly refluxných symptómov. Novšie pohľady ukazujú zmysel silnej antirefluxnej liečby, avšak kvalitné dáta zatiaľ chýbajú. (aj napriek antisekrečnej terapii pretrváva reflux a inhibícia žalúdočnej kyseliny nie je úplná). Ako alternatíva je považovaná fundoplikácia, ktorá je ale nie je optimálna a u pacientov s BE často do 5 rokov zlyháva.

Posledné dekády sa skúšajú chemopreventívne stratégie, ktoré by spomalili resp. zastavili progresiu v kaskáde BE- dysplázia – adenokarcinóm. Medzi hlavných kandidátov v primárnej chemoprevencii BE a EAC patria inhibítory protónovej pumpy PPI, nesteroidné antiflogistiká a statíny a ich kombinácia. Jasno do tejto problematiky mala priniesť veľká štúdia AspECT. Záverom štúdie bolo potvrdenie chemopreventívneho efektu kombinácie NSA a vysokých dávok esomeprazolu. Napriek štatisticky významnému efektu v reálnych číslach z vysokej dávky PPI profitoval 1 z 34 pacientov a z chemoprevencie aspirínom 1 z 43 pacientov. Navyše, k dosiahnutiu želaného efektu bola nutná compliance pacienta po dobu 10 rokov. Statíny, okrem ich hypolipidemického efektu, redukujú bunkovú proliferáciu v pažeráku a navodzujú apoptózu buniek pažerákovej sliznice. Realizovali sa viaceré štúdie, ktoré potvrdili chemoprotektívny vplyv statínov na vznik BE, progresie do HGD alebo EAC. Napriek niektorým sľubným výsledkom štúdií aktuálne chemoprevencia nie je odporúčaná žiadnou spoločnosťou a praxi sa neetablovala.

Základom terapie ostáva prísne sledovanie pacientov s BE a identifikácia rizikových lézií s cieľom zachytiť HGIEN a EAC v skorom štádiu, kedy je nález ešte kurabilný. Manažment dysplastického Barrettovho pažeráka prebieha väčšinou v centrách. Interval jednotlivých endoskopií je určený hlavne na základe prítomnosti dysplázie. Príklady sledovania:

Ak sa na dvoch nasledujúcich endoskopických vyšetreniach s biopsiáciou podľa odporúčaní nezistí prítomnosť dysplázie, dispenzárne kontroly môžu byť každé tri roky.

Pokiaľ sa u pacienta diagnostikuje LGIEN ďalšie vyšetrenie je indikované o 6 mesiacov s cieľom zistiť prípadnú HGIEN. (Alternatívne môže pacient podstúpiť ablačnú metódu). Ak je znovu zachyt LGIEN pacient sa sleduje ročných intervaloch (ak 2 x nezachytíme následne LGIEN pacienta dispenzarizujeme ako BE bez dysplázie)

Pokiaľ u pacienta nájdeme HGIEN alebo skorý EAC, je indikované endoskopické odstránenie lézie pomocou endoskopickej mukozálnej resekcie EMR alebo endoskopickej submukóznej disekcie ESD.

Každá nodulárna lézia by mala byť histologizovaná resp. odstránená a histologizovaná. Nodulárne zmeny sú rizikové z prítomnosti dysplázie vysokého stupňa a z rizika malignity.

Ablačné techniky – k dispozícii existujú:

- Endoskopická ablácia
- Rádiofrekvenčná ablácia
- Kryoablácia
- Hybridná argónplazma, endorotorová ablácia (nie je ešte etablovaná), laserová ablácia – už sa nepoužíva

Ablačné techniky využívajú rozličné druhy energie s cieľom deštrukcie Barrettovho epitelu s predpokladom vyhojenia sa zdravým pažerákovým epitelom. EMR a ESD sú endoskopické resekčné techniky, pomocou ktorých je možné odstrániť patologický epitel na úroveň submukózy. Výhodou je možnosť histologického posúdenia odstráneného epitelu.

U rizikových polymorbídnych a starých pacientov je pripustená možnosť *intenzívneho sledovania* s odstránením rizikových lézií počas endoskopie.

Súhrn

1. Medzi hlavné komplikácie GERD radíme peptické komplikácie – ezofagitídu, ulcerácie, krvácanie. Komplikácie súvisiace s reparačnými procesmi sú striktúry a Barrettov pažerák.
2. Peptické vredy pažeráka sa vyskytujú u 6-8% pacientov s GERD. Klinicky sa prejavujú ako odynofágia, dysfágia, pyróza, singultus a retrostenálna bolesť. Môžu nastať komplikácie ako krvácanie, formovanie striktúr a perforácia. Terapia spočíva vo vysokých dávkach PPI.
3. Krvácanie z pažeráka je hlavne prítomné pri ezofagitíde vyššieho stupňa: pri EERD LA C-D. Môže byť chronické a príčinou sideropenickej anémie.
4. Striktúry sú následkom opakovaných zápalov a následného reparačného procesu so zúžením lúmen pažeráka. Klinicky býva logická dysfágia, regurgitácia, pyróza až intolerancia p.o. prímu. Diagnostika je endoskopická, histologická a rádiologická. Terapia voľby je endoskopická s opakovanými dilatáciami s cieľom dosiahnutia priesvitu nad 13 mm.
5. Barrettov pažerák **je náhrada pôvodného dlaždicového epitelu pažeráka Barrettovým cylindrickým epitelom s intestinálnou metapláziou.**
6. BE je dokázaná prekanceróza cez sekvenciu GERD – Barrettov pažerák – dysplázia nízkeho stupňa – dysplázia vysokého stupňa – adenokarcinóm.
7. Rizikové faktory sú: dlhodobý symptomatický GERD, mužské pohlavie, fajčenie a vek nad 50 rokov.
8. Etiopatogenéza nie objasnená, ale dominantnú úlohu má GERD a biliárny reflux.
9. Diagnostika je endoskopická s použitím čo najlepšieho prístroja a chromoendoskopie (kys. octová, chromoendoskopické prístrojové zobrazenia). Viditeľný úsek Barrettovho epitelu musí byť dlhší ako 1cm, a histologicky musí byť prítomná intestinálna metaplázia.
10. Klasifikácia Barrettovho pažeráka je podľa Pražskej klasifikácie CM (C – výška cirkulárneho postihu a M – výška jazýčka v cm). Vo všeobecnosti delíme BE na BE s krátkym segmentom do 3 cm a na BE s dlhým segmentom nad 3 cm.
11. Diagnostika je pomocou Seattle protokolu – kvadrantové biopsie každé 2 cm (pri krátkom segmente á 1 cm). Histologizácia/odstránenie každej nodularity. Cieľ je nálež dysplázie a zachytenie rizikových premalígnych zmien resp. včasných karcinómov.

12. Dispezarizácia a liečba sa odvíja od histologických zmien. LGIEN musí zhodnotiť aj druhý patológ. Úzke sledovanie podľa odporúčaní a správna technika histologizácií sú najúčinnějšími stratégiou v prevencii vzniku adenokarcinómu.
13. Terapia spočíva v dlhodobej antisekrečnej terapii. Chemoprevencia je sľubná, ale v praxi sa neujala.
14. Terapia je endoskopická – resekčné techniky (EMR a ESD rizikových lézií) a ablačné techniky ako rádiovfrekvenčná ablácia, kryoablácia alebo hybridná APC.

Bibliografia

- 1 Amadi, C. & Gatenby, P. Barrett's oesophagus: Current controversies. *World Journal of Gastroenterology* **23**, 5051, doi:10.3748/wjg.v23.i28.5051 (2017).
- 2 Andrici, J., Tio, M., Cox, M. R. & Eslick, G. D. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **28**, 415-431, doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07199.x (2013).
- 3 Asanuma, K., Iijima, K. & Shimosegawa, T. Gender difference in gastro-esophageal reflux diseases. *World Journal of Gastroenterology* **22**, 1800-1810, doi:10.3748/wjg.v22.i5.1800 (2016).
- 4 Bánovčin, P. & Ďuriček, M. GERD a riziko karcinómu pažeráka. **19**, 117-123 (2020).
- 5 Boecxstaens, V. *et al.* Modulation of the postprandial acid and bile pockets at the gastro-oesophageal junction by drugs that affect gastric motility. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **33**, 1370-1377, doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04664.x (2011).
- 6 Codipilly, D. C. *et al.* The Effect of Endoscopic Surveillance in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* **154**, 2068-2086.e2065, doi:10.1053/j.gastro.2018.02.022 (2018).
- 7 Demeter, M., Božíková, J. & Hyrdel, R. Refluxná choroba pažeráka - diagnosticko-terapeutický manažment. **5**, 177-184 (2006).
- 8 Duits, L. C. *et al.* Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Persistent Low-Grade Dysplasia Are at Increased Risk for Progression to Neoplasia. *Gastroenterology* **152**, 993-1001.e1001, doi:10.1053/j.gastro.2016.12.008 (2017).
- 9 Dumonceau, J.-M. *et al.* Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017. *Endoscopy* **50**, 910-930, doi:10.1055/a-0659-9864 (2018).
- 10 Dvorak, K. *et al.* Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut* **56**, 763-771, doi:10.1136/gut.2006.103697 (2007).
- 11 El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C. & Dent, J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* **63**, 871-880, doi:10.1136/gutjnl-2012-304269 (2014).
- 12 Everson, M. A., Ragunath, K., Bhandari, P., Lovat, L. & Haidry, R. How to Perform a High-Quality Examination in Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* **154**, 1222-1226, doi:10.1053/j.gastro.2018.03.001 (2018).
- 13 Hayeck, T. J., Kong, C. Y., Spechler, S. J., Gazelle, G. S. & Hur, C. The Prevalence of Barrett's Esophagus in the US: Estimates from a Simulation Model Confirmed by SEER Data. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / I.S.D.E* **23**, 451-457, doi:10.1111/j.1442-2050.2010.01054.x (2010).
- 14 Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Drewes, A. M., Sørensen, H. T. & Funch-Jensen, P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *The New England Journal of Medicine* **365**, 1375-1383, doi:10.1056/NEJMoa1103042 (2011).
- 15 Jankowski, J. A. Z. *et al.* Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet (London, England)* **392**, 400-408, doi:10.1016/S0140-6736(18)31388-6 (2018).
- 16 Kazumori, H., Ishihara, S., Rumi, M. a. K., Kadowaki, Y. & Kinoshita, Y. Bile acids directly augment caudal related homeobox gene Cdx2 expression in oesophageal keratinocytes in Barrett's epithelium. *Gut* **55**, 16-25, doi:10.1136/gut.2005.066209 (2006).
- 17 Konturek, P. C. *et al.* Activation of NFkappaB represents the central event in the neoplastic progression associated with Barrett's esophagus: a possible link to the inflammation and overexpression of COX-2, PPARGgamma and growth factors. *Digestive Diseases and Sciences* **49**, 1075-1083, doi:10.1023/b:ddas.0000037790.11724.70 (2004).
- 18 Krajciova, J. *et al.* Radiofrequency Ablation in Patients with Barrett's Esophagus- related Neoplasia - Long-Term Outcomes in the Czech National Database. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD* **28**, 149-155, doi:10.15403/jgld-174 (2019).
- 19 Martinek, J. *et al.* Improved specimen adequacy using jumbo biopsy forceps in patients with Barrett's esophagus. *World Journal of Gastroenterology* **21**, 5328-5335, doi:10.3748/wjg.v21.i17.5328 (2015).
- 20 McDougall, N. I. *et al.* Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* **38**, 481-486, doi:10.1136/gut.38.4.481 (1996).

- 21 McNeil, J. J. *et al.* Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *The New England Journal of Medicine* **379**, 1519-1528, doi:10.1056/NEJMoa1803955 (2018).
- 22 Moole, H. *et al.* Progression from low-grade dysplasia to malignancy in patients with Barrett's esophagus diagnosed by two or more pathologists. *World Journal of Gastroenterology* **22**, 8831-8843, doi:10.3748/wjg.v22.i39.8831 (2016).
- 23 Mukaisho, K. i. *et al.* Barretts's carcinogenesis. *Pathology International*, pin.12804, doi:10.1111/pin.12804 (2019).
- 24 Nones, K. *et al.* Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis. *Nature Communications* **5**, 5224, doi:10.1038/ncomms6224 (2014).
- 25 Ogunwobi, O. & Beales, I. Statins Inhibit Proliferation and Induce Apoptosis in Barrett's Esophageal Adenocarcinoma Cells. *American Journal of Gastroenterology* **103**, 825-837 (2008).
- 26 Orságh, A., Žitňan, L., Letkovský, J. & Pekárek, B. Diagnostika Barrettovho pažeráka a možnosti jeho liečby. **17**, 55-59 (2018).
- 27 Peters, Y. *et al.* Barrett oesophagus. *Nature Reviews. Disease Primers* **5**, 35, doi:10.1038/s41572-019-0086-z (2019).
- 28 Pisegna, J. *et al.* Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **20 Suppl 9**, 47-56, doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02240.x (2004).
- 29 Pohl, H. *et al.* Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *The American Journal of Gastroenterology* **108**, 200-207, doi:10.1038/ajg.2012.387 (2013).
- 30 Qumseya, B. J. *et al.* Disease Progression in Barrett's Low-Grade Dysplasia With Radiofrequency Ablation Compared With Surveillance: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology* **112**, 849-865, doi:10.1038/ajg.2017.70 (2017).
- 31 Roman, S. & Kahrilas, P. J. Mechanisms of Barrett's esophagus (clinical): LES dysfunction, hiatal hernia, peristaltic defects. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* **29**, 17-28, doi:10.1016/j.bpg.2014.11.002 (2015).
- 32 Ronkainen, J. *et al.* Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* **129**, 1825-1831, doi:10.1053/j.gastro.2005.08.053 (2005).
- 33 Sami, S. S. *et al.* UK guidelines on oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut* **67**, 1000-1023, doi:10.1136/gutjnl-2017-315414 (2018).
- 34 Savarino, E. *et al.* The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* **30**, 1-9, doi:10.1111/dote.12511 (2017).
- 35 Savarino, E. *et al.* Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **34**, 476-486, doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x (2011).
- 36 Sawas, T. *et al.* Identification of Prognostic Phenotypes of Esophageal Adenocarcinoma in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology* **155**, 1720-1728.e1724, doi:10.1053/j.gastro.2018.08.036 (2018).
- 37 Siddiqui, U. D. *et al.* Tools for endoscopic stricture dilation. *Gastrointestinal Endoscopy* **78**, 391-404, doi:10.1016/j.gie.2013.04.170 (2013).
- 38 Singh, S., Garg, S. K., Singh, P. P., Iyer, P. G. & El-Serag, H. B. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* **63**, 1229-1237, doi:10.1136/gutjnl-2013-305997 (2014).
- 39 Singh, S. *et al.* Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* **11**, 1399-1412.e1397, doi:10.1016/j.cgh.2013.05.009 (2013).
- 40 Stoltey, J., Reebea, H., Ullah, N., Sabhaie, P. & Gerson, L. Does Barrett's oesophagus develop over time in patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **25**, 83-91, doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03138.x (2007).
- 41 Svoboda, P. *et al.* Refluxní choroba jícnu u osob s metabolickým syndromem. **14**, 67-69 (2015).
- 42 Verbeek, R. E. *et al.* Surveillance of Barrett's esophagus and mortality from esophageal adenocarcinoma: a population-based cohort study. *The American Journal of Gastroenterology* **109**, 1215-1222, doi:10.1038/ajg.2014.156 (2014).
- 43 Veseliny, E., Janičko, M. & Jarčuška, P. Súvislosti medzi refluxovou chorobou pažeráka a obezitou a možnosti ich liečby. **18**, 113-119 (2019).

- 44 Weusten, B. *et al.* Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* **49**, 191-198, doi:10.1055/s-0042-122140 (2017).
- 45 Yadlapati, R. *et al.* Reduced Esophageal Contractility Is Associated with Dysplasia Progression in Barrett's Esophagus: A Multicenter Cohort Study. *Digestive Diseases and Sciences*, doi:10.1007/s10620-020-06098-5 (2020).
- 46 Zhang, S. *et al.* Cyclooxygenase inhibitors use is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* **110**, 2378-2388, doi:10.1038/bjc.2014.127 (2014).

Laryngofaryngeálny reflux

Úvod

Laryngofaryngeálny reflux je zodpovedný za mimopažerákové prejavy pažerákovej refluxovej choroby. Považuje sa za samostatné ochorenie, pričom má podľa epidemiologických a klinických štúdií od pažerákovej refluxovej choroby (gastroesophageal reflux disease – GERD) niekoľko zásadných odlišností.

Vzhľadom na rôznorodé klinické prejavy nie je laryngofaryngálny reflux výlučne doménou gastroenterológov, ale zasahuje do oblasti otorinolaryngológie, pneumológie a alergológie. Je prirodzené, že každý špecialista na problematiku nazerá zo svojho uhlu pohľadu.

Významným míľnikom v uvažovaní o súvislosti LPR a extraezofágového syndrómu bol poznatok, že sliznica hypofaryngu, hrtanu a ďalších častí dýchacích ciest je oveľa citlivejšia na zložky refluxátu v porovnaní so sliznicou pažeráka. Napriek širokej škále diagnostických metód je určenie podielu refluxu na ťažkostiach pacientov náročnou úlohou. Reflux je totiž často kofaktorom iných vplyvov, ktoré vyvolávajú zápalové slizničné zmeny. V ďalších častiach učebných textov sa budeme venovať nielen klinickým prejavom LPR, ale hlavne problematickej diagnostike a terapeutickému manažmentu ochorenia.

Definícia

Tradičná definícia hovorí, že laryngofaryngeálny reflux (laryngopharyngeal reflux - LPR) je stav, pri ktorom dochádza k prieniku refluxátu nad horný pažerákový zvierač (upper esophageal sphincter – UES), do oblasti horných či dolných dýchacích ciest, hltanu a dutiny ústnej. Táto definícia ale nezohľadňuje multifaktoriálnu genézu symptómov, ktoré sa spúšťajú aj v dôsledku mechanisticky indukovaných neurálnych reflexov, aj v dôsledku aktivity n. vagus. Najnovší koncept hovorí o LPR ako o zápalovom procese hornej časti dýchacieho a tráviaceho traktu, ktorý je dôsledkom priamych aj nepriamych vplyvov refluxu gastroduodenálneho obsahu. Môže pritom indukovať morfológické zmeny.

LPR sa väčšinou vyskytuje bez klasických pažerákových symptómov ako pálenie záhy alebo kyslá regurgitácia. Napriek tomu, že GERD a LPR sú príbuzné ochorenia, v súčasnosti sa považujú za samostatné chorobné jednotky, ktoré sa nemusia, a často sa ani nevyskytujú spoločne.

Epidemiológia

Odhadnúť výskyt LPR je ťažké. Dostupné dáta prinášajú rôznorodé výsledky v závislosti od použitej diagnostiky. Inú prevalenciu udávajú štúdie, ktoré hodnotia len symptómy, iné výsledky prináša výskum s využitím pH metrie alebo inej diagnostickej modality. Niektoré štúdie ukázali, že až 30% britskej populácie má LPR, v USA sa na základe dotazníkov určila prevalencia LPR a GERD na 26,2 %. Predpokladá sa, že prevalencia LPR sa v poslednej dekáde výrazne zvyšuje, podobne ako aj v prípade GERD.

Patogenéza

Za veľmi dôležitý patofyziologický moment sa považuje odlišná histologická štruktúra laryngu a faryngu v porovnaní s pažerákom. Sliznica laryngofaryngeálnej oblasti neobsahuje mnohovrstvový dlaždicový epitel, ktorý je prispôbosený odolávať agresívnemu vplyvu kyslého žalúdočného obsahu, a je teda oveľa citlivejšia na pôsobenie agresívnych zložiek refluxátu. Okrem toho, v oblasti dýchacích ciest nepôsobí neutralizačný efekt slín, ani očisťovací vplyv peristaltiky pažeráka.

Okrem kyseliny sa v patogenéze uplatňujú aj iné súčasti žalúdočného obsahu, napr. pepsín a žľčové kyseliny. Predpokladá sa, že sa pepsín pri opakovanom poklese pH reaktivuje (aj per orálnou cestou, napr. v nápojoch) s následným toxickým pôsobením na epitel. Žľčové kyseliny pôsobia agresívne v kyslom aj v alkalickom prostredí.

Reflux pepsínu, žľčových solí a ostatných komponentov refluxátu vedie k slizničným zmenám v laryngofaryngeálnej oblasti, k následnej zápalovej reakcii, k zhrubnutiu epitelu a k mikrotraumám. Akumulácia lepkavého hlienu navodzuje syndróm zatekania, tzv. „postnasal drip“, globické ťažkosti, potrebu očisťovania hrdla a kašeľ.

Anatomické abnormality ako granulóm či hypertrofia krčných mandlí či zadnej steny orofaryngu, ktoré bývajú dôsledkom LPR môžu tiež viesť k percepcii globu. Zápal v oblasti mäkkého podnebia a sliznice v oblasti nosa a hltana môže byť asociovaný so zatekaním hlienov. Dysfónia býva spôsobená makro a mikroskopickými slizničnými

zmenami, ktoré narúšajú biomechanické vlastnosti hlasiviek, čo sa ďalej podieľa na chronických hlasivkových zmenách. Nepriame poškodenie v dôsledku vágovo sprostredkovaných reflexov sa tiež môže spolupodieľať na rozvoji symptómov LPR. Napr. prítomnosť gastroduodenálneho obsahu v distálnom pažeráku môže aktivovať chemoreceptory sliznice, čo vedie k sekrécii hlienu v oblasti laryngu, ku kašľu, globu a očisťovaniu hrdla.

Klinické prejavy

Globus pharyngeus je subjektívny nebolestivý pocit cudzieho telesa v krku, alebo pocit zvierania v krku. Podľa Rímskych IV kritérií sa vyskytuje medzi jedlami, ťažkosti majú rovnakú intenzitu, nie je prítomná dysfágia ani odynofágia, nie je prítomná porucha motility pažeráka, ťažkosti neprogredujú a trvajú minimálne 3 mesiace. Na vzniku globus pharyngeus môžu podieľať rôzne ochorenia. Z hľadiska diferenciálnej diagnostiky je dôležité identifikovať "varovné" príznaky ako váhový úbytok, dysfágiu, odynofágiu alebo lateralizáciu ťažkostí, čo by nás malo viesť k vylučovaniu malígneho ochorenia. LPR považujeme za jeden z hlavných faktorov vzniku globu. V takomto prípade býva prítomná aj refluxová laryngitída s odkašliavaním a zachrípnutím. Medzi iné príčiny vzniku globu patrí porucha funkcie horného pažerákového zvierača, heterotopická žalúdočná sliznica, struma s mechanickým útlakom okolitých svalov a hrtanu. Ďalšou príčinou môže byť zvýšená neuromuskulárna dráždivosť (tetania), osteofyty krčných stavcov atď. Diferenciálna diagnostika je široká, pričom je dôležité vylúčenie závažných diagnóz (napr. malígne ochorenia), a to hlavne v prítomnosti alarmujúcich príznakov.

Pri LPR dochádza ku vzniku kašľa pravdepodobne dôsledkom aspirácie a iritácie slizníc respiračného epitelu. V patogenéze sa uplatňuje aj slabo kyslý aj nie kyslý reflux a z hľadiska charakteru reflux aerosolový. Dôležitý je predpoklad zvýšenej senzitivity aferentných nervových vlákien na inhalované iritujúce látky. Pri dlhodobom dráždení dochádza pod vplyvom neuroplasticity k zmene funkčného stavu a vlastností aferentných neurónov. Kašeľ asociovaný s LPR býva väčšinou chronický, suchý, neproduktívny a často sprevádzaný aj inými prejavmi LPR. Vysoko suspektný je kašeľ, ktorý pacient popisuje ako "dávivý".

Refluxová laryngitída je zápalové ochorenie hrtanu, pričom LPR je významným faktorom podieľajúcim sa na jej vzniku. Pacienti trpia zachrípnutím, častým odkašľávaním, poruchami hlasu, hlasovou únavou až vypadávaním hlasu, pocitom zahlienenia s nemožnosťou odkašľania. Môže byť prítomný aj postprandiálny kašeľ. Laryngitída môže mať formu recidivujúcich epizód, alebo môže byť chronická so stacionárnym priebehom alebo progresiou ochorenia so vznikom komplikácií. V diagnostike je dôležitá spolupráca s ORL špecialistom, ktorý laryngoskopicky pátra po známkach poškodenia refluxom. Častý je nález začervnenia, edému alebo hypertrofie sliznice zadnej komisúry a arytenoidných výbežkov. Môže byť prítomný opuch hlasiviek, hrtanu alebo tzv. pseudosulcus vocalis. Niekedy býva v týchto oblastiach hustý hlien. Nálezy by mali byť následne vyhodnotené pomocou tzv. "reflux finding score" (RFS) (viď nižšie).

Vzťah GERD a LPR

Vzťah medzi GERD a LPR sa považuje za kontroverzný, hoci tieto dve nozologické jednotky zdieľajú niektoré spoločné patofyziologické mechanizmy. Usudzuje sa, že takmer 50% pacientov s LPR má GERD. Napriek tomu, že počas takmer 30 rokov sa na tieto dva stavy nahliadalo ako na odlišné ochorenia, mnoho štúdií podporuje ich užší vzťah. Napr. štúdia ProGERD ukázala, že ťažkosti LPR boli prítomné u 32.8% pacientov s GERD.

Z hľadiska patofyziológie LPR hrá dôležitú úlohu kyslý aj slabo kyslý reflux. Podľa niektorých autorov stačia 2 refluxné epizódy za 24 hod., aby sme uvažovali o LPR. Pri postupe refluxátu orálnym smerom dochádza k jeho čiastočnej neutralizácii. Väčšina refluxov má preto slabo kyslý až neutrálny charakter. V laryngofaryngovej oblasti takýto refluxát aj pri krátkom expozičnom čase pôsobí veľmi agresívne.

Porucha motility pažeráka má väčší význam vo vzniku GERD a pažerákových komplikácií. Insuficiencia ezofago – gastrickej junkcie (EGJ) a hypotonus dolného pažerákového zvierača nie sú tak významné v etiopatogenéze LPR ako pri GERD. Väčší dôraz sa kladie na úlohu UES. Úlohu môžu zohrávať spontánne relaxácie UES, prípadne patologická odpoveď UES na podráždenie proximálneho pažeráka. Fyziologicky totiž pri distenzii proximálneho pažeráka UES svoj tlak zvýši a dochádza súčasne k uzavretiu hlasivkovej štrbiny, čím sa bráni prieniku refluxátu nad úroveň UES. U pacientov s

nálezom refluxnej laryngitídy ale dochádza k častejším relaxáciám UES po rozťahnutí pažeráka vzduchom.

Vplyv refluxátu na dýchacie cesty spočíva v ich reflexnom podráždení, čo spôsobuje záchvaty kašľa alebo laryngospazmus. Refluxát môže spôsobiť aj chemický zápal. Ten môže byť plne zodpovedný za ťažkosti pacienta, často je ale len spoluzodpovedný za udržiavanie multifaktoriálne podmieneného zápalového procesu, či už v dôsledku infekčného zápalu, alergického zápalu, vplyvov prostredia, fajčenia atď.

Diagnostika

Diagnostiku môžeme rámcovo rozdeliť na dve skupiny. Do prvej radíme pacientmi vyplňované dotazníky, ktoré sumarizujú intenzitu ťažkostí a ORL špecialistom hodnotené nepriame známky refluxu na hlasivkách. V druhej skupine sú metódy priamej detekcie LPR.

Nepriama diagnostika

Kvôli zjednodušeniu získavania anamnestických údajov u pacientov s podozrením na LPR sa vytvoril štandardizovaný dotazník, ktorý sumarizuje najčastejšie sa vyskytujúce ťažkosti. V dotazníku reflux symptom index (RSI) (Tabuľka 17) pacient udáva pri jednotlivých ťažkostiach, do akej miery ho v posledných mesiacoch zaťažovali. Výsledkom je pravdepodobnosť, že symptómy pacienta sú skutočne spôsobené LPR. Autori považujú $RSI > 13$ za abnormálne.

S cieľom štandardizovať slizničné zmeny v laryngu sa vytvorilo tzv. reflux finding score (RFS). Je to súbor najčastejších slizničných zmien vznikajúcich v dôsledku LPR (Tabuľka 17). Opäť udáva pravdepodobnosť, že je za ich vznik zodpovedný LPR. Jeho autor Belafsky udáva, že pri $RFS > 7$ táto pravdepodobnosť dosahuje až 95%.

Obe diagnostické metódy majú značné limitácie. V prvom rade sú symptómy LPR obvykle nešpecifické a možno ich nájsť aj medzi pacientmi bez refluxu. Pozorovala sa značná miera očisťovania hrdla, zahlienenia, zatekania hlienov a globu aj u zdravých ľudí. V druhom rade RSI neberie do úvahy celé spektrum LPR symptómov, ako bolesť hrdla, odynofágiu, eruktácie či halitózu, čím sa jeho vplyv môže podhodnocovať. Po tretie, pri použití RSI sa zhodnocuje intenzita symptómov na základe vizuálnej analógovej škály. Ich frekvencia sa ale nezohľadňuje. Dôležitým aspektom tiež je, že posledná otázka v RSI dotazníku (pálenie záhy, regurgitácie, pocity netrávenia) sú združené v jednom bode, čo zneprehľadňuje ich hodnotenie.

Reflux symptom index:						
1. Zachrípnutosť alebo problémy s hlasom	0	1	2	3	4	5
2. Potreba odkašľávať si, odstrániť hlien z krku	0	1	2	3	4	5
3. Hlieny v hrdle alebo nosohltane	0	1	2	3	4	5
4. Problémy s prehĺtaním jedla, tekutín, tabletiiek	0	1	2	3	4	5
5. Kašeľ po jedle alebo pri ležaní	0	1	2	3	4	5
6. Dýchacie problémy alebo dusenie sa	0	1	2	3	4	5
7. Nepríjemný kašeľ	0	1	2	3	4	5
8. Pocit cudzieho telesa v hrdle, hrča v hrdle	0	1	2	3	4	5
9. Pálenie záhy, bolesť v hrudi, pocit plnosti, návrat potravy do úst	0	1	2	3	4	5

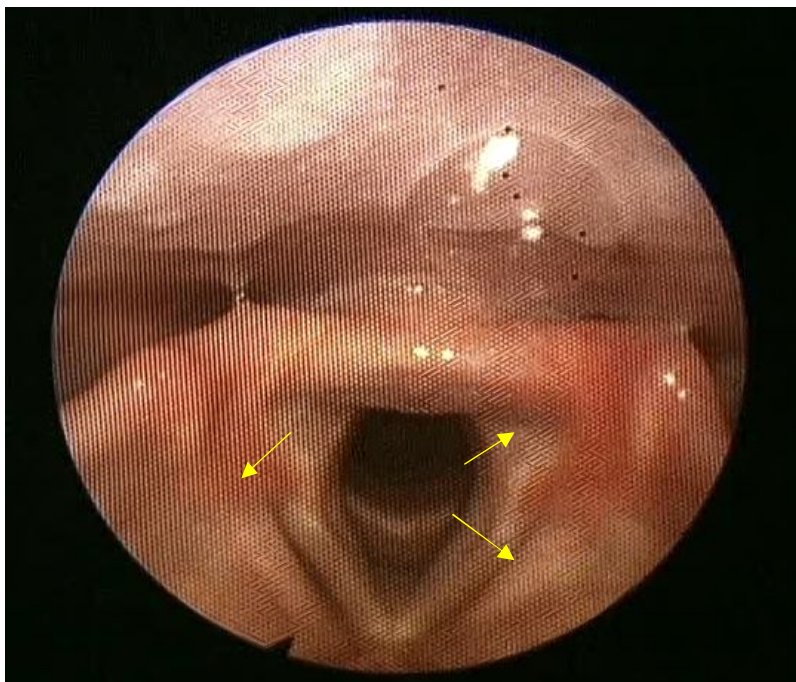
Reflux finding score:	
Pseudosulcus vocalis	0 – neprítomný 2 - prítomný
Obliterácia Morganského ventriculu	0 – nie je 2 – čiastočná 4 - úplná
Erytém/hyperémia	0 – nie je 2 – na arytenoidných hrboľoch 4 - difúzny
Opuch hlasiviek	0 – nie je 1- mierny 2 – stredný 3 – ťažký 4 - polypoidný
Difúzny opuch hrtanu	0 – nie je 1- mierny 2 – stredný 3 – ťažký 4 - obturujúci
Hypertrofia zadnej komisúry	0 – nie je 1- mierny 2 – stredný 3 – ťažký 4 - obturujúci
Granulóm hrtanu	0 – neprítomný 2 - prítomný
Hustý hlien v hrtane	0 – neprítomný 2 - prítomný

Tabuľka 16. Reflux symptom index a reflux finding score

Preto Lechienova skupina vyvinula nový patientsky dotazník (Reflux Symptom Score), ktorý zahŕňa zhodnotenie frekvencie, závažnosti symptómov GERD a LPR a súčasne ich vplyv na kvalitu života.

Hodnotenie RFS má tiež niekoľko aspektov, ktoré znižujú jeho validitu. Až 80% zdravých ľudí môže mať aspoň 1 známku podráždenia laryngofaryneálnej oblasti, ako napr. erytém, hypertrofiu zadnej komisúry a difúzny edém (Obrázok 50). RFS navyše neberie do úvahy niektoré známky LPR, ako napr. erytém hlasiviek, leukoplakiu, zápal v oblasti zadnej steny faryngu, povlečený jazyk a i. Neumožňuje tiež zhodnotenie jednotlivých známk bez ich jasnej definície, čo sa podieľa na značnej inter-individuálnej variabilite medzi hodnotiteľmi (ORL lekármi).

Vo všeobecnosti možno povedať, že najčastejšie ťažkosti a zmeny medzi pacientmi sú súčasne najčastejšími aj u zdravých ľudí.



*Obrázok 51 Laryngoskopický nález pseudosulcus vocalis a začervenania arytenoidov
Začervenanie arytenoidov (obrázok hore, žlté šípky). Granulóm hlasivky (obrázok dole, žltá šípka), zavedený
pH metrický katéter (čierna šípka). Použité s láskavým dovolením T. Haličkovej, Klinika otorinolaryngológie
a chirurgie hlavy a krku, Ústredná vojenská nemocnica Ružomberok).*

Priama diagnostika

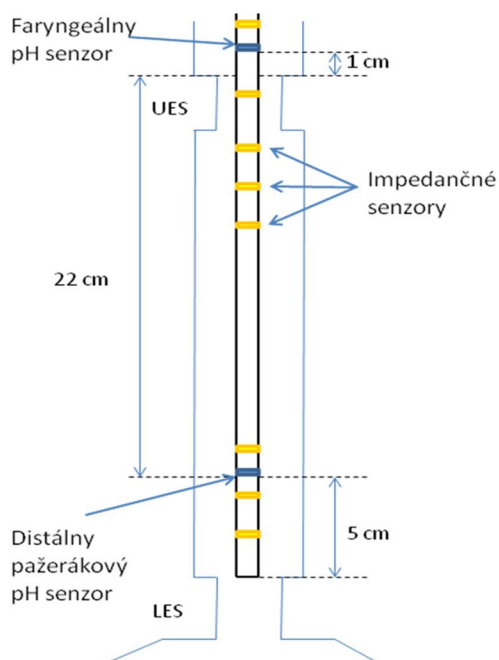
V priamej diagnostike sa uplatňuje 24 hod. pH metria a impedancia, meranie pH v orofaryngu, detekcia pepsínu a solí žlčových kyselín a terapeutický test s PPI.

Dvojkanálová pH metria a impedancia

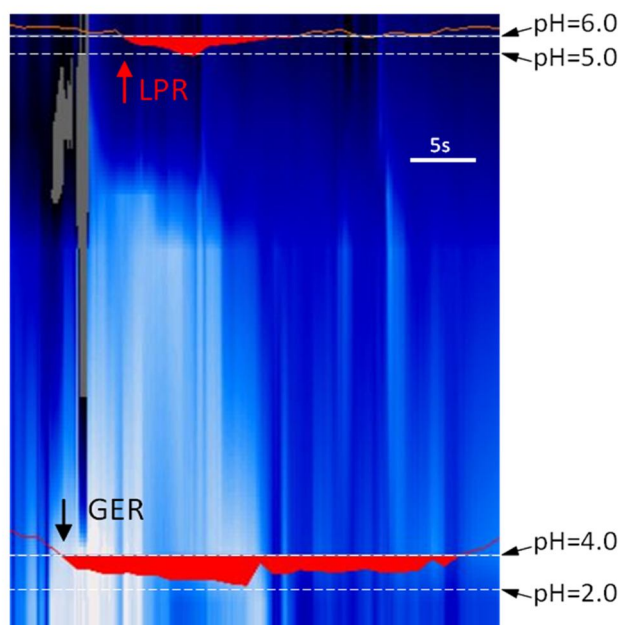
Tradičnou metódou na potvrdenie GERD (NERD) je pH metria. Spoľahlivo identifikuje patologický kyslý reflux na základe času expozície kyseline a počtu kyslých refluxných epizód v distálnom pažeráku. Vzhľadom na to, že pri vzniku symptómov a známk LPR sa predpokladá zásadný podiel slabo kyslého, nie kyslého či aerosolového refluxu, je nutné v snahe o jeho detekciu kombinovať pH metrické meranie s meraním impedancie.

V diagnostike LPR našli uplatnenie moderné katétre dvojkanálovej pH metrie s impedanciou (Obrázok 51). Kombinácia impedancie spolu s detekciou zmien pH v distálnom pažeráku (5 cm nad LES) a v oblasti hypofaryngu (1 cm nad UES) poskytuje komplexnú charakteristiku refluxných epizód, ich fyzikálne, chemické vlastnosti, výšku refluxátu, prítomnosť bolusu, klírens a perzistenciu kyseliny, a to v pažeráku aj v hypofaryngu (Obrázok 52).

Použitie tejto diagnostickej metodiky má ale tiež limitácie. Počet a charakteristika refluxných epizód podlieha denno-dennej variabilite a výsledky môžu byť v dôsledku toho falošne pozitívne alebo falošne negatívne. Neprítomnosť refluxov počas 24 hod. testovania nemusí preto znamenať, že pacient nemá LPR, len nedošlo k jeho zachyteniu počas merania. Výsledky ovplyvňuje strava pacientov konzumovaná počas merania. Zásadný problém predstavuje aj to, že neexistuje konsenzus o diagnostických kritériách pre LPR epizódu, ktorá dosahuje proximálny pH metrický senzor. Najdôležitejším nedostatkom ale je, že ani výsledok dvojkanálovej pH metrie s impedanciou nepredpovedá symptomatickú odpoveď počas terapeutického testu s PPI.



Obrázok 52 Schéma katétra dvojkanálovej pH metrie s impedanciou



Obrázok 53 LPR epizóda na dvojkanálovej pH metrii s impedanciou
V distálnom pH metrickom senzore dochádza k poklesu pH aj impedancie (čierna šípka), následne pokles impedancie proximálnym smerom, nakoniec pokles pH v proximálnom pH senzore (červená šípka).

Meranie pH v orofaryngu

Používa sa transnazálne zavádzaný katéter, ktorého senzor sa počas merania nachádza na úrovni uvuly. Výsledkom vyšetrenia je graf pH, pričom systém automaticky kalkuluje počet a dĺžku refluxných epizód. Údaje o počte refluxných epizód, celkovom čase refluxu a dĺžke najdlhšej epizódy sumarizuje tzv. Ryan score, a to osobitne pre horizontálnu a

vertikálnu polohu. Možno ho vypočítať pre pH 4 (kyslé refluxné epizódy) alebo pre pH 5 (slabo kyslé refluxné epizódy). Výhodou je, že býva pacientmi lepšie tolerované. Aj v tomto prípade sa ale stretávame s tým, že neexistuje jednotné kritérium LPR epizódy. Niektorí autori definujú LPR ako pokles pH v orofaryngu aspoň o 10% oproti tzv. baseline hodnote. Iní autori navrhujú hodnotu $< 5,5$ vo vzpriamenej polohe a $< 5,0$ v polohe v ľahu. Napriek sľubným prvotným výsledkom používanie tohto systému spochybňuje štúdia, ktorá realizovala súčasne pH metriu s impedanciou a meranie orofaryngeálneho pH. Výsledkom štúdie bolo, že len minimu „refluxných epizód“ zachytených meraním pH v orofaryngu predchádzal reflux do distálneho pažeráka.

Detekcia pepsínu

Detekcia pepsínu, solí žlčových kyselín a trypsínu v slinách a na sliznici faryngu a laryngu je sľubnou diagnostickou metodikou. Metaanalýza 11 štúdií poukazuje na senzitivitu 64% a špecificitu 68%. Medzi týmito štúdiami boli ale zásadné rozdiely v inklúzných a exklúzných kritériách ako aj v metodikách a technike odberu materiálu na vyšetrenie.

Spôľahlivosť detekcie pepsínu závisí od techniky, prahu koncentrácie pepsínu pre určenie pozitívneho alebo negatívneho výsledku a stanovený počet pozitívnych vzoriek na to, aby sa určila diagnóza LPR. Niektorí autori odporúčajú odber vzoriek ráno hneď po zobudení, čo sa ale musí potvrdiť ďalšími štúdiami na väčších skupinách pacientov pretože LPR sa typicky vyskytuje vo vzpriamenej polohe a počas dňa.

Liečba LPR

Diétne opatrenia

Význam diéty sa študoval najmä u pacientov s GERD, a to v klinických aj experimentálnych štúdiách. Usudzuje sa, že kyslé a nízkoproteínové jedlá, kofeín, alkohol a nápoje s vysokým obsahom cukru znižujú tonus LES, čím sa zvyšuje čas expozície kyseline v distálnom pažeráku. Zistilo sa, že diéta s nízkym obsahom tuku, vysokým obsahom bielkovín je asociovaná s vyššou mierou rezolúcie symptómov u pacientov s LPR. Najdôležitejšími faktormi, ktoré zvyšujú refluxogénny potenciál sú pH a pomer tukov a bielkovín. Kyslé prostredie je dôležité pre aktivitu pepsínu a jeho toxicitu pre sliznicu laryngofaryngeálnej oblasti. Jedlá s vyšším obsahom tuku sú spojené s

vyšším rizikom refluxu kvôli predĺženiu vyprázdňovania žalúdka a zvýšeniu počtu tranzientných relaxácií LES. V prípade niektorých jedál ale nie je možné jednoznačne zistiť ich potenciál pre zhoršovanie LPR symptómov, pretože nie sú k dispozícii konzistentné údaje.

Niektoré štúdie poukázalo, že liečba zásaditou vodou (pH=8) a stredomorskou diétou vedie k podobnému symptomatickému zlepšeniu ako PPI. Podobne, u pacientov, ktorí okrem PPI dôrazne dodržiavali aj diétne opatrenia došlo k významnejšiemu zmierneniu ťažkostí ako u tých, ktorí „len“ užívali PPI.

Inhibítory protónovej pumpy (PPI)

V súčasnosti predstavujú základ liečby PPI, ktoré ireverzibilnou inhibíciou $H^+ K^+$ ATP-ázy zastavujú produkciu HCl. Chránia tým epitel sliznice nielen pred pôsobením kyslého obsahu, ale aj aktívneho pepsínu.

Vyššia senzitivita epitelu proximálneho pažeráka a dýchacích ciest vysvetľuje potrebu dlhšej liečby, a to vyššími dávkami PPI v porovnaní s GERD. Jednoznačný konsenzus o tom, ako dlho by mala liečba trvať, ale neexistuje. Väčšina autorov sa prikláňa k užívaniu PPI dvakrát denne, a to aspoň počas 3 mesiacov. Iní autori považujú za potrebné podávať PPI aspoň počas 6 mesiacov. Tzv. diagnosticko - terapeutický test s PPI býva v praxi veľmi často prvým krokom v manažmente LPR. Spočíva v nasadení PPI v dávkach dvakrát denne počas 3-6 mesiacov.

Efektivita PPI je v prípade liečby LPR nižšia. Hoci sú PPI najčastejšie predpisovanými liekmi pre reflux, nepreukázalo sa, že by boli výraznejšie účinné ako placebo. To, že štúdie ukazujú rovnakú účinnosť PPI a placebo však neznamená, že pacienti s „pravým“ LPR nebudú mať prospech z PPI liečby. Znamená to len, že v nich nie sú zahrnutí len pacienti s LPR, ale aj takí, u ktorých sú ťažkosti spôsobené inými príčinami. Súvisí to s nízkou senzitivitou a špecifitou dostupných diagnostických testov, ktoré nie vždy umožňujú jednoznačné stanovenie diagnózy. Liečba PPI je tým úspešnejšia, čím väčšiu úlohu zohráva kyslý reflux v patogenéze liečených symptómov. Ďalším dôvodom zlyhania liečby je zlá spolupráca pacienta. Dôležité je preto pacientov poučiť o nutnosti pravidelného užívania PPI, a to v dostatočnom časovom odstupe pred jedlom. V prípade užívania PPI jedenkrát denne je terapeutická odpoveď nízka.

Chirurgická liečba

V porovnaní s typickými príznakmi GERD je chirurgická liečba LPR menej úspešná. Z hľadiska epidemiológie zohrávajú úlohu pri hodnotení efektivity chirurgickej liečby predovšetkým inklúzne a exklúzne kritériá, na základe ktorých sa liečba indikovala. Niektoré štúdie zahrnuli pacientov na základe symptómov LPR a súčasnej refluxnej ezofagitídy, čo je veľmi dôležitý aspekt lebo pacienti s LPR a GERD odpovedajú na chirurgickú liečbu lepšie ako pacienti s LPR *bez* GERD. Veľa štúdií použilo v diagnostike a indikácii na antirefluxnú operáciu pH metriu, avšak umiestnenie pH senzora sa často nešpecifikovalo alebo sa umiestnil do distálneho pažeráka. Význam slabo kyslého refluxu sa podhodnocoval aj tým, že sa v inklúznych kritériách bral do úvahy len výsledok pH metrie (bez impedancie).

Najčastejšie sa používa Nissen Rossettiho fundoplikácia. Pred zvažovanou antirefluxnou operáciou musia byť pacienti upozornení, že rezolúcia ich symptómov je neistá. Tzv. ICARUS odporúčenia hovoria, že pacienti s mimopažerákovými prejavmi sú dobrými kandidátmi na antirefluxnú operáciu iba ak možno symptómy pripísať refluxu (úroveň odporúčenia C). Niektorí autori sa domnievajú, že antirefluxná operácia by sa nemala realizovať u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu PPI. Jedna štúdia poukázala na to, že len 10% pacientov, u ktorých zlyhala liečba PPI má prospech z Nissen Rossettiho fundoplikácie. Percento odpovede sa výrazne nelíšilo od skupiny pacientov, ktorí mali prospech z PPI.

Manažment pacienta refraktérneho na PPI

Počas takmer 3 dekád štúdia LPR sa nazbieralo množstvo publikácií popisujúcich zlepšovanie symptómov a známk LPR na PPI liečbe. Pacienti sa spravidla označujú ako non-responderi v prípade, že neodpovedajú na liečbu v trvaní aspoň 6 mesiacov. O etiológii refraktérneho LPR sa vie relatívne málo, rovnako ako aj o ďalších možnostiach liečby.

Potenciálnych príčin zlyhania liečby je niekoľko. Usudzuje sa, že za určitých okolností môže samostatná liečba PPI zhoršiť poškodenie sliznice laryngofaryngu. Jedná sa o

prípado, keď je za ťažkostí zodpovedný nie kyslý a zmiešaný LPR a pridaním PPI s následnou alkalizáciou prostredia sa zvýši toxicita nekonjugovaných solí žľových kyselín a trypsínu. Je teda pravdepodobné, že mnoho pacientov iniciálne nedostáva adekvátnu liečbu v rámci PPI testu. Druhou možnosťou je nespolupráca pacienta. Síce neexistuje prospektívna štúdia, ktorá by hodnotila ako pacienti spolupracujú pri užívaní liekov, poukazuje sa na to, že nedostatočné diétne opatrenia a nesprávne užívanie liekov môže byť najčastejšou príčinou neodpovedania na liečbu.

V rámci zhodnotenia pacientov rezistentných na PPI sa odporúča realizácia EGD skopie na vylúčenie ektopickej žalúdočnej sliznice v pažeráku, Zenkerovho divertikulu, väčšej hiátovej hernie či pažerákovej manometrie s vysokým rozlíšením (high resolution manometria – HRM) na vylúčenie ťažkej poruchy pažerákovej motility. Diferenciálne diagnosticky ale treba brať do úvahy aj možnosť iných relevantných diagnóz, napr. alergická rinitída, astma, laryngeálna neuropatia, chronická rinosinuitída, autoimunitné postihnutie laryngu pri reumatoidnej artritíde, sarkoidóze), ochorenia štítnej žľazy či potravinové alergie, ktoré môžu komplikovať manažment pacienta prítomnosťou nielen perzistujúcich symptómov, ale aj erytému, edému či hlienu v oblasti hrtana.

Manažment refraktérneho pacienta aktuálne nie je založený na dostatočnom množstve dôkazov. Je potrebné zvažovať účasť slabo kyslého refluxu, a teda sa medikamentóznou liečbou usilovať znížiť jeho celkové množstvo. Možnosť predstavuje použitie alginátu. Princíp jeho účinku spočíva v jeho reakcii s bikarbonátom sodným a následnom vzniku viskózneho roztoku. Ten pokrýva žalúdočný obsah a v prípade vzniku refluxu ochraňuje sliznicu pažeráka. Alginát sa podáva najčastejšie na noc, často však aj v kombinácii s PPI, a to po jedle. Podstatné je zachovať dostatočný časový odstup od užitia PPI. Štúdia, ktorá hodnotila vplyv alginátu na RSI a RFS u pacientov s LPR oproti pacientom bez akejkoľvek liečby LPR počas dvojmesačného a šesťmesačného sledovania zistila signifikantné rozdiely medzi študovanými skupinami. V skupine s alginátom došlo k významnej redukcii symptómov (RSI) aj objektívneho nálezu (RFS). Efekt alginátu tiež možno očakávať u časti pacientov rezistentných na liečbu PPI a tiež u tých s postprandiálnymi ťažkosťami, u ktorých predpokladáme spoluúčasť biliárneho refluxu.

Význam prokinetík pri LPR nebol spoľahlivo preukázaný. Realizovali sa štúdie s rôznorodým dizajnom, inklúznymi kritériami pre pacientov aj výsledkami.

Baklofen ako agonista GABA receptorov znižuje frekvenciu tranzientných relaxácií dolného pažerákového zvierača (TLESR), čím znižuje frekvenciu refluxov a expozíciu distálneho pažeráka kyseline. Tolerancia baklofenu pacientmi je horšia, častá je somnolencia či bolesti hlavy. Vzhľadom na to, že v patofyziológii navodenia ťažkostí pravdepodobne zohráva úlohu sekundárny vplyv refluxátu, a to navodením hypersenzitivity sliznice, tricyklické antidepresíva (TCA), selektívne inhibítory vychytávania serotonínu (selective serotoninine reuptake inhibitors – SSRI) môžu predstavovať možnosť v liečbe rezistentných pacientov.

Autori Lechien et al. navrhujú v prvom rade kombinovať vysoké dávky PPI (2x denne) s prísnou diétou a alginátom (3x denne po jedlách). Prísna diéta s nízkym obsahom kyslých potravín sa zdá byť kľúčová. V druhom slede možno pridať prokinetiká, baklofen alebo SSRI. Niektorým pacientom, ktorí sú rezistentní na akúkoľvek liečbu, hlavne tým s III. a IV typom hiátovej hernie podľa Hilla možno navrhnúť antirefluxnú operáciu.

Súhrn odporúčení:

1. Iniciálnym diagnostickým nástrojom pre LPR je dotazník *reflux symptom index*. Alternatívou je dotazník *reflux symptom score*. Za pozitívny výsledok sa považuje RSI aj RSS>13.
2. Pacienti so suspektným LPR by mali byť zhodnotení ORL špecialistom s flexibilnou laryngoskopiou a zhodnotením *reflux finding score*. Pacienti by mali byť zhodnotení pneumológom a alergológom za účelom vylúčenia príslušnej komorbidity. Je nutná akceptovať multifaktoriálnu genézu ťažkostí.
3. Iniciálny terapeutický manažment zahŕňa „terapeutický test“ s PPI. Tento spočíva v nasadení PPI v dávkovaní 2x denne a ich správnom užívaní aspoň počas 3 mesiacov. Pred začatím terapeutického testu je potrebné zistiť RSI alebo RSS. Výsledok terapeutického testu je potrebné zaznamenať do zdravotnej dokumentácie pacienta.
4. V prípade pozitívneho terapeutického testu (zlepšenie RSI/RSS) je vhodné v liečbe pokračovať ešte ďalšie 3 mesiace a následne PPI postupne detrahovať. Dáta ohľadne schémy detrakcie nie sú k dispozícii, dávkovanie počas detrakcie prispôbujeme klinickému stavu pacienta a prípadnej recidíve ťažkostí.
5. Pri čiastočnom efekte terapeutického testu môžeme rozšíriť odporúčenie o diétne opatrenia a užívanie alginátu, ktorý považujeme za bezpečnú add-on terapiu. Existuje málo dát ohľadne účinnosti baklofenu, tricyklických antidepresív či SSRI, tieto môžu byť v individuálnych prípadoch účinné.
6. Diagnostické možnosti aktuálne neumožňujú vyselektovať populáciu pacientov, u ktorých možno očakávať symptomatický prospech z liečby PPI (bod 3) či z rozšírenej liečby (bod 5).
7. Chirurgické riešenie predstavuje terapeutickú možnosť pre pacientov s koincidujúcimi typickými príznakmi GERD (pálenie záhy, kyslá regurgitácia), s veľkou (>5 cm) hiátovou herniou a/alebo erozívnu ezofagitídou. Pred zvažovaným chirurgickým riešením je potrebné referovať pacienta do centra za účelom realizácie HR manometrie a 24 hod. pH metrie v rámci predoperačného zhodnotenia. Je potrebné upozorniť pacienta, že efekt operácie na symptómy LPR je neistý.

Bibliografia:

- 1 Ďuriček, M. Funkčné vyšetrenia u podtypov GERD. Martin: JLF UK, 2016. 124 s. Dizertačná práca.
- 2 Lechien, J. R. *et al.* Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg* **160**, 762-782, doi:10.1177/0194599819827488 (2019).
- 3 Lechien, J. R., Saussez, S., Harmegnies, B., Finck, C. & Burns, J. A. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: A Multifactorial Model of Etiology and Pathophysiology. *J Voice* **31**, 733-752, doi:10.1016/j.jvoice.2017.03.015 (2017).
- 4 Lechien, J. R. *et al.* Impact of Laryngopharyngeal Reflux on Subjective, Aerodynamic, and Acoustic Voice Assessments of Responder and Nonresponder Patients. *J Voice* **33**, 929-939, doi:10.1016/j.jvoice.2018.05.014 (2019).
- 5 Zelenik, K. *et al.* Globus pharyngeus and extraesophageal reflux: simultaneous pH <4.0 and pH <5.0 analysis. *Laryngoscope* **120**, 2160-2164, doi:10.1002/lary.21147 (2010).
- 6 Jaspersen, D. *et al.* Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* **17**, 1515-1520, doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x (2003).
- 7 Gyawali, C. P. *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* **67**, 1351-1362, doi:10.1136/gutjnl-2017-314722 (2018).
- 8 Johnston, N., Wells, C. W., Samuels, T. L. & Blumin, J. H. Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **118**, 677-685, doi:10.1177/000348940911800913 (2009).
- 9 Belafsky, P. C., Postma, G. N. & Koufman, J. A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* **16**, 274-277, doi:10.1016/s0892-1997(02)00097-8 (2002).
- 10 Belafsky, P. C., Postma, G. N. & Koufman, J. A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* **111**, 1313-1317, doi:10.1097/00005537-200108000-00001 (2001).
- 11 Lechien, J. R. *et al.* The development of new clinical instruments in laryngopharyngeal reflux disease: The international project of young otolaryngologists of the International Federation of Oto-rhino-laryngological Societies. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* **135**, S85-S91, doi:10.1016/j.anorl.2018.05.013 (2018).
- 12 Becker, V. *et al.* First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *J Gastrointest Surg* **16**, 1096-1101, doi:10.1007/s11605-012-1866-x (2012).
- 13 Wang, A. J. *et al.* Predictors of acid suppression success in patients with chronic laryngitis. *Neurogastroenterol Motil* **24**, 432-437, e210, doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01873.x (2012).
- 14 Wiener, G. J. *et al.* Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice* **23**, 498-504, doi:10.1016/j.jvoice.2007.12.005 (2009).
- 15 Lechien, J. R. *et al.* Development of scores assessing the refluxogenic potential of diet of patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **276**, 3389-3404, doi:10.1007/s00405-019-05631-1 (2019).
- 16 Koufman, J. A. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **120**, 281-287, doi:10.1177/000348941112000501 (2011).
- 17 Johnston, N., Dettmar, P. W., Bishwokarma, B., Lively, M. O. & Koufman, J. A. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope* **117**, 1036-1039, doi:10.1097/MLG.0b013e31804154c3 (2007).
- 18 Lechien, J. R. *et al.* Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* **129**, 1174-1187, doi:10.1002/lary.27591 (2019).
- 19 Farrell, T. M., Richardson, W. S., Trus, T. L., Smith, C. D. & Hunter, J. G. Response of atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux to antireflux surgery. *Br J Surg* **88**, 1649-1652, doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01949.x (2001).
- 20 Lechien, J. R. *et al.* Surgical Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* **145**, 655-666, doi:10.1001/jamaoto.2019.0315 (2019).
- 21 Bánovčin, P. Regulačné mechanizmy ezofágovej a extraezofágovej refluxovej choroby Martin: JLF UK, 2021. 248 s. Habilitačná práca.

- 22 Pauwels, A. *et al.* How to select patients for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut* **68**, 1928-1941, doi:10.1136/gutjnl-2019-318260 (2019).
- 23 Strugala, V., Avis, J., Jolliffe, I. G., Johnstone, L. M. & Dettmar, P. W. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids - key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *J Pharm Pharmacol* **61**, 1021-1028, doi:10.1211/jpp/61.08.0005 (2009).

Gastroparéza

Úvod a definícia

Gastroparéza sa definuje ako oneskorené vyprázdňovanie žalúdka v neprítomnosti obštrukcie vo výtokovej časti. Najčastejšími symptómami sú postprandiálna plnosť, včasná sýtosť, nauzea, zvracanie, nafukovanie a abdominálna bolesť.

Výskum v posledných rokoch priniesol zásadné zmeny v chápaní patofyziológie vzniku gastroparézy a jej klinických prejavov. Tradične sa o gastroparéze hovorilo najmä v kontexte diabetes mellitus. Diabetická gastroparéza pritom tvorí len cca 30% všetkých prípadov gastroparézy a k jej rozvoju dôjde len u 1-5% pacientov s diabetom. Až 50% prípadov tvorí idiopatická gastroparéza.

Fyziológia vyprázdňovania žalúdka

Vyprázdňovanie potravy zo žalúdka do tenkého čreva je dôsledkom komplexnej a dobre koordinovanej motorickej a sekrečnej aktivity. Po požití potravy sa sekrečná a motorická aktivita „prestaví“ zo stavu lačnenia do stavu sýtosti. Z neuromuskulárneho hľadiska sa rozlišujú tri osobitné časti žalúdka, a to *fundus*, *antrum* a *pylorus*. Prehĺtanie vedie k aktívnej relaxácii fundu žalúdka, čo umožňuje prijatie väčších objemov potravy bez významného vzrastu intragastrického tlaku. Následne postupný nárast tonu fundu žalúdka tlačí na jeho obsah, pričom ho zachytia fázické kontrakcie, ktoré ho tlačia smerom k uzavretému pyloru. Stráviteľné tuhé zložky potravy sa tým premiešajú so žalúdočnou šťavou a prenesú naspäť do proximálnej časti žalúdka. Frekvencia týchto fázických kontrakcií je daná aktivitou tzv. intersticiálnych Cajalových buniek (interstitial Cajal cells - ICC), ktoré sa nachádzajú v hornej časti veľkej kurvatury žalúdka a možno ich považovať za akýsi pacemaker žalúdočných kontrakcií. Tieto bunky generujú elektrický rytmus s frekvenciou 3 depolarizácie za minútu. Všetky stráviteľné časti potravy sa rozdrobia na drobné časti (<2 mm) a opúšťajú žalúdok vo forme chýmu. Vyprázdňovanie žalúdka musí byť dobre koordinované s funkciou tenkého čreva. Význam normálnej funkcie tenkého čreva spočíva v nutnosti spätnoväzobného mechanizmu. Inhibičné signály neuroendokrinného charakteru z proximálnej a distálnej časti tenkého čreva modulujú (spomaľujú) rýchlosť vyprázdňovania. Po vyprázdnení obsahu žalúdka sa sekrečná a motorická aktivita sa prestaví späť do stavu lačnenia a objaví sa tri fázy tzv. interdigestívneho migrujúceho motorického komplexu

(interdigestive migrating motor complex - IDMMC). Veľmi dôležitá je tzv. fáza III, ktorá očisťuje gastrointestinálny obsah (vrátane tuhých častí, napr. rastlinná vlákna) aborálnym smerom. Počas fázy III je pylorus otvorený (na rozdiel od postprandiálnej fázy). Frekvencia IDMMC medzi jednotlivými jedincami výrazne kolíše.

Epidemiológia

Aktuálne sa prevalencia gastroparézy odhaduje na cca 2%. Správne diagnostikovaná je ale len 1 z 10 pacientov. Prevalenciu možno odhadovať aj na základe prevalence funkčnej dyspepsie a relatívnemu podielu syndrómu postprandiálnych ťažkostí a zmiešanej dyspepsie. Vzhľadom na to, že tieto postihujú cca 5-7% populácie a u 25-30% z nich je súčasne prítomné aj oneskorené vyprázdňovanie žalúdka, prevalencia gastroparézy môže byť cca 1.3-1.4%.

Klinický obraz

O gastroparéze hovoríme pri klinických symptómoch porušenej funkcie hornej časti tráviaceho traktu asociovaných s objektívne preukázanou retenciou žalúdočného obsahu v neprítomnosti mechanickej obštrukcie. Konsenzus o tom, ktoré symptómy majú byť zahrnuté v definícii gastroparézy neexistuje.

Kľúčovými symptómami sú postprandiálna plnosť, včasná sýtosť, nauzea, vracanie a nafukovanie. Včasná sýtosť je prítomná u cca 50% pacientov s gastroparézou. Ich závažnosť je podobná v prípade diabetickej aj idiopatickej gastroparézy. Nauzea sa udáva pri 95% pacientov, a je častejšia u pacientov s diabetickou gastroparézou. Je obzvlášť častá ráno, ešte pred jedením. Nafukovanie býva pri 40% pacientov a je častejšie u žien, pri nadváhe, užívaní probiotík a porušenej črevnej funkcii.

K začatiu diagnostického procesu vedie v prípade diabetickej gastroparézy hlavne zvracanie, v prípade idiopatickej gastroparézy hlavne bolesť brucha. Vo všeobecnosti je pri diabetickej gastroparéze častejšie naťahovanie a vracanie a pri idiopatickej gastroparéze postprandiálna plnosť a včasná sýtosť. Abdominálna bolesť (v hornej časti brucha) sa udáva u dvoch tretín pacientov s gastroparézou. Bolesť pri diabetickej gastroparéze nebýva spojená s diabetickou neuropatiou. Symptómy sa často prekrývajú, čo naznačuje postihnutie aj iných častí tráviaceho traktu, než len žalúdok, t.j. napr. tenké črevo či hrubé črevo.

Prirodzený priebeh

Prospektívne sledovanie pacientov s gastroparézou ukazuje, že u väčšiny pacientov nedochádza k zlepšeniu symptómov. Nadváha, obezita, závažná bolesť brucha, súčasná pažeráková refluxová choroba (gastroesophageal reflux disease – GERD) a depresia sú asociované s nižšou mierou zlepšenia stavu. V prípade diabetikov I. typu v priebehu času narastá užívanie PPI, prokinetík či anxiolytík, zatiaľ čo u diabetikov 2. typu narastá používanie opiátov. U pacientov s gastroparézou je počas 5 ročného sledovania výraznejšia miera hospitalizácie a nižšia očakávaná dĺžka života. Gastroparéza ako taká ale nie je asociovaná s vyššou mortalitou u pacientov s diabetom.

Patogenéza

K poruche vyprázdňovania žalúdka a ku klinickej manifestácii gastroparézy vedie širšie spektrum porúch: porucha akomodácie fundu a tela žalúdka, motorické abnormality ako antrálna hypomotilita, porucha pylorickej relaxácie a dysmotilita tenkého čreva (Tabuľka 18). U výraznej väčšine pacientov s gastroparézou je prítomná strata alebo poškodenie ICC. Zmeny sú prítomné aj na nervoch a bunkách hladkého svalstva. Usudzuje sa, že za stratu a poškodenie ICC je zodpovedná nerovnováha medzi počtom makrofágov s protizápalovým a prozápalovým fenotypom. Posun rovnováhy v prospech prozápalových makrofágov vedie k poškodeniu a strate funkcie ICC.

1. Diabetická gastroparéza

Patogenéza diabetickej gastroparézy je multifaktoriálna. Mechanizmy vzniku gastroparézy sa výrazne nelíšia u diabetu I. a II. typu. Gastroparéza sa vyskytuje až niekoľko rokov po diagnóze diabetu, najčastejšie aj s inými formami neuropatie.

Úloha hyperglykémie samotnej v patofyziológii diabetickej gastroparézy je nejasná. Akútne navodená hyperglykémia vedie k inhibícii kontraktility antra žalúdka a oneskorenému vyprázdňovaniu. Naproti tomu, inzulínom navodená hypoglykémia akceleruje vyprázdňovanie žalúdka, čo je dôležitý kontraregulačný mechanizmus hypoglykémie. Vznik diabetickej gastroparézy sa dáva skôr do súvislosti s diabetickou autonómnou neuropatiou (DAN), a to v prípade I. aj II. typu. DAN je chronická a rozvíja sa po viac ako 10 rokoch trvania (nedostatočne kontrolovaného ochorenia). V čase, keď sa prezentuje gastroparézou, pacienti majú aj iné symptómy autonómnej neuropatie, ako napr. potenie, ortostatická hypotenzia a iné. Vzťah medzi glykemickou kontrolou

a žalúdočným vyprázdňovaním má pomerne nízku mieru dôkazov. U diabetikov II. typu nie je asociácia medzi dlhodobo sledovanými hladinami glykémie a vyprázdňovaním žalúdka. Tiež nie je jasné, či zlepšenie chronickej hyperglykémie počas krátkeho časového obdobia vedie k evidentnému zlepšeniu vyprázdňovania žalúdka. U diabetikov I. typu je pravdepodobne gastroparéza asociovaná s horšou glykemickou kontrolou.

2. Iatrogénna gastroparéza (postchirurgická a polieková)

Najčastejším chirurgickým výkonom spojeným s rozvojom gastroparézy je fundoplikácia a bariatrická chirurgia, pri ktorých dochádza k poškodeniu *n. vagus*. Zriedkavejšie sa vyskytuje ako dôsledok Billroth I a II gastrektómie alebo ezofagektómie pre karcinóm pažeráka.

Farmakologický efekt agonistov opioidných receptorov (kodeín či morfín) je dobre zdokumentovaný. Zvyšujú tonus pyloru a spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka. Farmakokineticky ide o dôsledok zníženia uvoľňovania acetylcholínu z enterických interneurónov alebo uvoľňovania oxidu dusnatého (NO) z inhibičných motorických neurónov. Iatrogénnu gastroparézu môžu spôsobiť aj antiparkinsoniká ako napr. levodopa a anticholinergiká. Dôležitou skupinou sú niektoré hypoglykemizujúce lieky, ako napr. agonisty tzv. peptidu podobného glukagónu (glucagon like peptide - GLP1), napr. exenatid a liraglutid.

3. Postvírusová gastroparéza a iné príčiny

Hoci sa postinfekčná dyspepsia v literatúre často zmieňuje, miera dôkazov je nízka a je založená skôr na symptómoch, než na základe sérologického dôkazu vírusovej etiológie. Menšiu etiologickú skupinu gastroparézy tvoria neuromuskulárne ochorenia, ktoré vedú k denervácii, neuropatii alebo poruche pacemakerových buniek hladkého svalstva. Radíme sem myopatické ochorenia (napr. sklerodermia) alebo degeneratívne ochorenia (amyloidóza). Myopatické ochorenia ale bývajú asociované skôr s generalizovanou motilitnou poruchou, ktorá ovplyvňuje aj iné časti tráviaceho traktu. Sklerodermia je asociovaná so systémovými prejavmi CREST syndrómu.

Príčiny gastroparézy:
• idiopatická
• diabetická
• postchirurgická (napr. fundoplikácia, vagotómia)
• medikamentózna (opiáty, antiarytmiká, antikonvulzíva, antibiotiká)
• neurologické ochorenia (Parkinsonova choroba, amyloidóza)
• postvírusová (norovírus, EBV, cytomegalovírus, herpesvírus)
• systémové choroby spojiva (sklerodermia, systémový lupus erythematosus)
• renálna insuficiencia

Tabuľka 17. Najčastejšie príčiny vzniku gastroparézy

Diagnostika

Pacienti so symptómami gastroparézy a normálnym nálezom na hornej endoskopii v neprítomnosti alarmujúcich symptómov môžu profitovať z krátkodobej liečby prokinetikami. Non-responderi a tí s včasným relapsom symptómov môžu skúsiť krátkodobú antisekrečnú liečbu (PPI) alebo antidepresíva, poprípade ich kombináciu. V prípade, že sa nedosiahne konzistentná symptomatická odpoveď, je vhodné vylúčenie mechanickej obštrukcie, alebo inej organickej príčiny. Diagnóza gastroparézy by sa teda mala ustanoviť na základe identifikácie kľúčových symptómov a demonštrácie oneskoreného vyprázdňovania žalúdka.

Na zhodnotenie symptómov a kvantifikáciu ich závažnosti sa používajú validované dotazníky, ako napr. gastroparesis cardinal symptom experience (GCSI). Existujú aj dotazníky s jednoduchými deskriptívnymi definíciami jednotlivých symptómov s použitím piktogramov, čo znižuje mieru nepochopenia pri komunikácii pacienta s lekárom a môže pomôcť v blízkej budúcnosti aj bežnej klinickej praxi.

Meranie vyprázdňovania žalúdka sa realizuje najčastejšie s použitím scintigrafického vyšetrenia. Alternatívami sú dychové testy a bezdrôtové motilitné kapsuly (wireless motility capsule – WMC).

Scintigrafické vyšetrenie sa realizuje s použitím gamakamery zameranej na žalúdočnú oblasť počas 4 hodín po zjedení nízkoúčného jedla značeného technéciom Tc-99m.

Vyšetrenie má medzinárodne validované normálne hodnoty pre spomalené vyprázdňovanie žalúdka ak po 4 hodinách od požitia štandardizovaného jedla je v žalúdku ešte 10% obsahu. Limitáciou je, že štandardizované jedlo používané počas vyšetrenia je nízkokalorické, s nízkym obsahom tuku a nie je ekvivalentné normálnemu jedlu, čím pravdepodobne podhodnocuje prevalenciu gastroparézy (na druhej strane ale znižuje výskyt falošne pozitívnych výsledkov). Vzhľadom na expozíciu rádiácii nie je vhodné na opakované merania (napr. z dôvodu sledovania efektu liečby). Vzhľadom na vysokú prevalenciu dyspeptických symptómov nie je možné týmto vyšetrením prescreenovať všetkých potenciálnych pacientov s gastroparézou.

Alternatívnym vyšetrením sú dychové testy. Najčastejšie sa používa inhalácia kyseliny oktanovej značenej izotopom ^{13}C , ktorý sa inkorporuje do tuhého komponentu nízkokalorického jedla. Po vyprázdnení zo žalúdka sa organický substrát strávi a absorbuje v proximálnej časti tenkého čreva, metabolizuje v pečeni a následne sa ^{13}C vylúči pľúcami. Vzostup vydychovanej koncentrácie možno merať spektrometricky. Dychové testy dobre korelujú so scintigrafickým vyšetrením. Vyšetrenie je neinvazívne a možno ho opakovať, cena vyšetrenia je nízka. Hlavným negatívom je možnosť falošne negatívneho výsledku, zvlášť v prípade pacientov s malabsorpciou, ochoreniami pečene a pľúc.

Motilitné kapsuly predstavujú neinvazívny spôsob nepriameho merania pH, tlaku a teploty, a tým aj čas vyprázdňovania žalúdka a črevný tranzitný čas. Kapsula tuhej konzistencie ale nereflektuje vyprázdňovanie žalúdka, pretože sa vyprázdňuje samostatne počas lačnenia. V porovnaní so scintigrafickým vyšetrením teda diagnostikuje spomalené vyprázdňovanie žalúdka častejšie a rýchle vyprázdňovanie žalúdka menej často. Výhodou je, že umožní detegovať abnormality tranzitu nielen žalúdka, ale aj aborálnejších súčastí tráviaceho traktu (tenké a hrubé črevo), čo môže pomôcť pre identifikáciu a manažment komorbidít (napr. obstipácia).

Antroduodenálna manometria je vyšetrenie, pri ktorom sa realizuje intraluminálne meranie tlaku v distálnej časti žalúdka a v slúčke duodena počas lačnenia a postprandiálne. Umožňuje zhodnocovanie motilitných porúch žalúdka a duodena. Umožňuje detegovať nízky kontraktilný tlak ($<40\text{ mmHg}$), ktorý v postprandiálnom období svedčí pre myopatickú poruchu a nízka frekvencia distálnych kontrakcií nízkej amplitúdy svedčí pre myopatickú alebo neuropatickú dysfunkciu. Výhodou je možnosť

selektívneho zhodnotenia motorickej funkcie duodena, ktorá býva pri gastroparéze často narušená. V centrách, ktoré realizujú antroduodenálnu manometriu nález antrálnej hypomotility a neprítomnosť odpovede na prokinetika a antiemetika je indikáciou na perkutánnu endoskopickú gastrostómiu (PEG), nutričnú podporu do jejuna a v prípade nedostačujúcej výživy aj dlhodobú parenterálnu výživu.

Diferenciálna diagnóza

Kľúčovou diferenciálne diagnostickou otázkou je odlíšenie gastroparézy a funkčnej dyspepsie. Ich vzťah sa venujeme v samostatnej kapitole. Ich odlíšenie na základe symptómov nie je možné, ako bolo uvedené vyššie, až cca 25-35% pacientov s dyspeptickými ťažkosťami má aj spomalené vyprázdňovanie žalúdka.

Ťažkú gastroparézu je problematické rozoznať od chronickej intestinálnej pseudoobštrukcie (CIPO). Obe klinické jednotky majú podobné klinické manifestácie a abnormality motorickej funkcie gastrointestinálneho traktu. Pacienti s CIPO, na rozdiel od tých s gastroparézou majú epizódy, ktoré pripomínajú mechanickú intestinálnu obštrukciu. Správna diferenciálna diagnóza je dôležitá, keďže pacienti s CIPO sú častejšie vystavení zbytočnej a potenciálne škodlivej chirurgickej intervencii.

Ďalšie stavy, ktoré je nutné odlíšiť od gastroparézy, sú ruminačný syndróm, syndróm kanabinoidnej hyperemézy (cannabinoid hyperemesis syndrome – CHS) a syndróm cyklického zvracania (cyclic vomiting syndrome – CVS). Venujeme sa im bližšie v príslušnej kapitole. Chronická nevysvetliteľná nauzea a vracanie alebo syndróm nauzey a vracania sú podskupinami funkčných ochorení tráviaceho traktu, ktoré sa symptomatológiou prekrývajú s gastroparézou a funkčnou dyspepsiou.

Liečba

Častým a logickým krokom je odporúčať pacientom s gastroparézou vyhýbať sa objemným, vysokokalorickým a tučným jedlám, rovnako ako vláknine a akémukoľvek jedlu, ktoré pacientom zhoršuje symptómy. Tieto odporúčenia sa ale nikdy nevalidovali v štúdiách. Napriek vysokému podielu obéznych pacientov s gastroparézou má značná časť z nich stravu z hľadiska kalorického príjmu nedostačujúcu. Preto je vhodné nutričné vedenie. Detailný postup ohľadne zabezpečania výživy u pacientov s refraktérnou gastroparézou presahuje rámec učebných textov.

Ideálna terapia by mala akcelerovať vyprázdňovanie žalúdka a zvrátiť bunkové zmeny (ICC). Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka ale vysvetľuje ťažkosti pacientov len čiastočne, podiel má aj viscerálna hypersenzitivita a porucha akomodácie.

Prokinetiká

Prokinetiká sú z farmakologického hľadiska rôznorodé lieky (napr. antagonisty D2 receptorov, agonisty 5-HT₄ receptorov, inhibítory cholinesterázy, motilin-like a ghrelin-like liekov). Mnoho liekov má viac mechanizmov účinku.

Metoklopramid je antagonista D₂ receptorov s agonistickým účinkom na 5-HT₄ receptor, pričom má prokinetické aj antiemetické účinky. Nevýhodou je časová reštrikcia maximálnej odporúčenej doby užívania, ktorá je u nás 5 dní. Metoklopramid prechádza cez hematoencefalickú bariéru (HEB), pričom môže vykazovať centrálné nežiaduce účinky ako úzkosť, depresia, tras či extrapyramídové nežiaduce účinky vrátane zriedkavej tarditívnej dyskinézy.

Domperidon neprechádza cez hematoencefalickú bariéru v dostatočnej miere na to, aby spôsobil neurologické nežiaduce účinky. Antiemetické vlastnosti má zachované, keďže centrum zvracania sa nachádza v mozgovom kmeni (mimo HEB). Obávanými nežiaducimi účinkami je predlžovanie QT intervalu s potenciálnym rozvojom srdcových arytmií.

Prukaloamid je agonista 5-HT₄ receptora, ktorý nemá nežiaduce účinky na srdce a má zvýraznený enterokinetický efekt. Je u nás preto schválený na liečbu chronickej zápchy u žien. Ukázalo sa ale, že má súčasne aj gastrokinetický efekt a zmierňuje symptómy u pacientov s idiopatickou gastroparézou.

Inhibítory cholinesterázy vykazujú prokinetickú aktivitu a uplatňujú sa v liečbe difúzných intestinálnych motilitných ochorení ako pooperačný ileus, obštipácia a chronická intestinálna pseudoobštrukcia. Acotiamid je novší cholinesterázový inhibítor, ktorý má súčasne presynaptickú muskarínovú inhibičnú aktivitu. Zvýrazňuje kontraktilitu aj akomodáciu žalúdka a zmierňuje symptómy gastroparézy. Nemá ale efekt na epigastrickú bolesť a pálenie.

Motilín a ghrelín sú hormóny secernované v proximálnej časti tráviaceho traktu. Zrýchľujú vyprázdňovanie žalúdka. Motilín je typickým interdigestívnym hormónom,

ktorý aktivuje fázu III motorickej aktivity, a teda vyprázdňovanie veľkých nestrávených častí, ktoré nie sú pripravené na strávenie v proximálnom tenkom čreve. Agonistami motilínových receptorov sú makrolidové antibiotiká. Erytromycín aj azitromycín sa používali v klinickej praxi, ale ich dlhodobé užívanie je limitované vedľajšími účinkami ako kŕče v bruchu, nauzea, hnačka, ale aj tachyfylaxia. Keďže u niektorých pacientov s gastroparézou je porucha akomodácie žalúdka, erytromycín by sa rutinne predpisovať nemal, keďže zvyšuje tonus fundu, čo môže prispievať k zhoršeniu symptómov.

Antiemetiká

Antiemetické vlastnosti sú dané inhibíciou D2 receptorov v mozgovom kmeni. Antagonisty 5-HT₃ receptorov ako ondansetron a granisetron zmierňujú nauzeu a zvracanie. U nás dostupný ondansetron môže byť efektívny u pacientov s dominujúcou nauzeou a zvracaním.

Neuromodulácia

Levosulpirid je antipsychotikum, ktoré akceleruje vyprázdňovanie žalúdka, a to na základe antidopaminergnej a 5-HT₄ agonistickej aktivity. Zmierňuje symptómy u pacientov v diabetickou aj idiopatickou gastroparézou. Buspiron, anxiolytikum s 5-HT_{1A} agonizmom zlepšuje akomodáciu žalúdka a zmierňuje postprandiálne symptómy nezávisle od anxiolytického efektu.

Použitie antidepresív prináša protichodné výsledky. Napr. amitriptylín zmierňuje symptómy výlučne u pacientov normálnym vyprázdňovaním žalúdka a epigastrickou bolesťou a pálením. Escitalopram, naproti tomu nepreukázal klinický benefit. Mirtazapín, antidepresívum s centrálnou adrenergnou a serotonergnou aktivitou, naopak, zmierňuje nauzeu a zvracanie a stratu chuti do jedla u pacientov s gastroparézou.

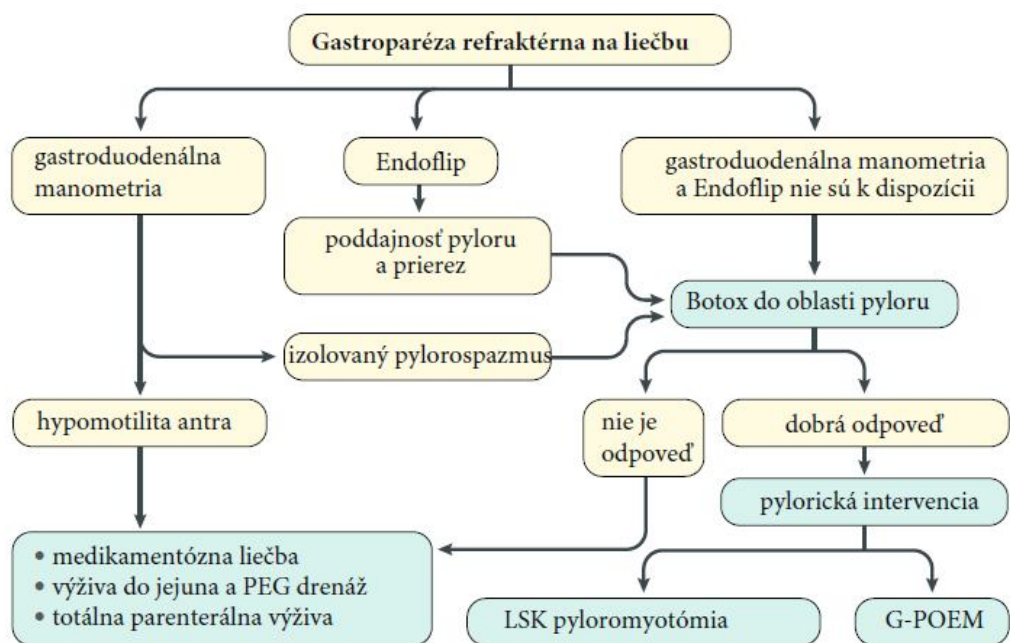
Gastrická elektrická stimulácia (GES)

GES pozostáva zo zariadenia, ktoré má 2 elektródy umiestnené v muscularis propria veľkej kurvatury žalúdka, a to proximálne od pyloru a subkutánne umiestnený generátor pulzov. U pacientov s diabetickou gastroparézou počas 6 týždňov GES znižuje mieru zvracania aj ostatných symptómov a zlepšuje kvalitu života. Problematická je nižšia dlhodobá účinnosť, ktorá znemožňuje širšie využitie.

Zníženie pylorického tonu

Myšlienka injektovať botulotoxín do oblasti pyloru vznikla na základe pozorovania, že u časti pacientov s gastroparézou je prítomná dysfunkcia pyloru. Štúdie ale nepreukázali rozdiel v zlepšení symptómov medzi placebom a aktívnou liečbu. Súčasná miera dôkazov neumožňuje široké využitie injekcií botulotoxínu. Ďalší výskum môže viesť k identifikácii určitej podskupiny pacientov, ktorá môže mať z injekcií botulotoxínu benefit.

Značná časť pacientov s gastroparézou má úbytok ICC sprevádzaný fibrózou. Pozorovala sa aj atrofia a kolagenózne zhrubnutie hladkých svalových vlákien. Tieto zmeny sú najvýraznejšie vyjadrené v oblasti pyloru, čo môže viesť k poruche pylorickej relaxácie. Práve na zníženie vysokého pylorického tonu sú zamerané štúdie s gastrickou perorálnou endoskopickou myotómiou (G-POEM). Počas 3-6 mesiacov sledovania pacientov sa klinická odpoveď pozorovala u 70-80% pacientov zlepšením vyprázdňovania žalúdka. Rovnako dochádza aj k zlepšeniu nauzey a zvracania. Efekt na zmiernenie bolesti je krátkodobý, stratil sa po 6 mesiacoch. Najčastejšími komplikáciami sú gastrické ulcerácie a krvácanie. Dlhodobá účinnosť môže byť limitovaná jazvením pyloru. Schematický postup liečby gastroparézy refraktérnej na liečbu ponúka obrázok 53.



Obrázok 54 Navrhovaný algoritmus liečby gastroparézy refraktérnej na liečbu (upravené podľa Camilleri, M. et al. Gastroparesis. Nat Rev Dis Primers, 2018)

Súhrn odporučení

1. Diagnóza gastroparézy sa stanovuje na základe symptómov gastroparézy, neprítomnosti gastric outlet obštrukcie či ulcerácie a potvrdeného oneskoreného vyprázdňovania žalúdka.
2. Funkčná dyspepsia sa môže prejaviť rovnakými symptómami ako gastroparéza. Pred začatím liečby gastroparézy je vhodné potvrdiť oneskorené vyprázdňovanie žalúdka.
3. U pacientov so zvažovanou gastroparézou je potrebné vylúčiť diabetes mellitus, poruchu funkcie štítnej žľazy, neurologické ochorenia a reumatologické ochorenia (sklerodermia, SLE).
4. Zle kontrolovaný diabetes (hyperglykémia) môže zhoršovať symptómy gastroparézy a oneskorovať vyprázdňovanie žalúdka. Optimalizácia glykemickej kontroly môže zlepšiť symptómy aj poruchu vyprázdňovania žalúdka ako takú.
5. Je potrebné zvažovať aj možnosť medikamentózne navodeného spomaleného vyprázdňovania žalúdka (v dôsledku opiátov, anticholinergík, GLP-1 analógov).
6. Gastroparéza býva asociovaná s pažerákovou refluxovou chorobou a môže ju zhoršovať.
7. Zdokumentované spomalenie vyprázdňovania žalúdka je nutné na ustanovenie diagnózy gastroparézy. Diagnostickým štandardom je žalúdočná scintigrafia. Prítomnosť testovacieho jedla v žalúdku po 4 hodinách od jeho podania (>10% objemu) svedčí pre spomalené vyprázdňovanie žalúdka. Akceptovanou diagnostickou alternatívou je použitie motilitnej kapsuly a dychový test s ¹³C značenou kys. oktánovou. Pred diagnostickými testami je nutné vysadenie prokinetickej medikácie (aj akejkolvek inej medikácie, ktorá ovplyvňuje vyprázdňovanie žalúdka) aspoň počas 48 hod.
8. Pri zhodnocovaní pacienta so suspektnou gastroparézou je potrebné zvažovať možnosť syndrómu ruminácie, syndrómu cyklického zvracania (cyclic vomiting syndrome - CVS) a syndrómu hyperemézy pri užívaní kanabinoidov (cannabinoid hyperemesis syndrome - CHS). Rovnako je potrebné zvažovať možnosť porúch jedenia ako bulímia či mentálna anorexia. Uvedené ochorenia vyžadujú odlišný terapeutický prístup.

9. Prvým terapeutickým krokom je korekcia prípadného minerálového rozvratu, zabezpečenie hydratácie a glykemická kontrola u diabetikov.

10. V prípade dekompenzovanej gastroparézy s nemožnosťou orálneho príjmu sa výživa podáva postpyloricky, či už pomocou nazojejunálnej sondy či jejunostómie. Enterálnu výživu je potrebné zvažovať pri poklese hmotnosti >5% počas uplynulých 3-6 mesiacov a/alebo pri opakovaných hospitalizáciách pre refraktérne symptómy.

11. Iniciálnou liečbou je prokinetická liečba, v našich podmienkach na dlhodobé použitie dostupný itoprid. V prípade nedostupnosti scintigrafického vyšetrenia a pri vysokej klinickej suspekcii na gastroparézu (napr. u dlhoročných diabetikov so symptómami gastroparézy) predstavuje iniciálna terapia s prokinetikami akceptovanú alternatívu. Dlhodobé užívanie metoklopramidu a domperidonu nie je z hľadiska potenciálnych nežiaducich (CNS a kardiovaskulárnych) vhodné.

12. Pri nedostatočnom symptomatickom efekte prokinetík (itoprid) existujú možnosti rozšírenia liečby. Miera dôkazov, ktoré potvrdzujú ich efektivitu je nižšia, napriek tomu, je možné očakávať parciálny symptomatický efekt. V prípade, že zo symptómov dominuje nauzea a zvracanie, je možné použiť ondansetron (dostupný aj v tabletkovej forme). Možno použiť sulpirid, ktorý akceleruje vyprázdňovanie žalúdka, alebo buspiron, ktorý zlepšuje akomodáciu žalúdka. Mirtazapín zmiernuje postprandiálne symptómy ako ťažoba/pocit plnosti. Amitriptylín ani escitalopram nemá pri gastroparéze potvrdenú symptomatickú účinnosť.

13. Liečba zameraná na zníženie pylorického tonu nemá zatiaľ štúdiami jednoznačne preukázanú účinnosť. Chirurgická či endoskopická pylorická myotómia môže zmierniť ťažkosti v krátkodobom sledovaní (3-6 mesiacov), dlhodobá účinnosť je limitovaná jazvením pyloru a nie je štúdiami jednoznačne potvrdená. Injekcie botulotoxínu do oblasti pyloru nemožno vo svetle aktuálnych dôkazov odporučiť.

Bibliografia

- 1 Abell, T. *et al.* Gastric electrical stimulation for gastroparesis improves nutritional parameters at short, intermediate, and long-term follow-up. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **27**, 277-281, doi:10.1177/0148607103027004277 (2003).
- 2 Altan, E., Masaoka, T., Farre, R. & Tack, J. Acotiamide, a novel gastroprokinetic for the treatment of patients with functional dyspepsia: postprandial distress syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **6**, 533-544, doi:10.1586/egh.12.34 (2012).
- 3 Bashashati, M. *et al.* Pathological Findings of the Antral and Pyloric Smooth Muscle in Patients with Gastroparesis-Like Syndrome Compared to Gastroparesis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci* **62**, 2828-2833, doi:10.1007/s10620-017-4629-4 (2017).
- 4 Camilleri, M. *et al.* Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers* **4**, 41, doi:10.1038/s41572-018-0038-z (2018).
- 5 Camilleri, M. *et al.* Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* **108**, 18-37; quiz 38, doi:10.1038/ajg.2012.373 (2013).
- 6 Carbone, F. *et al.* Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol* **114**, 1265-1274, doi:10.14309/ajg.0000000000000304 (2019).
- 7 Choung, R. S. *et al.* Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* **107**, 82-88, doi:10.1038/ajg.2011.310 (2012).
- 8 Farrugia, G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* **20 Suppl 1**, 54-63, doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01109.x (2008).
- 9 Friedenberg, F. K., Kowalczyk, M. & Parkman, H. P. The influence of race on symptom severity and quality of life in gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* **47**, 757-761, doi:10.1097/MCG.0b013e3182819aae (2013).
- 10 Friedenberg, F. K., Palit, A., Parkman, H. P., Hanlon, A. & Nelson, D. B. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* **103**, 416-423, doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01676.x (2008).
- 11 Grover, M. *et al.* Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Neurogastroenterol Motil* **24**, 531-539, e249, doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01894.x (2012).
- 12 Grover, M. *et al.* Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* **140**, 1575-1585 e1578, doi:10.1053/j.gastro.2011.01.046 (2011).
- 13 Grover, M., Farrugia, G. & Stanghellini, V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut* **68**, 2238-2250, doi:10.1136/gutjnl-2019-318712 (2019).
- 14 Hasler, W. L. *et al.* Psychological dysfunction is associated with symptom severity but not disease etiology or degree of gastric retention in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol* **105**, 2357-2367, doi:10.1038/ajg.2010.253 (2010).
- 15 Hasler, W. L. *et al.* Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil* **25**, 427-438, e300-421, doi:10.1111/nmo.12091 (2013).
- 16 Malamood, M., Roberts, A., Kataria, R., Parkman, H. P. & Schey, R. Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis. *Drug Des Devel Ther* **11**, 1035-1041, doi:10.2147/DDDT.S125743 (2017).
- 17 Malik, Z., Sankineni, A. & Parkman, H. P. Assessing pyloric sphincter pathophysiology using EndoFLIP in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* **27**, 524-531, doi:10.1111/nmo.12522 (2015).
- 18 Mekaroonkamol, P., Shah, R. & Cai, Q. Outcomes of per oral endoscopic pyloromyotomy in gastroparesis worldwide. *World J Gastroenterol* **25**, 909-922, doi:10.3748/wjg.v25.i8.909 (2019).
- 19 Musunuru, S., Beverstein, G. & Gould, J. Preoperative predictors of significant symptomatic response after 1 year of gastric electrical stimulation for gastroparesis. *World J Surg* **34**, 1853-1858, doi:10.1007/s00268-010-0586-1 (2010).
- 20 Nusrat, S. & Bielefeldt, K. Gastroparesis on the rise: incidence vs awareness? *Neurogastroenterol Motil* **25**, 16-22, doi:10.1111/j.1365-2982.2012.02002.x (2013).
- 21 Olausson, E. A. *et al.* A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* **109**, 375-385, doi:10.1038/ajg.2013.453 (2014).

- 22 Orthey, P., Dadparvar, S., Parkman, H. P. & Maurer, A. H. Enhanced Gastric Emptying Scintigraphy to Assess Fundic Accommodation Using Intragastic Meal Distribution and Antral Contractility. *J Nucl Med Technol* **47**, 138-143, doi:10.2967/jnmt.118.215566 (2019).
- 23 Park, S. Y. *et al.* Gastric Motor Dysfunction in Patients With Functional Gastroduodenal Symptoms. *Am J Gastroenterol* **112**, 1689-1699, doi:10.1038/ajg.2017.264 (2017).
- 24 Parkman, H. P. Assessment of gastric emptying and small-bowel motility: scintigraphy, breath tests, manometry, and SmartPill. *Gastrointest Endosc Clin N Am* **19**, 49-55, vi, doi:10.1016/j.giec.2008.12.003 (2009).
- 25 Parkman, H. P. *et al.* Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil* **22**, 113-133, doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01434.x (2010).
- 26 Parkman, H. P. *et al.* Nausea and vomiting in gastroparesis: similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* **28**, 1902-1914, doi:10.1111/nmo.12893 (2016).
- 27 Parkman, H. P. *et al.* Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **9**, 1056-1064; quiz e1133-1054, doi:10.1016/j.cgh.2011.08.013 (2011).
- 28 Parkman, H. P. *et al.* Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* **141**, 486-498, 498 e481-487, doi:10.1053/j.gastro.2011.04.045 (2011).
- 29 Pasricha, P. J., Camilleri, M., Hasler, W. L. & Parkman, H. P. White Paper AGA: Gastroparesis: Clinical and Regulatory Insights for Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* **15**, 1184-1190, doi:10.1016/j.cgh.2017.04.011 (2017).
- 30 Pasricha, P. J. *et al.* Outcomes and Factors Associated With Reduced Symptoms in Patients With Gastroparesis. *Gastroenterology* **149**, 1762-1774 e1764, doi:10.1053/j.gastro.2015.08.008 (2015).
- 31 Pittayanon, R. *et al.* Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol* **114**, 233-243, doi:10.1038/s41395-018-0258-6 (2019).
- 32 Rao, A. S. & Camilleri, M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* **31**, 11-19, doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04189.x (2010).
- 33 Revicki, D. A. *et al.* Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther* **18**, 141-150, doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01612.x (2003).
- 34 Revicki, D. A. *et al.* The content validity of the ANMS GCSI-DD in patients with idiopathic or diabetic gastroparesis. *J Patient Rep Outcomes* **2**, 61, doi:10.1186/s41687-018-0081-2 (2018).
- 35 Rey, E. *et al.* Prevalence of hidden gastroparesis in the community: the gastroparesis "iceberg". *J Neurogastroenterol Motil* **18**, 34-42, doi:10.5056/jnm.2012.18.1.34 (2012).
- 36 Sarnelli, G., Caenepeel, P., Geypens, B., Janssens, J. & Tack, J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* **98**, 783-788, doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07389.x (2003).
- 37 Sharma, A., Coles, M. & Parkman, H. P. Gastroparesis in the 2020s: New Treatments, New Paradigms. *Curr Gastroenterol Rep* **22**, 23, doi:10.1007/s11894-020-00761-7 (2020).
- 38 Stanghellini, V. *et al.* Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* **150**, 1380-1392, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011 (2016).
- 39 Stanghellini, V. & Tack, J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* **63**, 1972-1978, doi:10.1136/gutjnl-2013-306084 (2014).
- 40 Tack, J. *et al.* Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* **35**, 745-767, doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x (2012).
- 41 Tack, J. *et al.* The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* **40**, 523-530, doi:10.1111/apt.12855 (2014).
- 42 Tack, J., Janssen, P., Masaoka, T., Farre, R. & Van Oudenhove, L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* **10**, 1239-1245, doi:10.1016/j.cgh.2012.06.036 (2012).
- 43 Talley, N. J. *et al.* Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology* **149**, 340-349 e342, doi:10.1053/j.gastro.2015.04.020 (2015).

- 44 Wellington, J., Scott, B., Kundu, S., Stuart, P. & Koch, K. L. Effect of endoscopic pyloric therapies for patients with nausea and vomiting and functional obstructive gastroparesis. *Auton Neurosci* **202**, 56-61, doi:10.1016/j.autneu.2016.07.004 (2017).
- 45 Yokoe, T. *et al.* Effectiveness of Antiemetic Regimens for Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Oncologist* **24**, e347-e357, doi:10.1634/theoncologist.2018-0140 (2019).
- 46 Zikos, T. A. *et al.* High Prevalence of Slow Transit Constipation in Patients With Gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* **25**, 267-275, doi:10.5056/jnm18206 (2019).

Funkčná dyspepsia

Upresnenie významu pojmov

Pojmy dyspepsia, či funkčná dyspepsia sa v literatúre vyskytujú pomerne často, a to v rôznom kontexte a ponímaní. V týchto učebných textoch budeme hovoriť o *funkčnej dyspepsii* v prípade, že ide o dyspepsiu, ktorá spĺňa Rímske IV kritériá, vrátane neprítomnosti organickej príčiny či *Helicobacterovej* infekcie. V širšom kontexte hovoríme o *dyspepsii* ako o komplexe symptómov z hornej časti tráviaceho traktu, ktoré doteraz neboli diagnosticky riešené a pripúšťajú aj organický podklad. Tento termín zodpovedá termínu „*uninvestigated dyspepsia*“, teda nevyšetrovaná dyspepsia, ktorý možno nájsť v zahraničnej literatúre.

V prípade, že sa jedná o organickú, systémovú či metabolickú príčinu a dyspeptické symptómy sa upravujú po cielej liečbe, označujeme stav ako sekundárna dyspepsia. V prípade zlepšenia symptómov po eradikácii *H. pylori* sa dyspepsia, pri ktorej pretrvávajú symptomatický benefit viac ako 6-12 mesiacov označuje ako *H. pylori* asociovaná dyspepsia a nie funkčná dyspepsia.

Definícia

Funkčná dyspepsia je chronické gastrointestinálne ochorenie, ktoré je definované symptómami hornej časti tráviaceho traktu. Usudzuje sa, že tieto symptómy pochádzajú z gastroduodenálnej oblasti, pričom rutinným vyšetrením (vrátane EGD skopie) sa nepreukáže žiadne štrukturálne ochorenie.

V súčasnosti platé Rímske IV kritériá rozlišujú v rámci funkčnej dyspepsie tzv. syndróm postprandiálnych ťažkostí (postprandial distress syndrome - PDS) a syndróm epigastrickej bolesti (epigastric pain syndrome - EPS). V rámci PDS sa jedná o ťažkosti charakteru postprandiálnej plnosti a včasnej sýtosti, v rámci EPS sa jedná o epigastrickú bolesť a epigastrické pálenie. Symptómy musia byť pritom dostatočne závažné nato, aby ovplyvňovali bežné aktivity a ich minimálna frekvencia je v prípade PDS aspoň 3 dni v týždni a v prípade EPS aspoň 1 deň v týždni. Podobne ako v prípade iných funkčných ochorení tráviaceho traktu, sú prítomné počas posledných 3 mesiacov, so začiatkom aspoň 6 mesiacov pred diagnózou. Pacienti s funkčnou dyspepsiou majú zníženú kvalitu

života a zníženú produktivitu práce. Nie je zriedkavé, že pacienti s funkčnou dyspepsiou majú súčasne EPS aj PDS. V takom prípade hovoríme o prekryvnom (overlap) syndróme.

Kým PDS je charakterizovaný ťažkosťami spojenými s príjmom potravy, epigastrická bolesť a/alebo pálenie pri EPS nemusí mať spojitosť s jedením. Pacienti často neudávajú súvislosť ťažkostí s jedlom v prípade, že sa ťažkosti dostavia s dlhším časovým odstupom po dojedení.

Symptómy, ktoré podporujú diagnózu funkčnej dyspepsie sú nafukovanie, eruktácie, nauzea, pálenie záhy či zvracanie. Pálenie záhy môže byť v prípade funkčnej dyspepsie spôsobené jednak patologickým kyslým refluxom, jednak hypersenzitivitou na reflux či funkčnou pyrózou. Funkčná pyróza a syndróm dráždivého čreva bývajú často asociované s inými funkčnými ochoreniami.

Epidemiológia

Epidemiologické dáta sú čiastočne skreslené tým, že nie všetci symptomatickí pacienti vyhľadajú lekárske vyšetrenie, keďže sa nejedná o život ohrozujúce ochorenie. Je zrejmé, že dyspepsia môže byť spôsobená aj organickým ochorením, napr. peptickou vredovou chorobou či refluxnou ezofagitídou, takáto situácia ale pravdepodobne nie je taká častá. Štúdie poukázali na to, že až 70-80% pacientov s dyspepsiou má funkčnú dyspepsiou. Prevalencia dyspeptických ťažkostí je cca 20%, pričom je ešte vyššia u fajčiarov, žien, pacientov na nesteroidných antireumatikách a u pacientov infekciou *H. Pylori*. V západných krajinách sa prevalencia funkčnej dyspepsie odhaduje na 10% (podľa Rímskych IV kritérií). Vo východných krajinách sa uvádza prevalencia nižšia, cca 5-13%. Ako sme spomenuli, pacienti s funkčnou dyspepsiou majú pomerne často súčasne syndróm dráždivého čreva alebo GERD (až 44% pacientov s GERD má symptómy dyspepsie a až 37% pacientov s dyspepsiou má súčasne syndróm dráždivého čreva).

Zdá sa, že dyspepsia nie je viazaná na konkrétnu patientsku skupinu, sú ale známe určité epidemiologické trendy. Najvyššia prevalencia býva u ľudí v rozsahu 45-55 rokov, väčšina štúdií ale nepreukázala výraznejšiu prevalenciu pri tom ktorom pohlaví. Ďalším faktorom je BMI, ktoré je nezávislým prediktorom rozvoja dyspepsie počas 10 rokov. Okrem toho, vyššie BMI či obezita sú známymi etiologickými faktormi GERD, ktorý sa často vyskytuje súčasne s funkčnou dyspepsiou. Fajčenie sa nepreukázalo ako rizikový

faktor asociovaný s funkčnou dyspepsiou, u pacientov s nevyšetrovanou dyspepsiou sa ale pravidelné fajčenie ukázalo ako rizikový faktor. Možno to vysvetliť vyšším podielom organických ochorení medzi pacientmi s nevyšetrenou dyspepsiou (fajčenie je rizikový faktor peptickej vredovej choroby).

H. Pylori pravdepodobne zohráva úlohu vo vzniku dyspepsie, hoci presný mechanizmus známy nie je. *H. Pylori* spôsobuje obligátne chronickú gastritídu, ktorá môže viesť k zmenám v gastrointestinálnej motilite a senzitivite a tiež ovplyvňovať endokrinné funkcie žalúdka a produkciu gastrointestinálnych hormónov a neurotransmitterov (somatostatín, gastrín, ghrelín), ktoré majú vzťah k rozvoju dyspeptických symptómov. Odhaduje sa ale, že len u cca 5% pacientov s dyspepsiou možno túto pripísať infekcii *H. Pylori*. Podobne, len u cca 10% pacientov s dyspepsiou symptómy vymiznú po úspešnej eradikácii *H. pylori*.

Patofyziologické koncepty chápania funkčnej dyspepsie

Interakcie mozog – črevo

Aktuálny koncept chápania vzniku funkčných ochorení tráviaceho traktu hovorí o poruchách interakcie medzi črevom a mozgom. Na vzniku ťažkostí sa pritom podieľajú obe zložky – porucha spracovania signálov na úrovni mozgu aj zmeny v čreve, ako napr. dysbióza. Keďže u značnej časti pacientov spúšťa ťažkosti stres, výskum sa zameriaval na túto oblasť. Efekt stresu spočíva predovšetkým vo zvýšenej permeabilite čreva a aktivácii imunitného systému. Okrem toho sa stres môže podieľať aj na črevnej dysbióze, ktorá takisto ovplyvňuje funkciu centrálného nervového systému. Takto sa následne „uzavrel“ koncept obojstranného vzťahu v osi mozog – črevo.

V patofyziológii funkčnej dyspepsie sa teda uplatňuje abnormálne centrálné spracovanie (mozog – črevo) aj zvýšená aktivita viscerálnej senzorickej signalizácie (črevo – mozog). Obe tieto dráhy sa pritom pravdepodobne modulujú prostredníctvom psychosociálnych faktorov a stresovej odpovede osi hypotalamus – hypofýza – nadoblička. Obojstranný vzťah dobre ilustruje fakt, že depresia bez gastrointestinálnych symptómov predikuje rozvoj funkčnej dyspepsie, pričom úzkosť a depresia sa rozvíja u pacientov s funkčnou dyspepsiou bez psychologickej komorbidity po 12 rokoch sledovania.

Abnormality senzoricko-motorickej funkcie žalúdka

Funkčná dyspepsia sa často dáva do súvislosti s abnormalitami motorickej funkcie žalúdka. Jedná sa pritom hlavne o oneskorené vyprázdňovanie žalúdka, poruchu akomodácie a hypersenzitivitu na distenziu. Táto asociácia je ale pomerne neprehľadná, pretože rovnakými symptómami sa môže prejavovať spomalené aj zrýchlené vyprázdňovanie žalúdka, či porucha akomodácie. Telo totiž disponuje len obmedzenými možnosťami z hľadiska genézy gastrointestinálnych symptómov. V tejto súvislosti je potrebné hlavne v diferenciálnej diagnostických úvahách odlíšiť funkčnú dyspepsiou od gastroparézy. Z hľadiska symptómov je pri gastroparéze častejšia nauzea a zvracanie. Pri funkčnej dyspepsii sa zvracanie vyskytuje pomerne zriedkavo.

Posledné štúdie konzistentne poukazujú na duodenum ako kľúčový mediátor vo vzniku dyspeptických symptómov. Dysfunkcia motility žalúdka (či už spomalená evakuácia, zrýchlená evakuácia, či porucha akomodácie) je pravdepodobne až dôsledkom porušenej duodeno –gastrickej spätoväzobnej regulácie. V súvislosti s duodenum ako mediátorom vzniku funkčnej dyspepsie sa spomína predovšetkým tzv. *low – grade* zápal duodenálnej sliznice so zvýšeným počtom T-lymfocytov ako markerov tohoto zápalu. Prítomnosť týchto lymfocytov koreluje aj s oneskoreným vyprázdňovaním žalúdka aj s intenzitou dyspeptických symptómov. V *low – grade* duodenálnom zápale zohrávajú úlohu aj eozinofily a mastocyty. Zatiaľ nie je zrejmy presný mechanizmus, ktorým duodenálny *low – grade* zápal indukuje zvýšenú dráždivosť neurónov. Usudzuje sa, že situácia môže byť analogická ako pri IBS, kde zohrávajú úlohu histamín a proteázy. Porucha funkcie žalúdka je teda pravdepodobne až sekundárny, nie primárny problém pri funkčnej dyspepsii.

Koncept duodenálnym zápalom indukovanej dysmotility žalúdka vysvetľuje prečo je u pacientov s funkčnou dyspepsiou vyššia miera refluxnej symptomatológie. Narušená spätoväzobná reflexná signalizácia medzi duodenum a žalúdkom môže viesť k poruche akomodácie žalúdka, čím dochádza k zvýšeniu počtu tranzientných relaxácií dolného pažerákového zvierača (TLESR). Tá následne vedie ku gastroezofágovému refluxu so sprievodnými symptómami ako pálenie záhy či kyslá regurgitácia.

Defekty duodenálnej bariéry a aktivácia imunitného systému

Duodenum reguluje pasáž chýmu zo žalúdka do tenkého čreva, kde dochádza k absorpcii nutrientov. V normálnej funkcii duodena sa uplatňujú autokrinné aj parakrinné mechanizmy, ktoré zohrávajú úlohu v ochrane sliznice proti žalúdočnej kyseline aj v koordinácii procesu trávenia so sekréciou žlče a pankreatickej šťavy. Aktivácia duodeno – gastrických spätnoväzobných mechanizmov chemickými a mechanickými faktormi ovplyvňuje vyprázdňovanie žalúdka. Dôležitú úlohu tu zohrávajú črevné a pankreatické hormóny, ktoré sú zodpovedné za signalizáciu do mozgu. Keďže črevo je najpermeabilnejšou časťou tráviaceho traktu s najväčšími intercelulárnymi „pórmí“, dochádza k veľmi tesnej interakcii medzi lúmenom a bunkami (oveľa tesnejšej než napr. v hrubom čreve). V prípade funkčnej dyspepsie je črevná permeabilita v duodene ešte vyššia s výraznejším paracelulárnym tokom molekúl. S touto *hyperpermeabilitou* duodena súvisí nižšia expresia adhezívnych proteínov (napr. ZO-1, occludin, E-cadherin, β -catenin). Neprekvapí, že čím vyššia je intenzita *low-grade* zápalu (vrátane eozinofilov, mastocytov), tým nižšia expresia adhezívnych molekúl a vyššia permeabilita duodena.

Je zaujímavé, že prítomnosť eozinofilov a mastocytov v blízkosti neurónov vedie až k ich štrukturálnym zmenám a potenciálne k periférnej hypersenzitivite týchto neurónov.

Súhrnne možno povedať, že strata slizničnej integrity sa považuje za primárny inzult, následkom ktorého dochádza k aktivácii imunitného systému. V dôsledku aktivácie imunitného systému dochádza k náboru a degranulácii eozinofilov a následnému rozvoju viscerálnej hypersenzitivity a k porušenej motorickej funkcii. Preto spúšťač v lumene čreva (strava, mikrobiota či secernované endogénne mediátory) môže spôsobiť slizničné zmeny u pacientov s funkčnou dyspepsiou (Obrázok 54).

Duodenálna kyselina, žlč a dysbióza.

Hoci priama príčina defektnej bariérovej funkcie duodena nie je známa, pravdepodobnou príčinou je duodenálna kyselina, žlč, stres, strava a zložky mikrobioty. Hoci je u pacientov s funkčnou dyspepsiou produkcia žalúdočnej kyseliny normálna, je zvýšená expozícia kyseline v duodene pri nedostatočnom duodenálnom klírense. To následne vedie k zvýšenej permeabilite duodena a aktivácii mastocytov. Význam jednotlivých zložiek stravy nie je jasný, hoci pri funkčnej dyspepsii býva hypersenzitivita duodena na lipidy. Význam gluténu je menej zrejmý, ale funkčná dyspepsia sa môže

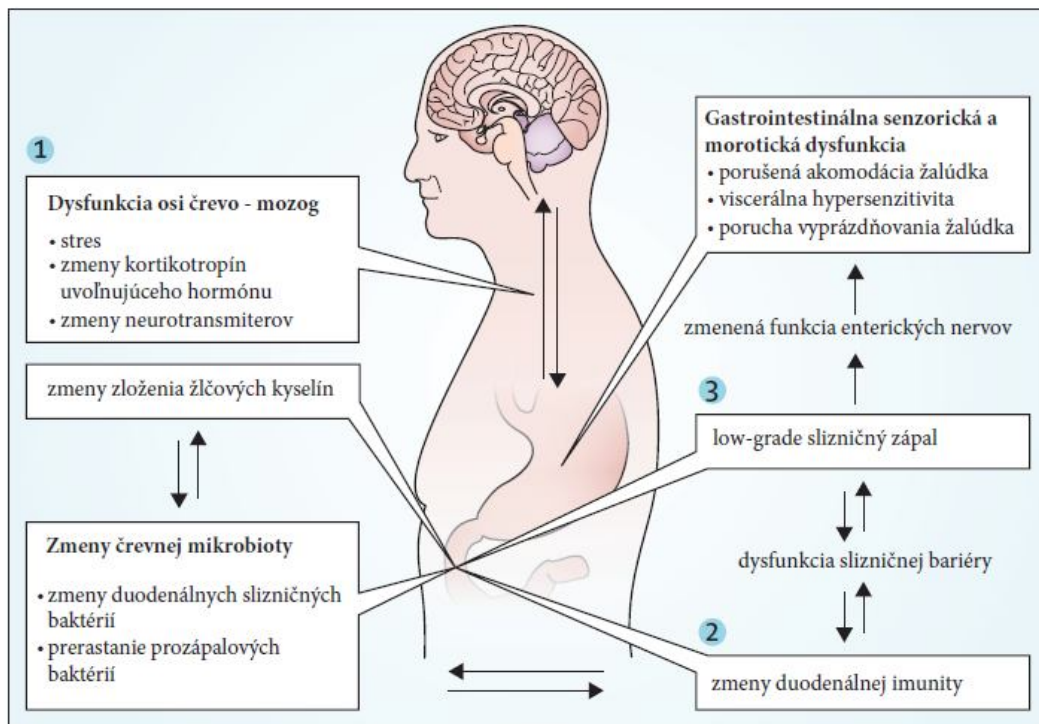
prekrývať s neceliakálnou gluténovou senzitivitou, pri ktorej duodenálne eozinofily môžu spôsobovať dysfunkciu senzorickej a motorickej funkcie žalúdka.

Uvoľňovanie solí žľčových kyselín do duodena sa dávalo do súvislosti so zhoršovaním dyspeptických symptómov, a to zvlášť po jedle. Soli žľčových kyselín a baktérie majú špecifický vzájomný vzťah pretože niektoré soli žľčových kyselín majú antimikrobiálne vlastnosti (proti niektorým konkrétnym baktériám), pričom baktérie samotné sú zodpovedné za transformáciu solí žľčových kyselín (najmä v hrubom čreve), s následnou reabsorpciou a rekonjugáciou primárnych a sekundárnych solí žľčových kyselín opätovne do duodena. Relatívny nadbytok primárnych solí žľčových kyselín oproti sekundárnym ovplyvňuje bariérovú funkciu čreva.

Aktivácia imunitného systému v patogenéze funkčnej dyspepsie je zjavná v prípade postinfekčnej funkčnej dyspepsie, s perzistujúcimi zmenami buniek imunitného systému v duodene. Naznačuje to neschopnosť imunitného systému sa „spamätať“ zo spúšťajúceho infekčného etiologického faktora. Napriek tomu, že nie je dostatok dát, ktoré sa zaoberajú štúdiom mikrobioty tenkého čreva, kombinácia žalúdočnej kyseliny, žlče, tráviacich enzýmov a zrýchlenej pasáže duodenom sa môže podieľať na vzniku prostredia s nižšou denzitou črevných baktérií.

Diétne faktory

Väčšina pacientov s funkčnou dyspepsiou udáva, že symptómy sú indukované jedlom. Napriek tomu nie je úloha stravy v jej vzniku jednoznačná. Špecifické zložky normálnej stravy sa ale môžu podieľať na častejších symptómoch dyspepsie. V tzv. „západnej“ diéte zvyšujú jedlá s vysokým obsahom tuku mieru dyspeptických symptómov (včasná sýtosť, nafukovanie), a to najmä s diétou bohatou na sacharidy. Rovnako kapsaicín, zložka pikantných jedál môže prostredníctvom TRPV1 receptorov, ktoré sú distribuované v celom tráviacom trakte, indukovať vnemy tepla, tlaku, kŕčov či bolesti, a to zvlášť u pacientov s funkčnou dyspepsiou. Podporuje to koncepciu hypersenzitivity v patogenéze funkčnej dyspepsie.



Obrázok 55 Navrhovaný patofyziologický model vzniku funkčnej dyspepsie
(upravené podľa Camilleri, M. et al. Gastroparesis. Nat Rev Dis Primers 4, 41, (2018))

Diagnostika

Rímske kritériá pre diagnostiku funkčnej dyspepsie hovoria, že symptómy boli prítomné posledné 3 mesiace, so začiatkom aspoň 6 mesiacov pred diagnózou. Uvádzame zjednodušené kritériá, ich detailné znenie je v úvodnej časti učebných textov.

Funkčná dyspepsia

- nepríjemná bolesť v epigastriu
- nepríjemné epigastrické pálenie
- nepríjemná postprandiálna plnosť
- nepríjemná včasná sýtosť
- nie je prítomné štrukturálne ochorenie (vylúčené hornou endoskopiou), ktoré by vysvetľovalo ťažkosti

Syndróm epigastrickej bolesti (jedno alebo oboje, a to aspoň 1 deň v týždni)

- nepríjemná bolesť v epigastriu (ovplyvňuje bežné denné aktivity)
- nepríjemné epigastrické pálenie (ovplyvňuje bežné denné aktivity)

Syndróm postprandiálnych ťažkostí (jedno alebo oboje, a to aspoň 3 dni v týždni)

- nepríjemná postprandiálna plnosť (ovplyvňuje bežné denné aktivity)
- nepríjemná včasná sýtosť (ovplyvňuje bežné denné aktivity)

Podporné rysy

- epigastrickú bolesť/pálenie môže spúšťať príjem stravy, rovnako ale strava môže zmeniť ťažkosti, bolesti môžu byť aj nalačno
- postprandiálna plnosť/včasnú sýtosť môže byť sprevádzaná epigastrickou bolesťou
- bolesť nespĺňa kritériá biliárnej bolesti
- môže byť postprandiálne epigastrické nafukovanie, odgrgávanie a nauzea
- pálenie záhy nie je symptóm dyspepsie, ale môže byť prítomné
- perzistujúce vracanie nie je symptóm dyspepsie
- zmiernenie ťažkostí po vyprázdnení stolice sa nepovažuje za súčasť dyspepsie, svedčí skôr pre IBS, ktoré sa často vyskytuje súčasne s funkčnou dyspepsiou

Klinické zhodnotenie

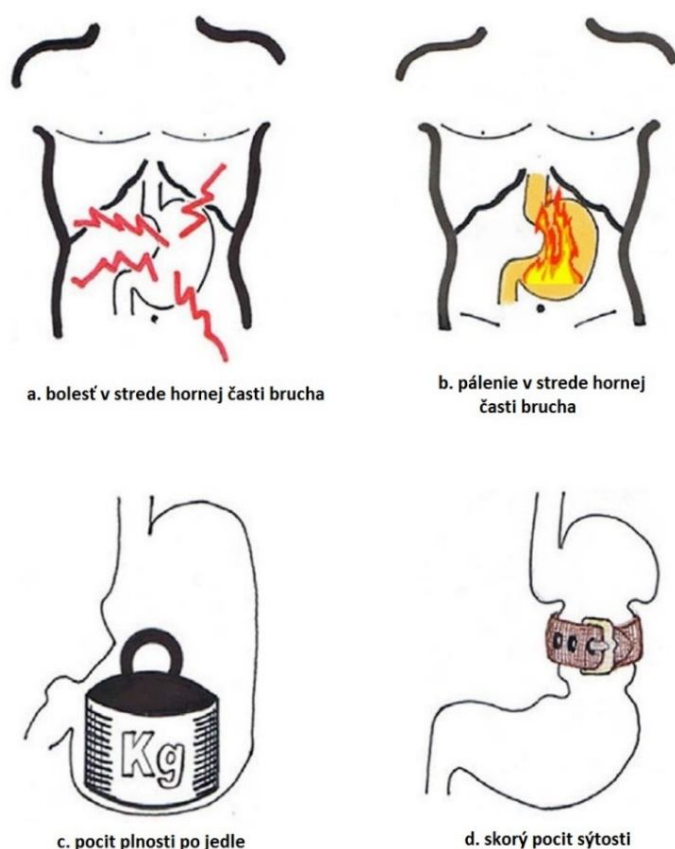
Diagnóza sa zakladá na definícii klinických symptómov, ktoré sú formulované v Rímskych IV kritériách. Anamnestické zhodnotenie a vyšetrenie by malo byť zamerané na výskyt alarmujúcich symptómov. Pacienti so závažnými prejavmi funkčnej dyspepsie, zvlášť tí referovaní do terciárnych centier, môžu mať signifikantný *hmotnostný úbytok*, čomu je potrebné venovať zvláštnu pozornosť.

Fyzikálne vyšetrenie okrem *palpačnej citlivosti v epigastriu* spravidla neprinesie zásadnú diagnostickú informáciu. Hmatná abdominálna masa následne spúšťa ďalší diagnostický proces. V klinickej praxi sa uplatňuje EGD skopické vyšetrenie na vylúčenie organického ochorenia, a to zvlášť v prítomnosti alarmujúcich symptómov. Diagnostický prínos sonografie je menej zrejmý, prínosný sa zdá byť v prípade, že pacienti trpia biliárnou symptomatológiou. U viac ako 70% pacientov s dyspepsiou (organickou či funkčnou) je endoskopický nález v hornom GI trakte negatívny. V tomto prípade je vhodné doplniť USG, zvlášť u pacientov s úbytkom hmotnosti, za účelom vylúčenia karcinómu, cholelitiázy či chronickej pankreatitídy.

Pacienti s funkčnou dyspepsiou sa často sťažujú na *nadmerné množstvo plynu* v tráviacom trakte, ktoré sa môže prejaviť eruktáciami, nafukovaním, distenziou či flatulenciou. Nie je zrejmé, či tieto symptómy poukazujú na funkčnú dyspepsiu, alebo

skôr reflektujú prekrývanie ťažkostí s IBS. Nafukovanie v hornej časti brucha je ale dôležitým symptómom funkčnej dyspepsie. Flatulencia sa považuje skôr za symptóm dolného GITu.

Epigastrická plnosť sa pacientmi často nesprávne interpretuje ako excesívne množstvo plynu v žalúdku. S cieľom ho uvoľniť pacienti prehltávajú vzduch, čím sa akumuluje v hypofaryngu a/alebo v žalúdku a následne *odgrgáva s pocitom úľavy*, čo posilňuje presvedčenie pacientov. Vzťah medzi odgrgávaním a epigastrickou plnosťou podporuje aj fakt, že odgrgávanie sa u pacientov s funkčnou dyspepsiou a interpretuje ako hypersenzitivita na distenziu žalúdku. Eruktácie asociované s funkčnou dyspepsiou sa zväčša zmiernia po vysvetlení patofyziologického podkladu vzniku symptómov. S cieľom uľahčiť a spresniť interpretáciu symptómov u pacientov s funkčnou dyspepsiou sa navrhli piktogramy, ktoré vizuálne znázorňujú jednotlivé ťažkosti pri funkčnej dyspepsii.



Obrázok 56 Piktogramy znázorňujúce jednotlivé ťažkosti pri funkčnej dyspepsii

Napriek tomu, že pacienti s funkčnou dyspepsiou sa často sťažujú na *nafukovanie*, štúdie s CT/MRI nepotvrdili vzťah medzi mierou symptómov a excesívnym množstvom brušného plynu. Objem a distribúcia plynu v črevách je u pacientov spravidla v rámci normy. Pocit nafukovania je skôr dôsledkom zlej tolerancie normálneho obsahu čriev. Podobne, pacienti s funkčnou dyspepsiou udávajú viditeľnú *distenziu* brucha po jedlách a pripisujú to produkcii plynu v súvislosti s konkrétnymi potravinami. Viditeľná distenzia sa často spája s pocitom nafukovania. Pacienti s postprandiálnou distenziou majú skutočne zvýšený obvod brucha v porovnaní, ale množstvo gastrointestinálneho plynu je normálne. Táto abnormálna distenzia je dôsledkom paradoxnej kontrakcie bránice, spojenej s relaxáciou prednej brušnej steny. Brušná stena sa aktívne adaptuje na zmeny brušného obsahu a objemu, a to zmenami svalového tonusu. U zdravých je zvýšenie obsahu v brušnej dutine sprevádzané relaxáciou a zdvíhaním bránice, kontrakciou medzirebrových svalov a len minimálnou protrúziou brušnej steny. U pacientov s funkčnou dyspepsiou dochádza k paradoxnej odpovedi bránice a brušnej steny. Abdominálna distenzia vyvolaná ingesciou jedla sa môže zlepšiť naučením sa behaviorálnych techník, napr. tým, že sa pacienti naučia ovládať aktivitu abdominálnych a hrudných svalov a napraviť posturálny tonus týchto svalov.

Abdominálna distenzia je teda somatickou manifestáciou funkčných gastrointestinálnych ochorení. Percepcia symptómov z tráviaceho traktu spustí somatickú odpoveď s abnormálnym posturálnym tonusom abdominotorakálnych svalov, čo vedie k distenzii. Hoci distenzia sa vo všeobecnosti považuje za symptóm IBS a nie funkčnej dyspepsie, ukazuje sa, že ide o dôležitý symptóm aj u pacientov s FD.

Laboratórne testy

V prípade, že sa vylúči organické ochorenie (zvlášť v prítomnosti alarmujúcich symptómov), ďalšie testovanie na dyspepsiou má malý diagnostický prínos. Odporúča sa testovať na *H. pylori* dychovým testom alebo detekciou antigénu v stolici. Podskupina pacientov s funkčnou dyspepsiou, ktorí majú *H. pylori* sa ale progresívne znižuje tým, čo súvisí s klesajúcou prevalenciou *H. pylori* v populácii. Navyše, len malá časť pacientov odpovie na eradikačnú liečbu pretrvávajúcim zlepšením stavu.

Keďže oneskorené vyprázdňovanie žalúdka sa považuje za jeden z mechanizmov funkčnej dyspepsie, niektorí experti odporúčajú v diferenciálnej diagnostike

algoritme aj zhodnotenie tohto parametra. Korelácia medzi vyprázdňovaním žalúdka a dyspeptickými ťažkosťami ale nie je jasná a liečba spomaleného vyprázdňovania prokinetikami len málo koreluje so symptomatickým zlepšením.

Liečba

*Diétne opatrenia a eradikácia *H. pylori**

Diétne opatrenia a eradikácia *H. pylori* sú štandardným odporúčením u všetkých pacientov s dyspepsiou. Pri iniciácii farmakoterapie sa odporúča terapiu prispôbiť dominujúcemu klinickému symptómu podľa Rímskych kritérií.

Eradikácia *H. pylori* sa odporúča u všetkých pacientov s dyspepsiou, ktorí sú infikovaní, keďže po eradikačnej liečbe je predpoklad zlepšenia symptómov a súčasne sa znižuje riziko vzniku peptických ulcerácií či nádoru žalúdka. Po eradikačnej liečbe dochádza k úprave symptómov po 6-12 mesiacoch a je evidentnejšia u pacientov s EPS než PDS. Podľa *Kyoto konsenzu* sa dyspepsia, pri ktorej pretrváva symptomatický benefit po eradikačnej liečbe viac ako 6-12 mesiacov označuje ako *H. pylori* asociovaná dyspepsia a nie funkčná dyspepsia.

Množstvo pacientov udáva včasnú sýtosť, a to zvlášť v prípade príjmu stravy s vyšším obsahom tuku. Pacienti s funkčnou dyspepsiou majú tendenciu konzumovať malé jedlá a majú nižší príjem energie a tuku. Vo všeobecnosti symptómy asociované s jedlom, plnosť a nafukovanie korelujú s príjmom tukov a energie. Jedenie nižších dávok a častejšie je asociované s menšou mierou postprandiálnej plnosti a včasnej sýtosti. Rozdiely v načasovaní začiatku symptómov po príjme stravy môžu súvisieť s distenziou žalúdka (a teda včasnejšie) alebo s niektorými špecifickými zložkami stravy (a teda neskôr, keďže je potrebné vyprázdňovanie žalúdka, trávenie a expozícia stravy duodenu). V prípade lipidov sa ale symptómy objavujú krátko po ich príjme.

Supresia tvorby žalúdočnej kyseliny

Hoci je u pacientov s funkčnou dyspepsiou obvykle normálna sekrécia žalúdočnej kyseliny, antacída sa považujú za lieky prvej voľby. Používajú sa najmä inhibítory protónovej pumpy, ktoré sú efektívnejšie ako H_2 antagonisty. Vzhľadom na to, že u funkčnej dyspepsie je narušený duodenálny klírens žalúdočnej kyseliny a duodenálna hypersenzitivita na infundovanú kyselinu, liečba potláčajúca jej tvorbu je logickým

kokom. Na použitie antacid ako sukralfát, bizmut na zlepšenie symptómov nie je dostatok dôkazov.

Z liečby PPI výraznejšie profitujú pacienti so syndrómom epigastrickej bolesti, než pacienti s postprandiálnymi ťažkosťami. Keďže veľká časť pacientov má súčasne epigastrickú bolesť aj postprandiálne ťažkosti, možno PPI používať v oboch skupinách. Odpoveď na liečbu je vysoká (do 45 %), a to najmä u pacientov so súčasným pálením záhy. Vo všeobecnosti postačuje dávkovanie 1x denne, ráno. Pacienti, ktorí neodpovedajú na túto dávku nemávajú prospech z ďalšej eskalácie liečby (na 2x denne). Po iníciaľnom zlepšení či rezolúcii ťažkostí je vhodné dávku PPI redukovať a postupne vysadiť. V prípade recidívy ťažkostí sa môžu PPI znovu nasadiť. Vzhľadom na výrazné kolísanie intenzity ťažkostí v čase nie je chronické užívanie PPI u pacientov s funkčnou dyspepsiou účelné.

Prokinetiká

Niektorí pacienti s funkčnou dyspepsiou majú abnormálnu žalúdočnú motilitu či akomodáciu fundu žalúdka. Z toho vyplýva potenciálny prospech z užívania liekov potencujúcich motilitu či akomodáciu žalúdka. Ako liečba prvej línie sa odporúčajú v prípade PDS.

U nás sa z prokinetík používa hlavne itoprid. Zaužívané dávkovanie je 50 mg trikrát denne. Štúdie hodnotiace efektivitu itopridu na symptomatické zlepšenie u pacientov s funkčnou dyspepsiou sú ale málo početné a nekonzistentné, s rizikom skreslenia (bias). Použitie prokinetík s centrálnym účinkom (metoklopramid či domperidon) je u nás časovo obmedzené v dôsledku obáv zo závažných nežiaducich účinkov (bližšie pozri kapitolu Gastroparéza).

Porušená akomodácia žalúdka sa môže zlepšiť nasadením 5-HT agonistov. Niektoré štúdie potvrdili symptomatický benefit 5-HT agonistu buspironu, zvlášť na zmiernenie nafukovania a včasnej sýtosti, bez centrálného účinku na úzkosť.

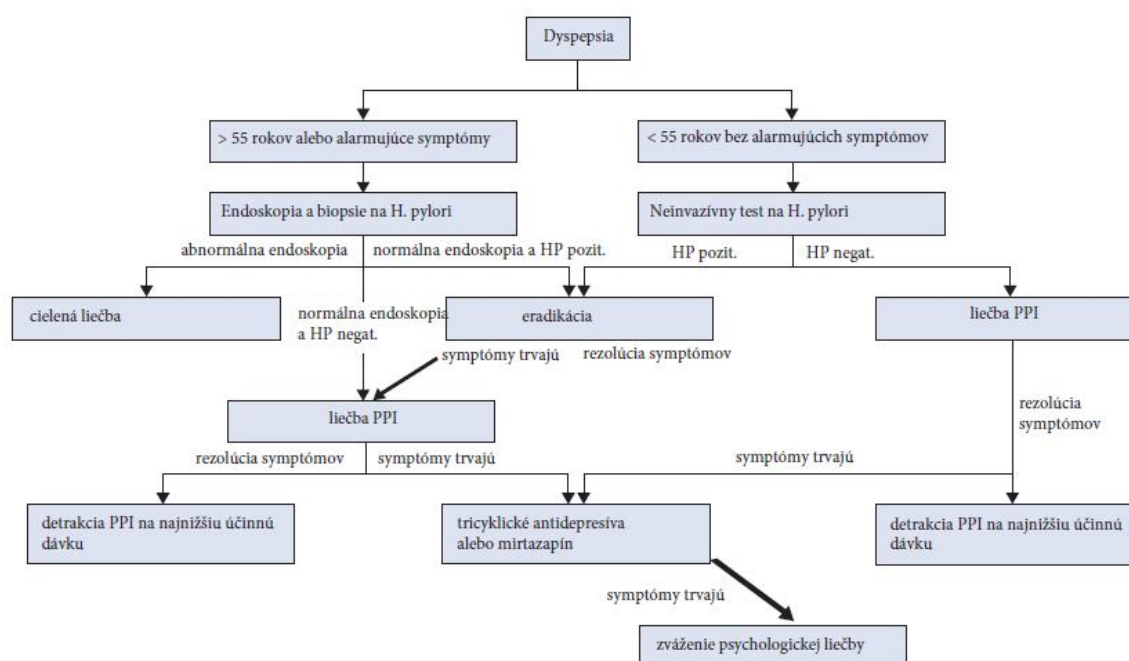
Centrálna neuromodulácia

Účasť osi črevo – mozog v patofyziológii funkčnej dyspepsie a abnormálne centrálné spracovanie bolesti pri funkčných ochoreniach odôvodňuje používanie centrálnych

neuromodulátorov, vrátane nízkych dávok antidepresív. Tieto sa používali v minulosti aj pre ich periférne neuromodulačné účinky.

Z tricyklických antidepresív (TCA) sa používajú imipramín a amitriptylín. Tieto sú efektívnejšie ako placebo, ale nežiaduce účinky sú časté. TCA sú pravdepodobne najefektívnejšie pri EPS. Majú ale efekt aj na motilitu (zlepšujú akomodáciu žalúdka), preto môžu mať efekt aj v prípade PDS. Imipramín podľa randomizovanej kontrolovanej štúdie zlepšuje epigastrickú bolesť, nafukovanie, postprandiálnu plnosť, včasnú sýtosť aj mieru vracania v porovnaní s placebom. Antidepresívum mirtazapín, užívané v nízkych dávkach na noc je efektívne v liečbe včasnej sýtosti a nauzey u pacientov s funkčnou dyspepsiou a úbytkom hmotnosti, ktorí nemajú klinicky relevantnú depresiu či úzkosť.

Metaanalýza 13 štúdií nepreukázala benefit selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) či inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu (SNRI). Schematický pohľad na liečbu funkčnej dyspepsie ponúka obrázok 55.



Obrázok 57 Algoritmus pre liečbu dyspepsie
(upravené podľa Ford, A. C. et al. Functional dyspepsia. Lancet 39, 2020)

Iné možnosti liečby

Napriek značnému záujmu o mikrobiotu v kontexte syndrómu dráždivého čreva, pri funkčnej dyspepsii existuje len jedna randomizovaná kontrolovaná štúdia pre použitie antibiotík. Použitie rifaximínu preukázalo výrazné zmiernenie celkových dyspeptických symptómov a postprandiálnej plnosti.

Na rozdiel od IBS je nízka miera dôkazov pre úlohu psychosociálnej terapie. Kognitívne – behaviorálna liečba podľa metaanalýzy 4 štúdií zmierňuje perzistujúce symptómy.

V jednotlivých štúdiách sa preukázal aj efekt L-mentolu, rastlinného preparátu *rikkunshito* so zlepšením epigastrickej bolesti aj postprandiálnych ťažkostí.

Súhrn a klinické odporúčania

1. Pri zvažovaní funkčnej dyspepsie je potrebné ustanoviť *pozitívnu* diagnózu, a to s použitím platných Rímskych IV kritérií.
2. Diagnóza funkčnej dyspepsie nie je diagnózou, ku ktorej dospejeme vylúčením iných možných príčin.
3. Pri dyspeptických ťažkostiach je nutné identifikovať alarmujúce symptómy, ktorých prítomnosť vyžaduje diagnostické úsilie. Pravdepodobnosť nálezu závažnej diagnózy u mladého pacienta bez dyspeptických symptómov je nízka.
4. Patofyziológia je komplexná a zahŕňa poruchu interakcie mozog – črevo, abnormality senzoricko-motorickej funkcie žalúdka, defekty duodenálnej bariéry s aktiváciou imunitného systému, vplyv žalúdočnej kyseliny v duodene, vplyv žlče a dysbiózu
5. Primárnym inzultom pri vzniku funkčnej dyspepsie je strata slizničnej integrity v duodene. Dôsledkom je aktivácia imunitného systému, rozvoj viscerálnej hypersenzitivity a porucha motorickej funkcie duodena a až následne v dôsledku narušenej spätnoväzobnej regulácie aj žalúdka.
6. Eradikácia *H. pylori* u pacientov s dyspepsiou vedie k dlhodobej remisii ťažkostí len u menšej časti pacientov.
7. Je potrebné dôsledne rozlišovať EPS a PDS, pretože ich manažment sa čiastočne odlišuje. Podporujúcim symptómom funkčnej dyspepsie je nafukovanie a distenzia, ktorej mechanizmus vzniku je odlišný od IBS.
8. Terapiu funkčnej dyspepsie začíname PPI, ktoré sú efektívnejšie pri EPS alebo itopridom, ktorý je efektívnejší pri PDS. PPI a prokinetiká môžeme kombinovať.
9. Pri užívaní PPI sa usilujeme o najnižšiu možnú dávku, v asymptomatických obdobiach je možné (a vhodné) ich úplné vysadenie
10. V prípade neúspešnej liečby PPI a prokinetikami je liečbou druhej voľby neuromodulácia. V prípade EPS je účinný imipramín či amitriptylín. V prípade PDS u pacientov s váhovým úbytkom a bez depresie mirtazapín.
11. Len malá časť pacientov s funkčnou dyspepsiou má gastroparézu

Bibliografia

- 1 Aziz, I. *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **3**, 252-262, doi:10.1016/S2468-1253(18)30003-7 (2018).
- 2 Beeckmans, D. *et al.* Altered duodenal bile salt concentration and receptor expression in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* **6**, 1347-1355, doi:10.1177/2050640618799120 (2018).
- 3 Camilleri, M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* **68**, 1516-1526, doi:10.1136/gutjnl-2019-318427 (2019).
- 4 Drossman, D. A. & Hasler, W. L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* **150**, 1257-1261, doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035 (2016).
- 5 Enck, P. *et al.* Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers* **3**, 17081, doi:10.1038/nrdp.2017.81 (2017).
- 6 Ford, A. C. *et al.* Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* **66**, 411-420, doi:10.1136/gutjnl-2015-310721 (2017).
- 7 Ford, A. C., Mahadeva, S., Carbone, M. F., Lacy, B. E. & Talley, N. J. Functional dyspepsia. *Lancet* **396**, 1689-1702, doi:10.1016/S0140-6736(20)30469-4 (2020).
- 8 Ford, A. C., Marwaha, A., Lim, A. & Moayyedi, P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **8**, 830-837, 837 e831-832, doi:10.1016/j.cgh.2010.05.031 (2010).
- 9 Gargala, G. *et al.* Duodenal intraepithelial T lymphocytes in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* **13**, 2333-2338, doi:10.3748/wjg.v13.i16.2333 (2007).
- 10 Jones, M. P. *et al.* Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* **15**, 1014-1020 e1014, doi:10.1016/j.cgh.2016.12.032 (2017).
- 11 Koloski, N. A., Jones, M. & Talley, N. J. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* **44**, 592-600, doi:10.1111/apt.13738 (2016).
- 12 Lacy, B. E. *et al.* Effects of Antidepressants on Gastric Function in Patients with Functional Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* **113**, 216-224, doi:10.1038/ajg.2017.458 (2018).
- 13 Liebrechts, T. *et al.* Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* **106**, 1089-1098, doi:10.1038/ajg.2010.512 (2011).
- 14 Masuy, I., Van Oudenhove, L. & Tack, J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* **49**, 1134-1172, doi:10.1111/apt.15191 (2019).
- 15 Moayyedi, P. *et al.* ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* **112**, 988-1013, doi:10.1038/ajg.2017.154 (2017).
- 16 Paroni Sterbini, F. *et al.* Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastric Mucosa-Associated Microbiota in Dyspeptic Patients. *Appl Environ Microbiol* **82**, 6633-6644, doi:10.1128/AEM.01437-16 (2016).
- 17 Pauwels, A., Altan, E. & Tack, J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* **26**, 581-588, doi:10.1111/nmo.12305 (2014).
- 18 Pinto-Sanchez, M. I., Yuan, Y., Bercik, P. & Moayyedi, P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD011194, doi:10.1002/14651858.CD011194.pub2 (2017).
- 19 Pittayanon, R. *et al.* Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol* **114**, 233-243, doi:10.1038/s41395-018-0258-6 (2019).
- 20 Potter, M. D. E., Wood, N. K., Walker, M. M., Jones, M. P. & Talley, N. J. Proton pump inhibitors and suppression of duodenal eosinophilia in functional dyspepsia. *Gut* **68**, 1339-1340, doi:10.1136/gutjnl-2018-316878 (2019).
- 21 Ronkainen, J. *et al.* Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* **50**, 24-32, doi:10.1111/apt.15308 (2019).
- 22 Savarino, E. *et al.* Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* **58**, 1185-1191, doi:10.1136/gut.2008.175810 (2009).

- 23 Simren, M. *et al.* Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* **62**, 159-176, doi:10.1136/gutjnl-2012-302167 (2013).
- 24 Tack, J. & Drossman, D. A. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil* **29**, doi:10.1111/nmo.13053 (2017).
- 25 Tack, J. *et al.* Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* **14**, 385-392 e384, doi:10.1016/j.cgh.2015.09.043 (2016).
- 26 Talley, N. J. & Ford, A. C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* **373**, 1853-1863, doi:10.1056/NEJMra1501505 (2015).
- 27 Talley, N. J. *et al.* Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology* **149**, 340-349 e342, doi:10.1053/j.gastro.2015.04.020 (2015).
- 28 Tan, V. P. *et al.* Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* **45**, 767-776, doi:10.1111/apt.13945 (2017).
- 29 Van Den Houte, K., Carbone, F. & Tack, J. Postprandial distress syndrome: stratification and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **13**, 37-46, doi:10.1080/17474124.2019.1543586 (2019).
- 30 Van Oudenhove, L. & Aziz, Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **10**, 158-167, doi:10.1038/nrgastro.2013.10 (2013).
- 31 Vanheel, H. *et al.* Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep* **8**, 5383, doi:10.1038/s41598-018-23620-y (2018).
- 32 Vanheel, H. & Farre, R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **10**, 142-149, doi:10.1038/nrgastro.2012.255 (2013).
- 33 Vanuytsel, T. *et al.* Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* **63**, 1293-1299, doi:10.1136/gutjnl-2013-305690 (2014).
- 34 Vijayvargiya, P. *et al.* Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut* **68**, 804-813, doi:10.1136/gutjnl-2018-316405 (2019).
- 35 Walker, M. M. & Talley, N. J. The Role of Duodenal Inflammation in Functional Dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* **51**, 12-18, doi:10.1097/MCG.0000000000000740 (2017).
- 36 Wallon, C. *et al.* Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut* **57**, 50-58, doi:10.1136/gut.2006.117549 (2008).
- 37 Wauters, L., Talley, N. J., Walker, M. M., Tack, J. & Vanuytsel, T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut* **69**, 591-600, doi:10.1136/gutjnl-2019-318536 (2020).

Poruchy s odgrgávaním

Fyziologický úvod

Belching (odgrgávanie) je fyziologickou súčasťou trávenia. Jeho význam spočíva v dekompresii hornej časti tráviaceho traktu, pretože umožňuje ventilovanie vzduchu nahromadeného v žalúdku. Ide o reflexný dej, pri ktorom nahromadený vzduch stimuluje mechanoreceptory v oblasti fundu žalúdka, čo vedie k tranzientnej relaxácii dolného pažerákového zvierača (transient lower esophageal sphincter relaxation - TLESR). Pri poklese tlaku v oblasti dolného pažerákového zvierača (lower esophageal sphincter - LES) sa vzduch dostáva do pažeráka, kde rýchlou distenziou stien spustí reflexne sprostredkované relaxáciu horného pažerákového zvierača (upper esophageal sphincter - UES), po ktorej sa vzduch uvoľní do prostredia. Poznamenávame, že TLESR sa považuje za jeden z kľúčových faktorov, pri ktorom dochádza k vzniku gastroezofágového refluxu.

Supragastrická eruktácia (supragastric belching - SGB)

Pacienti s repetitívnym, obťažujúcim odgrgávaním často vykazujú špecifický vzorec odgrgávania, zvaný aj supragastrická eruktácia. Excesívna supragastrická eruktácia je patologická. Nadmerná supragastrická eruktácia je funkčná porucha, ktorú Rímske kritériá definujú ako pretrvávajúcu, nadmernú a opakujúcu sa eruktáciu z pažeráka. Pacienta pritom obťažuje v bežných činnostiach. Prevalencia je v terciárnom centre asi 3,4%, pričom je predpoklad nárastu prevalence v súvislosti s rozširujúcim sa povedomím o tomto stave.

Patofyziológia

Monitorovanie pažerákovej impedancie prinieslo možnosť dynamického sledovania pohybu tekutého a plynného bolusu v pažeráku, vrátane smeru jeho pohybu. Z patofyziologického hľadiska umožnilo rozlišovať odlíšiť dva typy eruktácií, a to supragastrickú a gastrickú. Pri supragastrickej eruktácii sa vzduch dostáva do pažeráka a súčasne sa veľmi rýchlo pažerák opúšťa bez toho, aby sa dostal do žalúdka. Naproti tomu gastrická eruktácia zahŕňa reflexný dej s ventilovaním gastrického vzduchu prostredníctvom TLESR ako bol popísaný v úvode kapitoly.

Identifikovali sa dva mechanizmy vzniku SGB. Prvým mechanizmom je tzv. „nasávanie“ (air suction). Dochádza pri ňom k aborálnemu pohybu bránice, čo vedie k vzniku negatívneho intratorakálneho tlaku, podobne ako pri hlbokom inspiriu. V dôsledku toho dochádza k nasávaniu vzduchu do žalúdka. Druhým mechanizmom je tzv. „injekcia vzduchu“ (air injection) a je daná aktívnou kontrakciou svalstva faryngu s následným vzrastom faryngeálneho tlaku, ktorý iniciuje vtok vzduchu do pažeráka. Oba procesy vedú k nárastu pažerákového tlaku a následnej orálnej expulzii, ktorá sa prejaví hlasným odgrgnutím. Supragastrická a gastrická eruktácia sa líši v chovaní UES. Pri SGB sa UES otvára na začiatku, ešte pred vtokom vzduchu do pažeráka. Naproti tomu, pri gastrickej eruktácii je relaxácia UES neskorá, a je reflexnou odpoveďou na distenziu stien distálneho pažeráka vzduchom (ako popísané v sekcii fyziologický úvod).

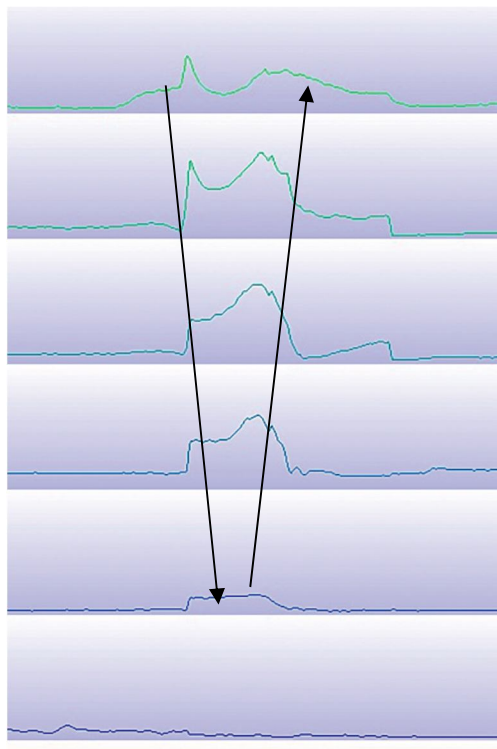
Otázka, prečo u pacientov dochádza ku nasávaniu alebo injektovaniu vzduchu do pažeráka nie je precízne a jednoznačne zodpovedaná. Je zrejmé, že organické ochorenie nebýva obvyklou príčinou SGB. Predpokladá sa príčina psychogénna, pričom k nasávaniu alebo injektovaniu vzduchu do pažeráka dochádza ako ku kompenzačnému mechanizmu na uvoľnenie nešpecifickej retrosternálnej či intraabdominálnej senzácie. Postupne sa stáva zakoreneným chovaním (behaviorálna porucha). Tento koncept podporuje aj to, že SGB spravidla prestáva v spánku, pri rozrušení, či počas rozprávania. SGB sa spája so významným poklesom kvality života s impaktom na sociálny život.

Klinické zhodnotenie a diagnostika

Pacienti, ktorí mávajú salvy excesívnych eruktácií počas vyšetrovania či anamnestického zhodnocovania majú s vysokou pravdepodobnosťou SGB. V typických prípadoch teda možno diagnózu určiť už na základe anamnézy. Frekvencia ich eruktácií môže byť až 20x za minútu. SGB môže existovať ako izolovaný symptóm, často sa ale spája aj s inými gastrointestinálnymi symptómami. Úbytok hmotnosti, dysfágia, pálenie záhy, regurgitácie môžu svedčiť pre organické ochorenie a mali by viesť k aspoň k EGD skopii s cieľom vylúčiť organické ochorenie. Z klinického hľadiska je počet eruktácií u pacientov so SGB je vysoký aj v porovnaní s pacientmi s gastric belching.

Zlatým diagnostickým štandardom je 24 hod. pH metria/impedancia, ktorá umožňuje priamy dôkaz supragastrických epizód. Pri impedančnom meraní dochádza k rýchlemu anterográdnemu pohybu plynu (vysoká impedancia), ktorá je nasledovaná rýchlym

retrográdnym vypudením a návratom impedancie do pôvodných hodnôt (Obrázok 56). Merania u zdravých dobrovoľníkov viedli k stanoveniu 13 epizód eruktácií za 24 hod. ako hornej hranice normy. Pacienti so SGB toto číslo výrazne prekračujú, pričom ich priemer často presahuje 100 epizód SGB za 24 hod. Epizódy SGB v 24 hod. zázname pH metrie/impedancie nápadne absentujú počas spánku.



Obrázok 58 Epizóda supragastrickej eruktácie počas monitoringu 24hod multikanálovej intraluminálnej impedancie s pH-metriou. Šípky naznačujú smer vzostupu impedancie.

Pažeráková manometria s vysokým rozlíšením (high resolution manometry - HRM) sa v diagnostike SGB rutinne nepoužíva, ale možno použiť pažerákovú manometriu s impedanciou (HRM-Z). Keďže umožňuje sledovať pohyb tekutého bolusu, môže byť nápomocná pri diferenciálnej diagnostike od gastrickej eruktácie či ruminácii.

SGB a iné gastrointestinálne ochorenia

SGB sa v minulosti často zamieňalo za aerofágiu, či menšej miere aj za pažerákovú refluxovú chorobu či iné funkčné ochorenia hornej časti tráviaceho traktu. Pochopenie patofyziologických mechanizmov ale viedlo k identifikácii SGB ako samostatnej poruchy. Napriek tomu SGB môže koexistovať aj s inými gastrointestinálnymi ťažkosťami.

Autori týchto učebných textov apelujú na to, aby sa pojmy aerofágia a SGB nezamieňali, pretože označujú dva rozdielne stavy. Aerofágia sa definuje ako prehĺtanie vzduchu,

ktorý sa transportuje pažerákovou peristaltikou do žalúdka. Pri SGB peristaltika nie je prítomná. Navyše, vtok vzduchu pri SGB trvá asi 1 sek., čo je menej ako v prípade aerofágie (niekoľko sekúnd). Pacienti s aerofágiou mávajú často nafukovanie, distenziu či flatulenciou. Repetitívne eruktácie nie sú do dominantným rysom aerofágie.

Syndróm ruminácie (bližšie príslušná kapitola) je funkčné ochorenie s mimovôľovými regurgitáciami nedávno zjedeného jedla do úst. U niektorých pacientov sa SGB môže podieľať na syndróme ruminácie. Jedná sa o situáciu, keď je SGB je sčasti nasledovaný abdominálnym silením, ktoré vedie k retrográdnemu toku žalúdočného obsahu do pažeráka.

SGB a GERD sa vyskytujú spoločne pomerne často. Pacienti s GERD často udávajú eruktácie spolu s typickými symptómami, ako pálenie záhy či kyslé regurgitácie. Významná väčšina (až 95%) pacientov so SGB máva pálenie záhy a regurgitácie. Časť pacientov so SGB má prítomný „skutočný“ GERD s patologickým kyslým refluxom dokázaným pH metrickým vyšetrením. Pacienti môžu mať pocity pálenia záhy aj v neprítomnosti patologického kyslého refluxu. Vtedy môžu byť dôsledkom distenzie pažeráka plynom, čo je častá situácia pri SGB. Hoci sú kyslé refluxné epizódy u pacientov so SGB aj gastric belching približne rovnako časté, v prípade SGB nesú výraznejšiu symptomatickú záťaž. Vzťah refluxu a SGB možno rámcovo popisovať v dvoch klinických vzorcoch. Asi tretina všetkých SGB priamo predchádza a vyvoláva reflux, čo vysvetľuje prečo je GERD pri SGB refraktérny na PPI. Supresia tvorby kyseliny neovplyvňuje genézu refluxov indukovaných SGB. Inokedy sa SGB odohrá po niekoľkých sekundách od začiatku refluxnej epizódy a predpokladá sa, že je odpoveďou na refluxom indukovaný pažerákový diskomfort.

Liečba

Kľúčom k úspešnej liečbe je objasnenie behaviorálneho pôvodu ťažkostí pacientovi (psychoedukácia) a vyvrátenie pochybností o eventuálnom organickom pôvode. Keďže SGB sa považuje za behaviorálnu poruchu, terapeutické zásahy sa zameriavajú na behaviorálnu modifikáciu. V prvom rade je potrebné pacientovi objasniť podstatu poruchy a jej spúšťačie faktory a následne vysvetliť význam liečebných cvičení. Identifikácia „varovného signálu“, ktorá predchádza SGB sa považuje za dôležitú súčasť behaviorálnej liečby SGB. Pacienti popisujú vnemy, ktoré pociťujú pred eruktáciou ako

pocit tlaku alebo tenzie v pažeráku. Zvýšené uvedomovanie si tohto varovného signálu umožňuje, aby sa stal impulzom pre vykonávanie terapeutických cvičení s cieľom zabrániť vzniku eruktácií. Samotné cvičenia spočívajú v náuke 1. diafragmatického dýchania a 2. otvárania úst/pozície jazyka, čo sťažuje vznik SGB. Pacientov inštruujeme k pomalému a stálemu diafragmatickému dýchaniu, s vdychovaním počas 3 sekúnd a vydychovaním počas 3 sekúnd.

Nácvik diafragmatického dýchania spočíva v tom, že pacient si položí obe ruky na prednú brušnú stenu tak, aby sledoval jej nadvihovanie a pokles. Pacienti majú dýchať ústami, ktoré sú mierne pootvorené, s jazykom umiestneným za prednými hornými zubami. Je vhodné toto cvičenie s diafragmatickým dýchaním a pozíciou jazyka v ústach praktizovať aspoň dvakrát denne počas 3-5 minút v polohe v sede alebo ľahu. Po osvojení si týchto techník by mali pacienti používať tieto techniky na zabránenie odgrgávaniu tak často ako je to len možné.

Vyššie uvedený liečebný protokol vedie k poklesu počtu SGB, redukcii počtu kyslých refluxných epizód a celkového času expozície kyseline a zvýšeniu kvality života.

Manažment s použitím medikamentóznej liečby je výrazne menej úspešný. Inhibítory protónovej pumpy spravidla nevedú k zmierneniu symptomatických kyslých refluxných epizód. Kľúčová je dôsledná analýza pH/impedančného záznamu, ktorá môže viesť k identifikácii podskupiny pacientov, ktorých patologický kyslý reflux je predovšetkým dôsledkom SGB. U týchto pacientov by sa mala realizovať v prvom rade kognitívne behaviorálna liečba.

Uskutočnili sa štúdie na malých počtoch pacientov s baklofenom ako agonistom GABA receptorov, ktorý minimalizuje reflux inhibíciou TLESR. Baklofen je možné použiť súčasne s pregabalínom, pričom sa usudzuje, že táto kombinácia má synergický efekt tým, že znižuje mechanosenzitivitu a chemosenzitivitu ezofagogastrickej junkcie. Známymi nežiaducimi účinkami baklofenu sú sedácia a bolesti hlavy, ktoré limitujú jeho širšie používanie.

Súhrn

1. Pacienti, ktorí vykazujú špecifický vzorec repetitívneho, obťažujúceho odgrgávania, majú s vysokou pravdepodobnosťou supragastrickú eruktáciu (SGB)
2. Pri SGB dochádza buď k „nasávaniu“ vzduchu do pažeráka alebo „vtláčaniu“ vzduchu do pažeráka. Vzduch sa do žalúdka nedostáva a dochádza k jeho rýchlej expulzii z pažeráka von.
3. SGB nie je aerofágia, nejedná sa o prehĺtanie vzduchu pacientom
4. Diagnózu SGB je možné ustanoviť pri zaznamenaní eruktácií pacienta lekárom počas konzultácie, priamy dôkaz ortográdného pohybu plynného bolusu v pažeráku, ktorý je nasledovaný jeho rýchlym aborálnym pohybom umožňuje 24 hod. impedančné vyšetrenie
5. SGB často koinciduje s pažerákovou refluxovou chorobou, pacienti so SGB aj GERD obvykle nemajú uspokojivú symptomatickú odpoveď na PPI
6. Medikamentózna liečba SGB je spravidla neúčinná
7. Zlatým štandardom liečby je uistenie pacienta o benígnom priebehu poruchy, s následnou kognitívne – behaviorálnou terapiou a nácvikom abdominálneho dýchania. Nácvik abdominálneho dýchania by mal prebiehať s pomocou psychológa zameraného na funkčné poruchy tráviaceho traktu.
8. Kognitívne behaviorálna terapia vedie k zníženiu počtu epizód SGB aj k zvýšeniu kvality života pacienta.

Bibliografia

1. Bredenoord, A. J. 2010. "Excessive belching and aerophagia: two different disorders." *Dis Esophagus* 23 (4):347-52. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.01038.x.
2. Bredenoord, A. J. 2013. "Management of belching, hiccups, and aerophagia." *Clin Gastroenterol Hepatol* 11 (1):6-12. doi: 10.1016/j.cgh.2012.09.006.
3. Bredenoord, A. J., and A. J. Smout. 2007. "Physiologic and pathologic belching." *Clin Gastroenterol Hepatol* 5 (7):772-5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.018.
4. Bredenoord, A. J., and A. J. Smout. 2010. "Impaired health-related quality of life in patients with excessive supragastric belching." *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22 (12):1420-3. doi: 10.1097/MEG.0b013e328340887c.
5. Bredenoord, A. J., B. L. Weusten, D. Sifrim, R. Timmer, and A. J. Smout. 2004. "Aerophagia, gastric, and supragastric belching: a study using intraluminal electrical impedance monitoring." *Gut* 53 (11):1561-5. doi: 10.1136/gut.2004.042945.
6. Broeders, J. A., A. J. Bredenoord, E. J. Hazebroek, I. A. Broeders, H. G. Gooszen, and A. J. Smout. 2011. "Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching." *Gut* 60 (4):435-41. doi: 10.1136/gut.2010.224824.
7. Glasinovic, E., E. Wynter, J. Arguero, J. Ooi, K. Nakagawa, E. Yazaki, P. Hajek, C. C. Psych, P. Woodland, and D. Sifrim. 2018. "Treatment of supragastric belching with cognitive behavioral therapy improves quality of life and reduces acid gastroesophageal reflux." *Am J Gastroenterol* 113 (4):539-547. doi: 10.1038/ajg.2018.15.
8. Hemmink, G. J., A. J. Bredenoord, B. L. Weusten, R. Timmer, and A. J. Smout. 2009. "Supragastric belching in patients with reflux symptoms." *Am J Gastroenterol* 104 (8):1992-7. doi: 10.1038/ajg.2009.203.
9. Kessing, B. F., A. J. Bredenoord, and A. J. Smout. 2014. "The pathophysiology, diagnosis and treatment of excessive belching symptoms." *Am J Gastroenterol* 109 (8):1196-203; (Quiz) 1204. doi: 10.1038/ajg.2014.165.
10. Koukias, N., P. Woodland, E. Yazaki, and D. Sifrim. 2015. "Supragastric Belching: Prevalence and Association With Gastroesophageal Reflux Disease and Esophageal Hypomotility." *J Neurogastroenterol Motil* 21 (3):398-403. doi: 10.5056/jnm15002.
11. Kunte, H., G. Kronenberg, K. Fink, L. Harms, and R. Hellweg. 2015. "Successful treatment of excessive supragastric belching by combination of pregabalin and baclofen." *Psychiatry Clin Neurosci* 69 (2):124-5. doi: 10.1111/pcn.12223.
12. Ooi, J. L., R. Vardar, and D. Sifrim. 2016. "Supragastric belching." *Curr Opin Gastroenterol* 32 (4):302-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000276.
13. Riehl, M. E., S. Kinsinger, P. J. Kahrilas, J. E. Pandolfino, and L. Keefer. 2015. "Role of a health psychologist in the management of functional esophageal complaints." *Dis Esophagus* 28 (5):428-36. doi: 10.1111/dote.12219.
14. Roman, S., L. Keefer, H. Imam, P. Korrapati, B. Mogni, K. Eident, L. Friesen, P. J. Kahrilas, Z. Martinovich, and J. E. Pandolfino. 2015. "Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux." *Neurogastroenterol Motil* 27 (11):1667-74. doi: 10.1111/nmo.12666.
15. Saleh, C. M., and A. J. Bredenoord. 2014. "Utilization of esophageal function testing for the diagnosis of the rumination syndrome and belching disorders." *Gastrointest Endosc Clin N Am* 24 (4):633-42. doi: 10.1016/j.giec.2014.06.002.

Syndróm hyperemézy pri užívaní kanabinoidov

Úvod

Syndróm hyperemézy pri užívaní kanabinoidov (cannabinoid hyperemesis syndrome – CHS) je relatívne nová nozologická jednotka. Identifikovala sa len v r. 2004 u chronických užívateľov kanabisu, u ktorých dochádzalo k cyklickému zvracaniu podobného tomu pri syndróme cyklického vracania. Častým sprievodným znakom CHS je kompulzívne správanie pacienta so sprchovaním v horúcej vode. Ohľadne definície CHS nie je jednoznačná zhoda. Vzhľadom na nedostatočné informácie ohľadne dĺžky a dávky užívania kanabisu potrebné na spustenie ťažkostí je náročné odlíšiť CHS od CVS.

Patofyziológia

Kanabis sa používa na liečbu nauzey, vracania či bolesti, rovnako aj na liečbu krčv. Mechanizmus jeho účinku sa ozrejmil po objavení endokanabinoidného systému (ECS). Ten pozostáva z dvoch endogénnych ligandov, a to N-arachidonoyletanolamín (AEA) a 2-arachidonoylglycerol (2-AG) a ich receptorov. Receptory sú dva – kanabinoidný receptor 1 a 2 (CB1R a CB2R). Nachádzajú sa v centrálnom aj periférnom nervovom systéme.

Spomínané endogénne ligandy sa syntetizujú podľa potreby počas stresu a zohrávajú úlohu v potláčaní nauzey, vracania a stresu. Tetrahydrokanabinol (THC), ktorý je hlavnou psychoaktívnou zložkou kanabisu, sa viaže na receptor CB1R. Agonisty CB1R vo všeobecnosti inhibujú centrálnu aj periférnu vyvolanú vracanie. Naproti tomu, ich antagonisti môžu iniciovať alebo zhoršovať zvracanie.

Pravdepodobný dôvod, pre ktorý dochádza v prípade chronického užívania kanabisu k vracaniu je, že sa jedná o paradoxný efekt, ktorý nastáva pri jeho chronickom užívaní kanabisu. Súčasne sa predpokladá, že pri nižších dávkach alebo menej častom užívaní má kanabis antiemetický efekt, zatiaľ čo pri vyšších a častejších dávkach proemetický efekt. Okrem toho má kanabis aj periférne účinky a ovplyvňuje motilitu žalúdka tým, že znižuje vyprázdňovaciu schopnosť žalúdka, čo je potrebné brať do úvahy v prípade realizácie scintigrafického vyšetrenia žalúdka.

Klinika a diagnostika

Diagnózu CHS ustanovujeme na základe Rímskych IV kritérií. Sú definované takto: (splnené posledné 3 mesiace, začiatok aspoň 6 mesiacov pred diagnózou):

- stereotypné epizodické vracanie podobné ako pri CVS, a to z hľadiska začiatku, trvania a frekvencie
- vznik po dlhodobom a excesívnom užívaní kanabisu
- ústup epizód zvracania po ukončení užívania kanabisu
- podporné kritérium: asociácia so sprchovaním či kúpeľom v horúcej vode

Údaje o tom, po akej dlhej dobe dochádza k ústupu symptómov nie sú známe. Rovnako prevalencia CHS nie je známa keďže nejednotlivé konzistentné diagnostické kritériá.

Rímske IV kritériá majú určité nedostatky, ktoré je potrebné pri zvažovaní diagnózy CHS brať do úvahy. Týkajú sa predovšetkým špecifikácie charakteru užívania kanabisu a dĺžky sledovania potrebnej na to, aby sa ustanovila diagnóza. Niektorí autori navrhujú, aby sa frekvencia užívania ustanovila aspoň na 5x týždenne, aspoň za posledný 1 rok. Zakladá sa na pozorovaní, že práve dlhodobé užívanie vysokých dávok kanabisu predchádza rozvoju CHS vo väčšine popísaných prípadov. Pacienti, ktorí užívajú kanabis menej než 4x týždenne sa považujú za sporadických užívateľov a do CVS by sa nemali zahrňovať.

Ďalšou otázkou je dĺžka sledovania po začatí abstinencie od kanabisu. Nie je zrejmé ako dlho je nutné abstinovať na to, aby prestali epizódy zvracania pri CHS. Tento čas je pravdepodobne individuálny a závisí od dĺžky trvania, kvantity užívania, ako aj od genetických faktorov.

Diferenciálna diagnostika

Podobnosť medzi CVS a CHS naznačuje, že CHS je podskupinou pacientov s CVS, nie samostatným ochorením. CVS aj CHS často zasahujú mladých ľudí, dominujú muži, pravdepodobne pre vyššiu prevalenciu užívania kanabisu. Pre ustanovenie diagnózy CHS je nutná bolesť brucha, hoci táto je prítomná aj u značnej časti pacientov s CVS. CHS sa častejšie spája so sprchovaním v horúcej vode na zmiernenie symptómov, čo je podľa niektorých expertov nutným kritériom pre stanovenie diagnózy. CVS aj CHS sú charakterizované epizódami výraznej nauzey, vracania, a často aj abdominálnej bolesti. Tieto ťažkosti sa obvykle zmiernia aj bez podania liečby. CHS preto pravdepodobne demaskuje alebo zvyrazňuje symptómy u pacientov, ktorí sú predisponovaní k rozvoju CVS.

Terapia

Kľúčové z dlhodobého hľadiska je ukončenie užívania kanabisu. Usudzovalo sa, že pacienti s CHS neodpovedajú na štandardnú liečbu používanú v CVS, popisovala sa aj nedostatočná účinnosť profylaktickej liečby tricyklickými antidepresívami. Iné štúdie ale potvrdili >80% odpoveď na TCA.

Na základe toho sa odporúča, aby aj pacienti s CHS a stredne ťažkými až ťažkými symptómami dostávali odporučenú profylaktickú liečbu. Akútne stavy možno zvládať použitím parenterálnych benzodiazepínov (agonistov GABA receptorov) alebo s pomocou haloperidolu, potentného antagonistu D₂ receptorov, ktorý má podobnú farmakodynamiku ako iné antiemetiká, napr. metoklopramid.

Syndróm cyklického zvracania

Úvod

Syndróm cyklického vracania (cyclic vomiting syndrome – CVS) je syndróm s epizodickými záchvatmi nekontrolovateľného zvracania. Mimo týchto záchvatov sú asymptomatické obdobia, keď sú pacienti bez výrazných ťažkostí. „Ataky“ sú sprevádzané symptómami intenzívnej nauzey, bolesti brucha, bolestí hlavy, precitlivenosti na svetlo a hluk a ďalšími symptómami podobnými migrenóznym záchvatom.

O syndróme cyklického vracania je stále relatívne málo informácií, čo pribrzdzuje vznik štandardizovaných terapeutických postupov. Podobne ako pri väčšine ochorení definovaných určitým spektrom symptómov, aj v prípade CVS sa v jeho vzniku neuplatňuje jeden patofyziologický mechanizmus.

Patofyziológia

CVS zdieľa určité podobnosti s inými periodickými ochoreniami ako migréna, kŕče alebo panické ataky. Tieto majú určitý prah, pri ktorého prekročení určité spúšťacie faktory môžu spustiť atak. Predpokladá sa teda, že aj CVS môže mať určitý prah, ktorý môžu rôzne mechanizmy dosiahnuť a u citlivých pacientov spustiť repetitívne vracanie. Tieto spúšťacie faktory sa môžu u jednotlivých pacientov líšiť.

Neurogénna porucha

CVS má určité klinické vlastnosti podobné ochoreniam CNS ako migréna, kde sa epizodické symptómy spúšťajú rôznymi stimulmi. Symptomatické obdobia sú pritom nasledované dlhšími asymptomatickými obdobiami. CVS aj migréna sa môžu spúšťať akútnym psychologickým či fyziologickým stresom, spánkovou depriváciou či menštruáciou. V tomto kontexte je dôležité, že mnohí pacienti s migrénou udávajú výraznú nauzeu a vracanie v súvislosti s bolesťami hlavy. Spoločné rysy, ktoré CVS zdieľa s migrénou, epilepsiou, či panickou poruchou naznačujú, že môže ísť o neurogénne ochorenie.

Ako vysvetlenie sa ponúka *neuronálna hyperexcitabilita*, ktorá môže byť dôsledkom geneticky podmienenej variability iónových kanálov či štruktúry a funkcie receptorov

pre neurotransmitery. Tiež môže ísť o dôsledok aberantného vývoja nervových dráh. Koncept nervovej hyperexcitability a zníženého prahu na spúšťanie špecifickej nervovej aktivity vysvetľujú prečo niektorí pacienti dobre reagujú na antikonvulzíva či lieky proti migréne.

Genetické faktory

CVS, migrény a epilepsia sa spájajú aj s mitochondriálnou dysfunkciou. Dysfunkcia môže byť subklinická, ale zhoršená pri fyziologickom stresore, ako napr. akútne systémové ochorenie.

Kanabinoidy pri CVS

Syndróm hyperemézy pri užívaní kanabinoidov (cannabinoid hyperemesis syndrome) a CVS sa považujú za príbuzné ochorenia, pretože majú podobné klinické znaky, okrem anamnézy chronického a dlhodobého užívania kanabisu, ktorý predchádza rozvoju epizód podobných tým pri CVS.

Presné diagnostické kritériá pre CHS nie sú ustanovené, pretože nie je známe aké je prahové množstvo či dĺžka užívania potrebná na spustenie CHS. Predpokladá sa, že v patogenéze CVS sa uplatňuje endokanabinoidný systém (ECS). Sérové hladiny lipidov príbuzných endokanabinoidom sú vyššie počas fázy zvracania ako mimo tejto epizódy. Dysregulácia ECS môže vysvetľovať, prečo sú niektorí pacienti geneticky predisponovaní pre rozvoj cyklického zvracania, v prípade, že sú chronicky vystavení kanabisu (bližšie pozri kapitolu CHS).

Autonómna dysfunkcia

Up-regulácia osi hypothalamus – hypofýza – nadobličky sa pozorovala počas epizódy zvracania. Mnoho pacientov s CVS má dysreguláciu sympatického nervového systému. Ortostatická tachykardia, aberantná variabilita srdcovej frekvencie či abnormálna termoregulácia sa asociujú s CVS, avšak nie je zrejmé, či liečba CVS tieto faktory ovplyvňuje. Pacienti môžu mať spomalené aj zrýchlené vyprázdňovanie žalúdka. Spomalené vyprázdňovanie žalúdka v čase záchvatov a v kontexte typického CVS by sa nemalo interpretovať ako gastroparéza a malo by sa pátrať po nadužívaní kanabisu či opiátov.

Vplyv stresu

Autonómna dysfunkcia pri CVS môže byť dôsledkom aberantnej regulácie CNS, a to v prípade, že je vystavený stresovým podnetom. Ide o komplex reakcií, ktorým hovoríme alostáza a jej úlohou je zabezpečovať homeostázu. Porucha alostatickej regulácie býva pri chronickom strese, užívaní drog či iných ochoreniach CNS. V prípade chronického stresu možno hovoriť o „alostatickom preťažení“, ktoré vyústi do autonómnej dysfunkcie.

Vysoká miera pociťovaného stresu môže spúšťať epizódy CVS, ale aj migrény, kŕče či panické ataky, ktoré majú podobný fenotyp. Negatívne životné zážitky môžu formovať rozvoj neurálnych dráh pre kognitívne aj emočné spracovanie, a takáto neurálna plasticita môže viesť k atakom CVS, ktoré sa následne spúšťajú ľahšie. Takáto *kognitívna vulnerabilita* na stresory môže byť dôležitým fenotypom, ktorý je spoločný pre CVS a iné poruchy súvisiace so stresom. Od toho sa odvíjajú aj intervencie, ktoré prispievajú k manažmentu stresu, ako napr. spánková hygiena, pravidelné stravovanie, dostatočná hydratácia, pravidelné cvičenie a identifikácia spúšťačov migrény.

Klinický obraz

CVS má typické klinické znaky, z ktorých najdôležitejšia je prítomnosť intermitentných epizód výraznej nauzey a zvracania, medzi ktorými sú intervaly, ktorých je pacient asymptomatický. Rimske IV kritériá ale pripúšťajú, že pacienti môžu pociťovať interepizodické dyspeptické ťažkosti či nauzeu.

CVS má 4 fázy:

- prodromálna fáza
- fáza zvracania (emetická fáza)
- fáza zotavenia
- inter-epizodická fáza

Počas **prodromálnej fázy** má pacient úpornú nauzeu, u niektorých aj s panickými symptómami. Môžu sa tiež vyskytnúť autonómne symptómy ako hnačka či profúzne

potenie. Fáza je nasledovaná emetickou fázou kde pacienti majú výrazné zvracanie a naťahovanie. Vracanie môže byť úporné, a to až 1-6x za hodinu. Naťahovanie na zvracanie môže pretrvávať aj po úplnom vyprázdnení žalúdka. Veľmi časté sú bolesti brucha, rovnako ako nepokoj a výrazný pocit smädu. Medzi ďalšie symptómy patria bolesti hlavy, fotosenzitivita či fonosenzitivita (podobne ako v prípade migrény). Pacienti majú ťažkosti s artikuláciou a stav sa často popisuje ako „bdelá kóma“. Pacienti si často vyvolávajú vracania sami, aby dosiahli symptomatickú úľavu, čo nemožno zamieňať za vyvolávanie zvracania pri bulímii. Epizódy obvykle začínajú zavčasu ráno. **Fáza zotavenia** trvá niekoľko hodín až dní, pacienti postupne obnovujú orálny príjem stravy.

Prirodzený priebeh ochorenia má niekoľko vzorcov. Jeden z nich spočíva v postupnom skracovaní interepizodických období a predlžovaní období zvracania, čo vedie k chronickému dennému zvracaniu. U iných chronická denná nauzea prekrýva akútne epizódy zvracania, čo vedie ku kontinuálnym symptómom.

V prípade, že je pacient v interepizodickom období, ochorenie sa vyšetrujúcim lekárom nemusí interpretovať ako CVS. V prípade, že sa stratí typický epizodický charakter (až v priebehu niekoľkých rokov), je potrebné sa dôsledne zamerať na anamnézu začiatku symptómov. Väčšina pacientov totiž reflektuje zjavný cyklický priebeh na začiatku svojich ťažkostí.

Diagnostika

Rímske IV kritériá definujú CVS takto:

- epizódy vracania, ktoré sú stereotypné z hľadiska začiatku (akútne) a dĺžky trvania (<1 týždeň)
- aspoň 3 epizódy nastali za posledný rok, z ktorých 2 za posledných 6 mesiacov
- medzi epizódami k vracaniu nedochádza, ale mierne symptómy môžu byť prítomné
- osobná a rodinná anamnéza migrenózne cefaleje podporuje diagnózu CVS
- kritériá sú splnené za posledných 6 mesiacov, pričom začiatok symptómov je aspoň 3 mesiace pred stanovením diagnózy

Zároveň Rímske IV kritériá hovoria, že neexistuje žiadne organické ochorenie, ktoré by vysvetľovalo symptómy. Diagnostický proces by mal preto smerovať k

vylúčeniu iných porúch, ktoré svojou klinikou môžu napodobniť CVS. Z tohto dôvodu sa veľa pacientov s CVS vystavuje extenzívnemu a opakovanému diagnostickému testovaniu. V dennej praxi je preto potrebné dôsledné uplatňovanie Rímskych kritérií nasledované racionálnym diagnostickým algoritmom.

Mal by zahŕňať rutinné laboratórne vyšetrenia, endoskopické vyšetrenie, prípade zobrazovacie metodiky. Z laboratórnych vyšetrení ide o krvný obraz, mineralogram, glykémiu, aktivitu hepatálnych enzýmov, amylázy, lipázy a biochemické vyšetrenie moču. Tieto vyšetrenia je potrebné zrealizovať nielen na urgentnej báze, keď sa pacient vyšetruje počas akútnej epizódy zvracania, ale tiež v interepizodickom období.

EGD skopické vyšetrenie by malo vylúčiť volvulus žalúdka. Je potrebné pristupovať kriticky k nálezu Mallory-Weiss trhlín, ľahkej gastritídy či ezofagitídy, ktoré nebývajú kauzálnou príčinou ťažkostí, ale skôr dôsledkom nedávneho masívneho zvracania. Brušná sonografia môže odhaliť biliárnu patológiu, CT/MR enterografia môže vylúčiť obštrukciu v oblasti tenkého čreva.

Vyšetrovanie spomaleného vyprázdňovania žalúdka je v kontexte CVS málo nápomocné, a to kvôli výraznej variabilite vyprázdňovania žalúdka medzi jednotlivými pacientmi. Pacienti s CVS môžu pritom vykazovať normálne, zrýchlené aj spomalené vyprázdňovanie žalúdka. V prípade, že sa v rámci diagnostického procesu realizuje vyšetrenie vyprázdňovania žalúdka, je nutné ju realizovať v interepizodickom období. Pacienti s akýmkoľvek neurologickými symptómami by mali byť zhodnotení neurológom, vrátane zobrazenia mozgu (CT/MRI).

Podľa zváženia lekára a podľa asociovaných symptómov sa diagnostika zameriava aj na vylúčenie hypotyreózy, akútnej pankreatitídy, Addisonovej choroby či mitochondriálnych ochorení.

Po ustanovení diagnózy CVS sa odporúča zhodnotenie závažnosti, identifikácia spúšťacích faktorov a identifikácia komorbidít. Podľa závažnosti sa rozlišuje ľahký, stredne závažný a závažný CVS.

Ľahký CVS:

- má <4 záchvaty ročne
- epizódy trvajú pomerne krátko (<2 dni)

- dochádza k rýchlemu zotaveniu
- bez potreby hospitalizácie či vyšetrenia na oddeleniach urgentného príjmu

Stredne ťažký/ťažký CVS:

- má 4 a viac epizód ročne
- epizódy trvajú dlhšie (>2 dni)
- zotavenie z epizód vracania trvá dlhšie
- potrebná je hospitalizácia pacientov

Komorbidity

Častými komorbiditami CVS sú psychiatrické ochorenia ako úzkosť či depresia, migrenózna cefalea, poruchy spánku či užívanie drog. Úzkosti a poruchy nálady môžu byť rizikovými faktormi, ktoré zhoršujú priebeh CVS. Je preto vhodné zhodnotiť **psychiatrickú komorbiditu** u všetkých dospelých pacientov s CVS.

U pacientov s CVS sú často prítomné **migrenózne bolesti hlavy**. Ich prevalencia môže byť podľa niektorých autorov až do 70%. Nie je pritom zrejmé, či liečba migrény zlepšuje priebeh CVS, ale mnoho liekov na migrénu je efektívnych aj ako profylaktická či abortívna liečba CVS (napr. tricyklické antidepresíva či triptany).

Až 30 – 80% pacientov s CVS užíva kanabis, 20% alkohol, 35% fajčí tabak. **Prevalencia užívania týchto drog** je vyššia v porovnaní s bežnou populáciou (bez CVS).

Liečba

Liečba CVS v prvom rade zahŕňa zmenu životného štýlu, následne profylaktickú liečbu (prevencia epizód vracania) a abortívnu liečbu (ukončenie epizódy vracania), psychoterapiu a manažment prípadnej psychiatrickej komorbidity.

Pre zjednodušenie terapeutických odporúčaní je možné rozdeliť CVS na ľahký, stredne závažný/ závažný. Abortívna liečba sa odporúča všetkým pacientom, v prípade stredne závažného/ závažného priebehu sa odporúča aj profylaktická liečba.

Abortívna medikácia

- **Sumatriptan** je agonista serotonínových receptorov a používa sa na liečbu migrény. Pravdepodobne sa viaže na 5-HT receptory v meningoch a spôsobuje konstrikcii dilatovaných ciev v dura mater. Efektivita sumatriptanu spočíva v komplexnom účinku (vaskulárnom, neurálnom aj centrálnom). Odporúča sa užitie triptanov počas prodrómov alebo počas 30-45 minút od začiatku vracania. Efekt sa totiž po prvých 60 minútach znižuje. Vzhľadom na to, že absorpcia po perorálnom podaní je nízka, odporúča sa intravenózne podávanie. Dávkovanie je 6 mg pri subkutánnej aplikácii, pričom ju možno opakovať o 2 hodiny v prípade nedostatočnej alebo parciálnej odpovede.
- **Ondansetron** je selektívny 5-HT₃ antagonista. Blokuje aferentné 5-HT₃ receptory n. vagus, a to centrálné aj periférne. Napriek tomu, že ondansetron sa ako antiemetikum používa veľmi často), veľa klinických štúdií, ktoré hodnotia jeho účinnosť práve pri CVS nie je. Odporúča sa ako liek prvej voľby pri pokuse o prerušenie epizódy CVS. Klinická skúsenosť expertov hovorí, že kombinácia ondansetronu s anxiolytikami a fenotiazínmi môže byť efektívnejšia než monoterapia ondansetronom.

Profylaktická liečba

- **Amitriptylín**, tricyklické antidepresívum je inhibítor spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu. Odporučiť ho možno ako profylaktický liek prvej voľby pacientom so stredne závažným až závažným CVS, a to v dávkovaní 75 – 100 mg denne, resp. 1 – 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Je vhodné začínať nižšími dávkami (napr. 25 mg tbl.), a titrovať postupným navyšovaním (1x týždenne) až na cieľové dávkovanie.
- **Topiramát** je alternatívou pre profylaktickú liečbu pri stredne ťažkom a ťažkom CVS. Ide o účinné antiepileptikum, ktoré umožňuje predchádzať aj migrenóznym záchvatom, hoci stupeň dôkazov pre účinnosť v prípade CVS je nižší. Odporúča sa začať nižšími dávkami (25 mg) a postupne (1x týždenne) zvyšovať dávkovanie až na cieľových 100 mg.
- **Aprepitant** je relatívne nové antiemetikum, ktoré je antagonistom receptora pre neurokinín 1 (NK 1) a substanciu P. Viaže sa na receptory v ncl. tractus solitarius,

ktorý zohráva úlohu v reflexe zvracania. Používal sa v liečbe pooperačnej nauzey a zvracania. Klinický efekt pretrváva 3 – 5 dní. V rámci druhej línie profylaktickej terapie CVS u pacientov, ktorí sú refraktérni na TCA alebo topiramát sa odporúča dávkovanie 125 mg 2x týždenne.

- **Zonisamid** je sulfonamidové antiepileptikum s priamym efektom na funkciu sodíkových a kalciových kanálov, rovnako moduluje aj funkciu GABA receptorov. **Levetiracetam** je antiepileptikum, ktoré sa viaže na proteíny synaptických vezikúl, pričom ovplyvňuje aj homeostázu intracelulárneho kalcia a neuronálnu excitabilitu. V prípade zonisamidu sa používa dávkovanie 100 mg tbl. denne, s týždenným navyšovaním o 100 mg do celkovej dávky 400 mg denne. Levetiracetam sa užíva v dávkovaní 500 mg v rozdelenej dávke (2x denne) a navyšuje o 500 mg v týždňových intervaloch do cieľovej dávky 1000-2000 mg denne.
- V rámci profylaktickej liečby možno ako doplnkovú terapiu použiť **koenzým Q10 a riboflavín**.

Súhrn a klinické odporúčania

1. Syndróm cyklického vracania je syndróm s epizodickými záchvatmi nekontrolovateľného zvracania, medzi ktorými sú rôzne dlhé, obvykle asymptomatické epizódy
2. V rámci prirodzeného priebehu ochorenia môže dochádzať k postupnému skracovaniu interepizodických období a predlžovaniu období zvracania, čo vedie k chronickému dennému zvracaniu. Môže byť tiež prítomná chronická denná nauzea, alebo dyspeptické ťažkosti.
3. Značná časť pacientov s CVS má komorbidity. Môžu byť psychiatrické (úzkosť, depresia, abúzus drog) či neurologické (bolesti hlavy). Pri manažmente pacienta s CVS je vhodné po týchto cieľene pátrať.
4. V rámci vylučovania sekundárnej príčiny ťažkostí je vhodné realizovať základné biochemické vyšetrenie, endoskopické vyšetrenie horného GITu, CT/MR enterografiu, scintigrafické vyšetrenie zamerané na oneskorené vyprázdenenie žalúdka. Podľa zváženia sa diferenciálna diagnostika ďalej zameriava na vylúčenie hypotyreózy, akútnej pankreatitídy, Addisonovej choroby či mitochondriálnych ochorení.
5. Pacienti s CVS by mali byť liečení. Všetci pacienti v akútnej fáze by mali dostať *abortívnu* medikáciu. Pacienti s ťažším prebehom CVS by mali dostať *profylaktickú* medikáciu.
6. Z abortívnej medikácie je liekom prvej voľby sumatriptan alebo ondansetron
7. Z profylaktickej medikácie je liekom prvej voľby amitriptylín, alternatívou sú antiepileptiká, napr. topiramát, aprepitant alebo zonisamid

Bibliografia

1. Abell, T. L., K. A. Adams, R. G. Boles, A. Bousvaros, S. K. Chong, D. R. Fleisher, W. L. Hasler, P. E. Hyman, R. M. Issenman, B. U. Li, S. L. Linder, E. A. Mayer, R. W. McCallum, K. Olden, H. P. Parkman, C. D. Rudolph, Y. Tache, S. Tarbell, and N. Vakil. 2008. "Cyclic vomiting syndrome in adults." *Neurogastroenterol Motil* 20 (4):269-84. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01113.x.
2. Aziz, I., O. S. Palsson, W. E. Whitehead, A. D. Sperber, M. Simren, and H. Tornblom. 2019. "Epidemiology, Clinical Characteristics, and Associations for Rome IV Functional Nausea and Vomiting Disorders in Adults." *Clin Gastroenterol Hepatol* 17 (5):878-886. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.020.
3. Badihian, N., H. Saneian, S. Badihian, and O. Yaghini. 2018. "Prophylactic Therapy of Cyclic Vomiting Syndrome in Children: Comparison of Amitriptyline and Cyproheptadine: A Randomized Clinical Trial." *Am J Gastroenterol* 113 (1):135-140. doi: 10.1038/ajg.2017.194.
4. Bhandari, S., P. Jha, K. M. Lisdahl, C. J. Hillard, and T. Venkatesan. 2019. "Recent trends in cyclic vomiting syndrome-associated hospitalisations with liberalisation of cannabis use in the state of Colorado." *Intern Med J* 49 (5):649-655. doi: 10.1111/imj.14164.
5. Bhandari, S., P. Jha, A. Thakur, A. Kar, H. Gerdes, and T. Venkatesan. 2018. "Cyclic vomiting syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment." *Clin Auton Res* 28 (2):203-209. doi: 10.1007/s10286-018-0506-2.
6. Bhandari, S., and T. Venkatesan. 2017. "Clinical Characteristics, Comorbidities and Hospital Outcomes in Hospitalizations with Cyclic Vomiting Syndrome: A Nationwide Analysis." *Dig Dis Sci* 62 (8):2035-2044. doi: 10.1007/s10620-016-4432-7.
7. Boles, R. G., M. R. Lovett-Barr, A. Preston, B. U. Li, and K. Adams. 2010. "Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study." *BMC Neurol* 10:10. doi: 10.1186/1471-2377-10-10.
8. Clouse, R. E., G. S. Sayuk, P. J. Lustman, and C. Prakash. 2007. "Zonisamide or levetiracetam for adults with cyclic vomiting syndrome: a case series." *Clin Gastroenterol Hepatol* 5 (1):44-8. doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.004.
9. Ellingsen, D. M., R. G. Garcia, J. Lee, R. L. Lin, J. Kim, A. H. Thurler, S. Castel, L. Dimisko, B. R. Rosen, N. Hadjikhani, B. Kuo, and V. Napadow. 2017. "Cyclic Vomiting Syndrome is characterized by altered functional brain connectivity of the insular cortex: A cross-comparison with migraine and healthy adults." *Neurogastroenterol Motil* 29 (6). doi: 10.1111/nmo.13004.
10. Fleisher, D. R., B. Gornowicz, K. Adams, R. Burch, and E. J. Feldman. 2005. "Cyclic Vomiting Syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management." *BMC Med* 3:20. doi: 10.1186/1741-7015-3-20.
11. Gelfand, A. A., and R. C. Gallagher. 2016. "Cyclic vomiting syndrome versus inborn errors of metabolism: A review with clinical recommendations." *Headache* 56 (1):215-21. doi: 10.1111/head.12749.
12. Hasler, W. L., D. J. Levinthal, S. E. Tarbell, K. A. Adams, B. U. K. Li, R. M. Issenman, I. Sarosiek, S. S. Jaradeh, R. N. Sharaf, S. Sultan, and T. Venkatesan. 2019. "Cyclic vomiting syndrome: Pathophysiology, comorbidities, and future research directions." *Neurogastroenterol Motil* 31 Suppl 2:e13607. doi: 10.1111/nmo.13607.
13. Hikita, T., H. Kodama, S. Kaneko, K. Amakata, K. Ogita, D. Mochizuki, F. Kaga, N. Nakamoto, Y. Fujii, and A. Kikuchi. 2011. "Sumatriptan as a treatment for cyclic vomiting syndrome: a clinical trial." *Cephalalgia* 31 (4):504-7. doi: 10.1177/0333102410390398.
14. Chelimsky, G., S. Madan, A. Alshekhlee, E. Heller, K. McNeeley, and T. Chelimsky. 2009. "A comparison of dysautonomias comorbid with cyclic vomiting syndrome and with migraine." *Gastroenterol Res Pract* 2009:701019. doi: 10.1155/2009/701019.
15. Lacy, B. E., H. P. Parkman, and M. Camilleri. 2018. "Chronic nausea and vomiting: evaluation and treatment." *Am J Gastroenterol* 113 (5):647-659. doi: 10.1038/s41395-018-0039-2.
16. Lee, L. Y., L. Abbott, B. Mahlangu, S. J. Moodie, and S. Anderson. 2012. "The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review." *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24 (9):1001-6. doi: 10.1097/MEG.0b013e328355638f.
17. Levinthal, D. J. 2016. "The Cyclic Vomiting Syndrome Threshold: A Framework for Understanding Pathogenesis and Predicting Successful Treatments." *Clin Transl Gastroenterol* 7 (10):e198. doi: 10.1038/ctg.2016.55.
18. Li, B. U., and L. Misiewicz. 2003. "Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder." *Gastroenterol Clin North Am* 32 (3):997-1019. doi: 10.1016/s0889-8553(03)00045-1.

19. McCallum, R. W., I. Soykan, K. R. Sridhar, D. A. Ricci, R. C. Lange, and M. W. Plankey. 1999. "Delta-9-tetrahydrocannabinol delays the gastric emptying of solid food in humans: a double-blind, randomized study." *Aliment Pharmacol Ther* 13 (1):77-80. doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00441.x.
20. Namin, F., J. Patel, Z. Lin, I. Sarosiek, P. Foran, P. Esmaili, and R. McCallum. 2007. "Clinical, psychiatric and manometric profile of cyclic vomiting syndrome in adults and response to tricyclic therapy." *Neurogastroenterol Motil* 19 (3):196-202. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00867.x.
21. Sezer, O. B., and T. Sezer. 2016. "A New Approach to the Prophylaxis of Cyclic Vomiting: Topiramate." *J Neurogastroenterol Motil* 22 (4):656-660. doi: 10.5056/jnm16035.
22. Sharaf, R. N., T. Venkatesan, R. Shah, D. J. Levinthal, S. E. Tarbell, S. S. Jaradeh, W. L. Hasler, R. M. Issenman, K. A. Adams, I. Sarosiek, C. D. Stave, B. U. K. Li, and S. Sultan. 2019. "Management of cyclic vomiting syndrome in adults: Evidence review." *Neurogastroenterol Motil* 31 Suppl 2:e13605. doi: 10.1111/nmo.13605.
23. Shearer, J., P. Luthra, and A. C. Ford. 2018. "Cyclic vomiting syndrome: a case series and review of the literature." *Frontline Gastroenterol* 9 (1):2-9. doi: 10.1136/flgastro-2016-100705.
24. Simonetto, D. A., A. S. Oxentenko, M. L. Herman, and J. H. Szostek. 2012. "Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients." *Mayo Clin Proc* 87 (2):114-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.10.005.
25. Sorensen, C. J., K. DeSanto, L. Borgelt, K. T. Phillips, and A. A. Monte. 2017. "Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment-a Systematic Review." *J Med Toxicol* 13 (1):71-87. doi: 10.1007/s13181-016-0595-z.
26. Stanghellini, V., F. K. Chan, W. L. Hasler, J. R. Malagelada, H. Suzuki, J. Tack, and N. J. Talley. 2016. "Gastrointestinal Disorders." *Gastroenterology* 150 (6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
27. Venkatesan, T., D. J. Levinthal, B. U. K. Li, S. E. Tarbell, K. A. Adams, R. M. Issenman, I. Sarosiek, S. S. Jaradeh, R. N. Sharaf, S. Sultan, C. D. Stave, A. A. Monte, and W. L. Hasler. 2019. "Role of chronic cannabis use: Cyclic vomiting syndrome vs cannabinoid hyperemesis syndrome." *Neurogastroenterol Motil* 31 Suppl 2:e13606. doi: 10.1111/nmo.13606.
28. Venkatesan, T., D. J. Levinthal, S. E. Tarbell, S. S. Jaradeh, W. L. Hasler, R. M. Issenman, K. A. Adams, I. Sarosiek, C. D. Stave, R. N. Sharaf, S. Sultan, and B. U. K. Li. 2019. "Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association." *Neurogastroenterol Motil* 31 Suppl 2:e13604. doi: 10.1111/nmo.13604.
29. Venkatesan, T., T. Prieto, A. Barboi, B. Li, A. Schroeder, W. Hogan, A. Ananthakrishnan, and S. Jaradeh. 2010. "Autonomic nerve function in adults with cyclic vomiting syndrome: a prospective study." *Neurogastroenterol Motil* 22 (12):1303-7, e339. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01577.x.
30. Wallace, E. A., S. E. Andrews, C. L. Garmany, and M. J. Jelley. 2011. "Cannabinoid hyperemesis syndrome: literature review and proposed diagnosis and treatment algorithm." *South Med J* 104 (9):659-64. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3182297d57.
31. Yu, E. S., S. S. Y. Priyadharsini, and T. Venkatesan. 2018. "Migraine, Cyclic Vomiting Syndrome, and Other Gastrointestinal Disorders." *Curr Treat Options Gastroenterol* 16 (4):511-527. doi: 10.1007/s11938-018-0202-2.

Poruchy motility tenkého čreva

Úvod

Motilitné poruchy tenkého čreva sa delia na primárne (z dôvodu viscerálnej neuropatie alebo myopatie), majúce často hereditárny podklad a sekundárne (na podklade rôznych systémových ochorení). Dysmotiliou tenkého čreva sa označuje abnormálna kontraktilná aktivita (údaje získané v rámci manometrického vyšetrenia tenkého čreva) alebo preukázaný spomalený tranzit obsahu v tenkom čreve. Diagnózu môže podporiť biopsia steny jejuna.

Diagnostikované ochorenia pravdepodobne predstavujú len malé percento skutočnej prevalencie porúch motility, keďže u časti pacientov môžu byť symptómy postihnutia tráviaceho traktu minimálne, alebo sa môžu prezentovať ako funkčné poruchy, napr. syndróm dráždivého čreva a podobne. Niektorí pacienti tiež môžu byť úplne asymptomatickí.

Epidemiológia

Presné epidemiologické údaje nie sú známe. V štúdii realizovanej tímom špecialistov z Talianska bola enterická dysmotilita rôzneho rozsahu prítomná u 105 zo 145 pacientov u ktorých boli prítomné rôzne symptómy ochorení tráviaceho traktu. Dôležitým faktom je, že u týchto pacientov neboli prítomné ďalšie patologické nálezy v rámci štandardných zobrazovacích alebo laboratórnych vyšetrovacích metód. Vyššia prevalencia bola zaznamenaná u pacientov s prejavmi malnutrície (74.5%) v porovnaní s tými, u ktorých bol normálny nutričný status (65.7 %).

Patofyziológia

Motilitné poruchy tenkého čreva vznikajú primárne, napr. kongenitálne, alebo sekundárne ako súčasť rôznych systémových ochorení či v dôsledku užívania niektorých liekov. Všeobecne sa dá konštatovať, že primárne poruchy môžu byť neuropatického alebo myopatického pôvodu. Pokročilé neuropatie však často vedú k rozvoju myopatii. Obe príčiny môžu byť hereditárne alebo sporadické. Niektoré primárne poruchy, ako napríklad mitochondriálna neurogastrointestinálna encefalopatia, môžu zahŕňať postihnutie niekoľkých rôznych orgánov. Sekundárne príčiny zahŕňajú ochorenia, ktoré prevažne postihujú svalstvo (napr. kolagénové vaskulárne ochorenia), nervovú sústavu

(napr. Parkinsonova choroba, generalizovaná dysautómia) alebo obe (napr. amyloidóza). V rámci niektorých ochorení ako napríklad celiakia alebo tropické sprue môže byť intestinálna dysmotilita spôsobená neurohumorálne mechanizmom tzv. iliakálnej brzdy indukovanej malabsorpciou tuku prechádzajúcim distálnou časťou tenkého čreva.

V štúdii zaoberajúcou sa histopatologickým rozborom 65 bioptických vzoriek čreva pacientov s enterickou dysmotilitou bola najčastejším nálezom lymfotická ganglionitída, u dvoch pacientov bola zároveň dokázaná kombinácia s alfa-aktínovou deficienciou a jeden pacient s leiomyozitídou. Degeneratívna neuropatia bola zistená u 20 percent pacientov. U časti z nich bol rovnako nález alfa-aktínovej deficiencie a degeneratívnej myopatie. U jedného z pacientov bola prítomná intestinálna neuronálna dysplázia. Tieto nálezy poukazujú na obraz podstatnej variácie v etiológii pacientov s enterickou dysmotilitou.

V prípadovej štúdii zahŕňajúcich 125 pacientov vo Švédsku bola príčina enterickej dysmotility idiopatická u 42 %, užívanie opioidov u 21 %, zápcha s pomalým časom posunu u 14 %, Ehler-Danlos syndróm u 13 % a systémový zápal u 8 %.

V rámci zápch s pomalým posunom je dôležité poznamenať, že mnoho histopatologických nálezov prislúchajúcich k tomuto ochoreniu predstavujú generalizované gastrointestinálne neuromuskulárne ochorenia a prítomnosť enterickej dysmotility môže indikovať vyššie riziko neúspešného výsledku kolektómie.

Určitú úlohu v etiopatogenéze môže tiež zohrávať predchádzajúca infekcia rôzneho pôvodu, tj. bakteriálna, protozoálna ale aj vírusová. V experimentálnych podmienkach bola vyvolaná enterická dysmotilita u myší po aplikácii flavivírusu, konkrétne vírusu západonílskej horúčky. U týchto zvierat došlo k rozsiahlemu napadnutiu enterického nervového systému infiltráciou CD8⁺ T buniek, ktoré zapríčinili odumieranie neurónov. Následnú akútnu exacerbáciu chronickej dysmotility bolo možné vyvolať aj inou, nesúvisiacou, zápalovou noxou.

Ďalším možným etiologickým faktorom v rozvoji motilitných porúch tenkého čreva je rola autoimunity. Najlepšie popísaným je efekt anti-neuronálno nukleárneho antigénu (ANNA-1, resp. anti-Hu) asociovaného s paraneoplastickými motilitnými poruchami. Nádorové ochorenie, pri ktorom najčastejšie dochádza k expresii ANNA-1 je

malobunkový tumor pľúc, ale vyskytuje sa aj pri karcinómoch prs, prostaty a ovárii a pri lymfómoch. Svojim spôsobom zaujímavý fakt je, že symptómy plynúce z gastrointestinálnych motilitných porúch môžu predchádzať manifestáciu malobunkového karcinómu pľúc. Vistej štúdii bolo opísané ako táto manifestácia predchádzala diagnostiku tumoru v priemere až o 8.7 mesiaca. Táto korelácia však nebola pozorovaná u iných typov nádorov. K ďalším autoprotilátkam s pravdepodobným paraneoplastickým vplyvom na črevnú motilitu je možné zaradiť protilátky proti napäťovo riadeným vápnikovým kanálom, nikotínovým acetylcholínovým receptorom alebo cytoplazmatické autoprotilátky proti purkyneho bunkám. U protilátok neasociovaných s malignitami sú najznámejšie protilátky proti napäťovo riadeným sodíkovým kanálom. Tieto boli v zvýšenej miere pozorované hlavne u pacientov so syndrómom dráždivého čreva.

Prehľadne je možné príčiny motilitných porúch tenkého čreva zhrnúť nasledovne:

Primárne viscerálne neuromyopatie

Vrodené ochorenia

- Familárne viscerálne neuropatie
 - Autozomálne dominantné
 - Autozomálne recesívne
 - Recesívne s intranukleárnymi inklúziami (difúzny pseudoobštrukčný syndróm asociovaný s autonómnou insuficienciou, papilárnou denerváciou a abnormalitami CNS)
 - Autozomálne recesívne spojené s mentálnou retardáciou a kalcifikáciou bazálnych ganglii
- Familárne viscerálne myopatie
 - Typ I (autozomálne dominantné): prejavujúce sa pažerákovou dilatáciou, megaduodenom, zahŕňajúcim postihnutie urotraktu
 - Typ II (autozomálne recesívne): prejavujúce sa dilatáciou žalúdka, tenkého čreva, divertikulózou a ophtalmoplégiou
 - Typ III (autozomálne recesívne)

Sporadické ochorenia

- Viscerálne neuropatie

- Viscerálne myopatie

Sekundárne príčiny

Kolagénové vaskulárne ochorenia

- Skleroderma/systémová skleróza
- Dermatomyozitída/polymyozitída
- Systémový lupus erythematosus

Muskulárne dystrofie

Amyloidóza

Celiakia

Tropická sprue

Neurologické ochorenia

- Parkinsonizmus
- Neurofibromatóza
- Chagasova choroba
- Postischemické a postvirálne neuropatie
- Generalizovaná dysautonómia
- Ochorenia miechy
- Mitochondriálna neurogastrointestinálna encefalopatia

Endokrínne ochorenia

- Diabetes mellitus
- Hypo/hyperthyreoideizmus
- Hypoparathyroideizmus

Lieky

Opiáty, Ca²⁺ kanálové blokátory, anti-cholinergiká, tricyklické antidepresíva, phenothiazín, α 2-adrenergne agonisti

Klinický obraz a diagnostika

Klinický obraz motilitných porúch tenkého čreva je veľmi pestrý. Zahŕňa asymptomatických jedincov, pacientov s miernymi príznakmi alebo nešpecifickými

príznakmi funkčných porúch tráviaceho traktu až po jasne vyjadrené prejavy chronického intestinálneho pseudo-obštrukčného syndrómu (ktorý je popísaný v samostatnej podkapitole ďalej). Niektorí pacienti, u ktorých je v konečnom štádiu diagnostikovaný chronický pseudoobštrukčný syndróm tenkého čreva (CIPO) sa v úvode ochorenia môžu sťažovať na ťažkosti charakteristické pre menej závažné ochorenia ako napríklad zápcha s pomalým časom posunu alebo syndróm bakteriálneho prerastania tenkého čreva či funkčná dyspepsia (hlavne post-prandial distress syndróm). Všeobecne sa dá povedať, že klinická manifestácia týchto ochorení závisí od závažnosti ochorenia, rozsahu postihnutia tráviaceho traktu, možnej prítomnosti a rozsahu postihnutia orgánov mimo gastrointestinálneho traktu alebo prítomnosti komplikácií a komorbidít. Nutný je preto odber podrobnej anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia.

V rámci vyšetrenia je dôležité stanoviť miernu závažnosti symptómov, rozsah ochorenia, prítomnosť komorbidít a komplikácií a asociovaných ochorení, zároveň s určením možných vrodených faktorov. Nesmierne dôležité je tiež presné definovanie nutričného statusu.

Symptómy najčastejšie zahŕňajú abdominalgie, nafukovanie, viditeľnú distenziu brucha, zmenené defekačné prejavy (hnačka alebo zápcha), nauzeu a/alebo zvracanie. Všetky tieto príznaky sú nešpecifické a nepatognomické a preto, len na základe symptómov, nie je možné diagnostikovať motilitné poruchy tenkého čreva. Medzi symptómy mimo gastrointestinálneho traktu ďalej patria aj rôzne neurologické prejavy ako napríklad ataxia, spasticita, rekuretné mozgové príhody, záchvaty, atrofia nervus opticus, ptóza. Môžu sa tiež vyskytnúť ťažkosti psychického charakteru ako depresia, psychóza alebo kognitívne poruchy.

Dominujúce abdominálne symptómy ako bolesť, predčasná plnosť alebo nauzea majú podľa motilitných štúdií pravdepodobne priamy súvis s narušenou črevnou motilitou.

Metódu prvej voľby pochopiteľne predstavuje natívna snímka brucha, na ktorej je v prípade závažnejších porúch možné pozorovať dilatovaný žalúdok, duodenum, tenké črevo alebo hrubé črevo s možnými hladinkami ako známkami ileózneho stavu v závislosti od druhu a štádia ochorenia. Vzhľadom na to, že u niektorých pacientov je prítomná aj gastroparéza, funkčné scintigrafické žalúdočného vyprázdňovania môže predstavovať vhodnú doplnkovú diagnostickú metódu rovnako ako kapsulová

enteroskopia alebo bezdrôtová motilitná kapsula. Je však dôležité poznamenať, že prostredníctvom uvedených modalít nie je možné rozlíšiť etiológiu ochorenia (napríklad, či sa jedná o neuropatickú alebo myopatickú formu intestinálnej pseudoobštrukcie).

Vzhľadom na možnú prítomnosť súvisiach ochorení je ďalej vhodné v rámci diagnostiky zvážiť realizáciu pažerákovej a anorektálnej manometrie, elektrogastrografie či uroflowmetrie. Scintigrafia má v diagnostike enterickej dysmotility špecificitu 75%.

Testy funkcie autonómneho nervového systému môžu preukázať dysautónmiu, hlavne v prípade pacientov so sekundárnymi príčinami motilitných porúch tenkého čreva. U pacientov s chronickou zápchou je vhodné využiť RTG pasáž. Vhodné je tiež realizovať diagnostiku SIBO, keďže sa jedná o časté sprievodné ochorenie motilitných porúch.

Terapia

V súčasnej dobe nie je dostatok výsledkov relevantných kontrolovaných štúdií v rámci farmakoterapie enterickej dysmotility. Charakter liečby závisí od typu a závažnosti ochorenia. Pri mierne prebiehajúcich ochoreniach sa podáva symptomatická liečba. V rámci sekundárneho postihnutia je úspešnosť liečby závislá od terapie základného ochorenia. Svoju podstatnú úlohu zohrávajú prokinetiká teda agonisty na 5-HT₃ receptoroch a agonisti cholínergdných receptorov. Ako vhodné sa javí v špecifických prípadoch podávanie prukalopridu. Predpokladá sa jeho neuroprotektívny účinok, ktorý môže vyústiť do neurogenézy. Somatostatínový analóg octreotid stimuluje MMC (na druhej strane inhibuje postprandiálnu motilitu) a z toho dôvodu je možné jeho využitie v rámci terapie niektorých ochorení. Treba však vziať do úvahy jeho potencionálny exacerbačný efekt na gastroparézu. Akútne epizódy závažných ochorení ako intestinálna pseudoobštrukcia môžu vyžadovať intravenózne podanie neostigmínu. V prípade slabého efektu je možné doceliť istý benefit dekompresie čreva za pomoci kolonoskopie. V rámci terapie SIBO je vhodné cyklické podávanie rifaximínu. Pokiaľ je to možné, treba sa vyhnúť zbytočným chirurgickým exploráciám dutiny brušnej z dôvodu možného vzniku pooperačných zrástov, ktoré v konečnom dôsledku zhoršujú symptómy a eventuálne prognózu ochorení. V neposlednom rade je dôležité myslieť na adekvátny nutričný manažment. Hlavne v prípade ťažkých postihnutí čreva je často nutná čiastočná alebo plná parenterálna nutričná podpora. Progredujúca malnutrícia (a komplikácie

s ňou spojené) má úzky vzťah k mortalite týchto pacientov. V prípade veľmi ťažkého priebehu ochorenia s nutnosťou permanentnej totálnej parenterálnej nutričnej podpory je vhodné zvážiť transplantáciu čreva. Na niekoľkých prípadoch bolo poukázané na zvýšené prežívanie týchto pacientov.

Chronický pseudoobštrukčný syndróm tenkého čreva

Úvod

Chronický pseudoobštrukčný syndróm tenkého čreva (CIPO) predstavuje posledné štádium mnohých ochorení tráviaceho traktu motilitného charakteru. U detí CIPO vzniká väčšinou v dôsledku genetických aberácií avšak u dospelých sú príčiny ochorenia najčastejšie sekundárne. Vznik CIPO u starších detí a adoslescentov je najčastejšie spôsobený mitochondriálnymi poruchami.

Napriek tomu, že v klinickej praxi nie je výskyt CIPO častý, reprezentuje jednu z najčastejších príčin črevného zlyhania (15% u detí a 20% u dospelých) a je charakterizovaný vysokou morbiditou a mortalitou. Častokrát je nerozpoznaný po dlhú dobu a tak pacienti podstupujú opakované, potencionálne nebezpečné chirurgické zákroky bez výsledného efektu.

Epidemiológia

Podľa populačnej štúdie v Japonsku sa odhaduje prevalencia CIPO u detí 3.6 prípadu na 1000000. Podľa inej štúdie, rovnako z Japonska je prevalencia u dospelých 0.9 prípadu na 100000 a incidencia 0.23 prípadu na 10000. V USA sa narodí každý rok približne 100 detí s CIPO.

Patofyziológia

U detí je príčina väčšinou idiopatická, u dospelých tvorí polovica prípadov sekundárny následok iných ochorení. U detí sú to dominujú príčiny v zmysle myopatie a neuropatie u dospelých hlavne neuropatie. U dospelých je medián veku vzniku 17 rokov.

Vrodené poruchy pri intestinálnom pseudoobštrukčnom syndróme môžu byť dôsledkom mutácii na niekoľkých dosiaľ identifikovaných génoch ako napríklad SOX 10 a RAD 21 (autozomálne dominantný prenos), SGOL1, TYMP, POLG (autozomálne recesívne) alebo FLNA a L1CAM (viazané na X chromozóm). Je však dôležité poznamenať, že vrodené syndrómy sú zriedkavé a aj v prípade autozomálne dominantných porúch je nutné vziať do úvahy rôznu mieru penetrácie a expresivity. CIPO sa môže vyskytnúť v rámci MGIE (mitochondrial gastrointestinal encephalomyopathy) alebo u pacientov s primárnymi mitochondriálnymi poruchami

ako MELAS (mitochondrial myopathy, epilepsy, lactate acidosis and stroke like episodes) a MERF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres)

Najčastejšie asociovaným ochorením s CIPO je sklerodermia alebo systémová skleróza, ale môže sa vyskytnúť aj v rámci lupus erythematosus alebo iných systémových zápalových ochorení. Ďalšie, relatívne, časté príčiny CIPO predstavujú paraneoplastické prejavy onkologických ochorení a myotonická dystrofia. Raritne sa môže CIPO prejaviť aj ako nežiadúci účinok medikamentózneho terapie cytotoxických liečiv ako oxypalatinu a vinkristínu. So vznikom enterickej dysmotility je vo všeobecnosti spájané užívanie opiátov. Za vznikom CIPO môže byť aj infekcia herpes vírusu a JC vírusu, EBV či CMV. Vo všeobecnosti je možné hovoriť o infekcii DNA vírusmi. U niektorých dospelých pacientov je však vznik ochorenia neznámy a tak sú považované za idiopatické.

Z hľadiska histopatologického je možné chronický pseudoobštrukčný syndróm zaradiť do troch kategórií: neuropatie s predominantným postihnutím enterických neurónov, mezenchymopatie s predominantným postihnutím Cajalových intersticiálnych buniek a myopatie s postihnutím myocytov. Typické neuropatologické známky nachádzané v rámci neurodegeneratívnej príčiny CIPO zahŕňajú rôzne kvalitatívne (neuronálny opuch, intranukleárne inklúzie, axonálne degenerácie a iné lézie) a kvalitatívne (predovšetkým hypoganglióza) nálezy v rámci ENS. Neuropatické CIPO je možné klasifikovať do dvoch hlavných foriem:

- Zápalové neuropatie, pri ktorých je identifikovaná významná zápalová alebo imunitná odpoveď v rámci enterických ganglií alebo nervových zakončení
- Degeneratívne neuropatie s prítomnými dôkazmi o neurodegeneratívnom podklade za súčasnej neprítomnosti identifikovateľnej zápalovej odpovede

V rámci mezenchymopatie boli u pacientov s CIPO identifikované zmeny ICC v zmysle ich zníženej denzity, straty výstupkov a narušeného intracelulárneho cytoskeletu a organel. Histopatologická analýza svalovej vrstvy odhalila v štúdiách rôzne abnormality ako fibróza a vakuolizácia vlákien hladkého svalstva v cirkulárnej aj longitudinálnej vrstve pri myopatickom pôvode ochorenia.

Na základe vyššie uvedeného je možné konštatovať, že CIPO je z klinického aj etiopatognomického hľadiska heterogénne ochorenie a väčšina histopatologických

nálezov (vo svaloch, nervoch a ICC) môže koexistovať na úrovni tkaniva a synergicky prispievať k dysmotilite pacientov.

Klinický obraz a diagnostika

Typická klinická manifestácia CIPO je charakterizovaná rekurentnými epizódami bolesti brucha, abdominálnej distenzie a nemožnosti vyprázdnenia. Odchod vetrov môže ale nemusí byť prítomný rovnako ako zvracanie a nauzea. V akútnej fáze môžu symptómy viesť k chybnéj diagnóze akútneho mechanický ileu, alebo subileu, čo je často korelované aj so sugestívnym RTG obrazom. Akútne epizódy môžu trvať len niekoľko hodín, ale v prípade závažných stupňov ochorenia sú črevné kľučky chronicky distendované, čo často vedie k chirurgickým zákrokom bez terapeutického efektu. Z tohto dôsledku následne môžu vznikať adhézie, ktoré zhoršujú prejavy ochorenia a v ich dôsledku je už nemožné identifikovať primárnu príčinu ťažkostí napriek následnej dôkladnej diagnostike. Medzi akútnymi epizódami sú pacienti len zriedka asymptomatickí a najčastejšie sa u nich objavujú symptómy svedčiace pre spomalený tranzit v proximálnej a/alebo distálnej časti tráviaceho traktu. Nauzea, zvracanie a strata hmotnosti svedčia skôr pre postihnutie proximálnej časti, abdominálna bolesť, distenzia a zápcha pre distálnu časť. Hnačka a steatorhea sa často vyskytuje ako následok SIBO. Dysfágia môže byť prítomná u menšej časti pacientov, u ktorých je ochorenie sekundárne spojené so systémovou sklerózou. Mnoho pacientov si nie je schopných udržať normálnu váhu, resp. dochádza k ich progresívnemu chudnutiu z dôvodu narušenia základných digestívnych funkcií ale aj v dôsledku voluntárne zníženého per os príjmu vzhľadom na dominujúce symptómy. Prítomná môže byť aj depresia.

U detí je častejšie postihnutie urotraktu ako u dospelých. Prejavy postihnutia urotraktu sú vo všeobecnosti asociované s distenziou urotraktu. U dospelých je prvá subokluzívna epizóda často predchádzaná dlhou históriou progresívne sa zhoršujúcich a rôznorodých prejavov postihnutia tráviaceho traktu. Akútny začiatok ochorenia sa udáva len u štvrtiny chorých.

Diagnostika sa v prvom rade opiera o klinické známky ochorenia. Na RTG snímke brucha sú často prítomné známky dilatácie tenkého čreva s možnými hladinkami. Tieto nálezy sú však nepatognomické a preto je nutné v prvom rade vylúčiť iné príčiny, najčastejšie mechanického charakteru. Dôležitú úlohu má histologický rozbor biopsií z tenkého

čreva. Týmto je možné determinovať príčinu a charakter ochorenia. Vhodné je tiež realizovať manometrické vyšetrenie tenkého čreva, čo je však možné len v niektorých vysoko špecializovaných centrách. U dospelých pacientov je nutné pátrať po sekundárnej príčine v rámci širokej palety ochorení, ako sú systémové zápalové ochorenia a ochorenia spojivového tkaniva alebo metabolické ochorenia. Vírusová sérológia, zameraná hlavne na detekciu DNA vírusov (CMV, EBV, HSV) by mala patriť k základným vyšetreniam. Vhodné je tiež pátrať po možnosti prítomnosti feochromocytómu alebo porfýrie. Nutné je zamerať sa aj na možné paraneoplastické alebo autoimunitné príčiny. V rámci komplexnej diagnostiky, hlavne z dôvodu určenia rozsahu postihnutia a možných sekundárnych príčin je vhodné zvážiť realizáciu HR pažerákovej a HR anorektálnej manometrie.

Terapia

V manažmente pacientov s CIPO dominujú 2 základné problémy. Postupná deteriorácia nutričného statusu a neúplná kontrola symptómov. CIPO predstavuje častú príčinu intestinálneho zlyhania a adekvátna parenterálna nutričná podpora je život zachraňujúca u viac ako polovice pacientov.

V prípadoch, keď už nie je možné parenterálne zabezpečiť adekvátne nutričné podmienky, resp. táto terapia zlyhá, je vhodné zvážiť transplantáciu tenkého čreva alebo v prípadoch lokalizovaných postihnutí parciálnu resekciu. U pacientov tolerujúcich per os príjem nízko zvyškovej stravy s nízkym obsahom vlákniny a tuku je možné podávať výživu malými množstvami potravy s vyššou frekvenciou. Pri nemožnosti per os príjmu, pred prechodom na parenterálnu terapiu je vhodné zvážiť enterálne podávanie definovaných prípravkov prostredníctvom nasojejunálnej sondy, resp. PEG-J. Týmto spôsobom je možné zabezpečiť aj prípadnú dekompresiu čreva.

Pri stanovaní nutričného plánu je dôležité vziať do úvahy, že karbohydráty ako laktóza a fruktóza môžu zhoršovať symptómy v rámci abdominálneho nafukovania a dyskomfortu.

V rámci symptomatickej terapie je nutné zamerať sa v prvom rade na ovplyvnenie bolesti. Do úvahy v rámci CIPO pripadajú gabapentinoidy a tricyklické antidepresíva, resp. liečivá s neuromodulačným potenciálom. Opiáty vzhľadom na ich efekt spočívajúci v znížení motility nie sú vhodné. K zlepšeniu motility naopak môže podľa niektorých

štúdiu prispieť podávanie oktreotidu. Erytromycín sa viaže na motilínové receptory ako agonista a týmto spôsobom pozitívne ovplyvňuje motilitu žalúdka s predpokladaným pozitívnym účinkom aj u pacientov s CIPO. Na Slovensku však nie je v per os forme dostupný. Z ďalších liečiv, ktoré je možné použiť u týchto pacientov, je vhodné podávať neostigmín alebo dlhšie účinkujúci pyridostigmín, ktorý pôsobí ako acetylcholinesterázový inhibítor či prukaloprid vďaka jeho agonistickému účinku na 5-HT₄ receptory. Antibiotická terapia (rifaximín) je vhodná v rámci terapie SIBO. Kortikoidy resp. imunosupresívna terapia sa podávajú podľa primárneho ochorenia.

Celková prognóza ochorenia závisí od typu vyvolávajúcej príčiny ale vo všeobecnosti je nepriaznivá. Napríklad v rámci MNGIE syndrómu je maximálna dĺžka dožitia približne 40 rokov. Najčastejšou príčinou úmrtí sú komplikácie spojené s totálnou parenterálnou terapiou, komplikácie operačných zákrokov alebo sepsa. Postransplantačné 5-ročné prežívanie je približne 50 percent. Vo všeobecnosti, chirurgická intervencia vedie skôr k rýchlejšiemu zhoršeniu celkového stavu a preto by mala byť realizovaná len v prípade nevyhnutnosti.

Bibliografia

- 1 Antonucci, A. *et al.* in *World Journal of Gastroenterology* Vol. 14 2953-2961 (Baishideng Publishing Group Inc, 2008).
- 2 Barr, J. & White, R. R. Motility Disorders of the Stomach and Small Intestine. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set*, 755-763, doi:10.1016/B978-0-323-40232-3.00065-0 (2019).
- 3 Bianco, F. *et al.* Prucalopride exerts neuroprotection in human enteric neurons. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* **310**, G768-G775, doi:10.1152/ajpgi.00036.2016 (2016).
- 4 Chowdhury, A. T. M. D. H., Raimundo, A., Martin, J. E., Darzi, A. & Silk, D. Enteric dysmotility/acquired chronic intestinal pseudoobstruction (ED/CIPO): relationship between symptoms, small intestinal manometric abnormalities and neurohistopathological findings. *Gut* **60**, A152-A152, doi:10.1136/gut.2011.239301.322 (2011).
- 5 Cogliandro, R. F. *et al.* Patient-reported outcomes and gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology & Motility* **23**, 1084-1091, doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01783.x (2011).
- 6 De Giorgio, R., Sarnelli, G., Corinaldesi, R. & Stanghellini, V. in *Gut* Vol. 53 1549-1552 (BMJ Publishing Group, 2004).
- 7 Debinski, H. S. *et al.* DNA viruses in the pathogenesis of sporadic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* **41**, 100-106, doi:10.1136/gut.41.1.100 (1997).
- 8 Di Nardo, G. *et al.* Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterology & Motility* **29**, e12945, doi:10.1111/nmo.12945 (2017).
- 9 Erdogan, M. A. *et al.* A mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy with intestinal pseudo-obstruction resulted from a novel splice site mutation. *Clinical Dysmorphology* **28**, 22-25, doi:10.1097/MCD.0000000000000250 (2019).
- 10 Ghoshal, U. C. in *Indian Journal of Gastroenterology* Vol. 36 163-173 (Indian Society of Gastroenterology, 2017).
- 11 Ghoshal, U. C., Kumar, S., Misra, A. & Choudhuri, G. Pathogenesis of tropical sprue: A pilot study of antroduodenal manometry, duodenocaecal transit time & fat-induced ileal brake. *Indian Journal of Medical Research* **137**, 63-72 (2013).
- 12 Glin, A., Åkerlund, J. E. & Lindberg, G. Outcome of Colectomy for Slow-Transit Constipation in Relation to Presence of Small-Bowel Dysmotility. *Diseases of the Colon and Rectum* **47**, 96-102, doi:10.1007/s10350-003-0016-7 (2004).
- 13 Harsanyiova, J., Buday, T. & Kralova Trancikova, A. Parkinson's Disease and the Gut: Future Perspectives for Early Diagnosis. *Frontiers in Neuroscience* **14**, 626, doi:10.3389/fnins.2020.00626 (2020).
- 14 Iida, H., Ohkubo, H., Inamori, M., Nakajima, A. & Sato, H. Epidemiology and Clinical Experience of Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction in Japan: A Nationwide Epidemiologic Survey. *Journal of Epidemiology* **23**, 288-294, doi:10.2188/jea.JE20120173 (2013).
- 15 Karyampudi, A. *et al.* Novel sequence variations in the thymidine phosphorylase gene causing mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy. *Clinical Dysmorphology* **25**, 156-162, doi:10.1097/MCD.0000000000000137 (2016).
- 16 Kashyap, P. & Farrugia, G. in *Gastroenterology Clinics of North America* Vol. 37 397-410 (NIH Public Access, 2008).
- 17 Kellow, J. E. in *Gut* Vol. 58 1042-1043 (2009).
- 18 Klingele, C. J., Lightner, D. J., Fletcher, J. G., Gebhart, J. B. & Bharucha, A. E. Dysfunctional urinary voiding in women with functional defecatory disorders. *Neurogastroenterology & Motility* **22**, 1094-e1284, doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01539.x (2010).
- 19 Kuemmerle, J. F. in *Journal of Clinical Gastroenterology* Vol. 31 276-281 (2000).
- 20 Lauro, A., De Giorgio, R. & Pinna, A. D. in *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* Vol. 9 197-208 (Taylor and Francis Ltd, 2015).
- 21 Lindberg, G. in *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* Vol. 40-41 101635 (Bailliere Tindall Ltd, 2019).
- 22 Lindberg, G., Iwarzon, M. & Tornblom, H. Clinical features and long-term survival in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **44**, 692-699, doi:10.1080/00365520902839642 (2009).

- 23 Lindberg, G. *et al.* Full-thickness biopsy findings in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Gut* **58**, 1084-1090, doi:10.1136/gut.2008.148296 (2009).
- 24 Mauro, A. *et al.* Oesophageal motor function in chronic intestinal idiopathic pseudo-obstruction: A study with high-resolution manometry. *Digestive and Liver Disease* **50**, 142-146, doi:10.1016/j.dld.2017.10.008 (2018).
- 25 Muto, M. *et al.* Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: A report of a nationwide survey in Japan. *Journal of Pediatric Surgery* **49**, 1799-1803, doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.09.025 (2014).
- 26 Quigley, E. M. M. Gastric and small intestinal motility in health and disease. *Gastroenterology Clinics of North America* **25**, 113-145, doi:10.1016/S0889-8553(05)70368-X (1996).
- 27 Rao, S. S. C., Yeh, Y. & Ghoshal, U. C. Clinical and basic neurogastroenterology and motility. (2020).
- 28 Stanghellini, V., Camilleri, M. & Malagelada, J. R. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: Clinical and intestinal manometric findings. *Gut* **28**, 5-12, doi:10.1136/gut.28.1.5 (1987).
- 29 Stanghellini, V. *et al.* Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: A single center study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **3**, 449-458, doi:10.1016/S1542-3565(04)00675-5 (2005).
- 30 Vasant, D. H. *et al.* in *Abstracts of Distinction* Vol. 68 A207.201-A207 (BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology, 2019).
- 31 White, J. P. *et al.* Intestinal Dysmotility Syndromes following Systemic Infection by Flaviviruses. *Cell* **175**, 1198-1212.e1112, doi:10.1016/j.cell.2018.08.069 (2018).

Syndróm bakteriálneho prerastania tenkého čreva

Úvod

Syndróm bakteriálneho prerastania tenkého čreva (SIBO) je definovaný ako prítomnosť zvýšeného množstva baktérií v tenkom čreve, ktoré sa prejavuje nešpecifickou variétou symptómov ako nafukovanie, zvýšená flatulencia, abdominalgie, nauzea, hnačka a podobne.

Epidemiológia

Presné údaje nie sú známe, odhaduje sa, že SIBO môže byť prítomné u 40% pacientov s rôznymi symptómami majúciimi vzťah k tráviacemu traktu. U asymptomatických pacientov sa prevalencia odhaduje na 2,5-22%. V štúdii na skupine 3192 pacientov s IBS bolo SIBO prítomné u 31% z nich. Rovnako vysoká prevalencia bola zaznamenaná aj u pacientov s funkčnou dyspepsiou a to 19,4%.

Patofyziológia

Etiopatogenéza je multifaktoriálna s interindividuálnymi rozdielmi. Vo všeobecnosti je možné konštatovať, že k vzniku SIBO dochádza pri narušení homeostázy mikrobiómu tenkého čreva. K udržiavaniu tejto rovnováhy prispieva niekoľko mechanizmov:

Žalúdočná kyselina: väčšina baktérií v prijímanom jedle nedokáže prežiť kyslé prostredie v žalúdku

Pankreatické enzýmy: efektívne trávenie znižuje množstvo nutričov pre baktérie

Žlčové kyseliny: žlčové kyseliny môžu mať efekt na membránu baktérií

Motilita tenkého čreva: Migrujúce motorické komplexy a ďalšie fyziologické prejavy motility tenkého čreva majú čistiacu úlohu v interprandiálnom období

Ileocekálna chlopňa: IC chlopňa ochraňuje tenké črevo pred retrográdnym pohybom kolonickej flóry do ilea

Imunitný systém: Mukozálny imunitný komplex môže zohrávať dôležitú úlohu v udržiavaní stabilného mikrobiálneho systému tenkého čreva

Na druhej strane, dosiaľ bolo identifikovaných množstvo faktorov prispievajúcich k narušeniu mikrobiálnej homeostázy, predovšetkým:

(Patologicko)Anatomické: postchirurgické zmeny (Roux Y, resekcia ileocekálnnej chlopne, biliopankreatický bypass), intraabdominálne adhérie, chronický pseudoobštrukčný syndróm, postradiačné striktúry, duodenálna alebo jejunálna divertikulitída, fistuly

Motilitné: pomalý tranzit tenkým črevom, parkinsonizmus, Diabetes mellitus, systémové ochorenia, sklerodermia, hypothyreoidizmus, amyloidóza

Liekové: PPI, anticholinergiká, opiáty, blokátory kalciového kanála, antidiarhoiká, excesívne užívanie probiotík

Imunitné: IgA deficiencia, HIV, získané poruchy imunity

Zápalové: Crohnova choroba, postradiačná enteritída

Zníženie intraluminálneho pH: achlórhydria, autoimunitná gastritída, atrofická gastritída, (parciálna) gastrektómia

Ďalšie habituálne charakteristiky a chorobné stavy: vysoký vek, ženské pohlavie, celiakia, IBS, obezita, chronická pankreatitída, cirhóza pečene, chronické renálne zlyhávanie, roztrúsená skleróza, alkoholizmus, cystická fibróza, fibromyalgia, autizmus.

Vyššie uvedené faktory môžu mať v rôznej miere a kombinácii za následok zvýšené prerastanie a kolonizáciu tenkého čreva anaerobnými a aerobnými kolonickými baktériami ako napríklad *E.Coli*, *Enterococcus spp.*, *Proteus Mirabilis*, *Streptococcis sp.*, *Neisseria sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Clostridia sp.*, *Klebsiella pn.*, *Lactobacilli*, *Rothia sp.* Pôsobením týchto baktérií dochádza v tentkom čreve k predčasnej fermentácii cukrov, čím dochádza k zvýšeniu intraluminálneho obsahu, zvýšenej tvorbe vodíka a metánu a k narušeniu črevnej permeability. Narušenie črevného epitelu má za následok zníženie množstva a aktivity disacharidáz, čo vedie k malabsorpcií karbohydrátov. Dekonjugáciou žľových kyselín a tvorením voľných žľových kyselín dochádza k ďalšiemu toxickému poškodeniu črevnej mukózy a zníženému vstrebávaniu tukov, čo sa okrem iného prejavuje deficienciou vitamínov rozpustných v tukoch.

Klinický obraz a diagnostika

Prejavy SIBO sú nešpecifické. Paleta symptómov zahŕňa predovšetkým bolesť brucha, nafukovanie, zvýšenú plynatosť, hnačku. Ďalej sa môže u pacientov objaviť nauzea, dyspepsia, únava či zápcha. U niektorých pacientov dochádza k prejavu hypovitamínozy (predovšetkým vitamínov A, D, E, B12). Prítomnosť symptómov je vzhľadom na svoju heterogénnosť slabý diagnosticko-determinačný faktor. Preto je k stanoveniu diagnózy nutné realizovať mikrobiologické vyšetrenie duodenálneho alebo jejunálneho aspirátu. Druhou možnosťou je realizácia dychových testov. Vyšetrenie aspirátu má vysokú špecifitu a senzitivitu. Jeho nevýhodou sú však vyššie finančné, personálne a logistické nároky. Vzorka sa odoberá endoskopicky za použitia aspiračného katétra, ktorý sa zavedenie cez bioptický kanál. Po aspirácii je nutné túto vzorku v čo najkratšom čase a za sterilných podmienok dopraviť do mikrobiologického laboratória, kde kvalifikovaný pracovník musí realizovať kultivačné vyšetrenie. Pritom je dôležité poznamenať, že za pozitívnu sa považuje vzorka, kde je vykultivovaných viac ako 10^3 mikroorganizmov v ml, čo predstavuje o 2 rády nižšiu hranicu ako pri klasickom kultivačnom vyšetrení (10^5). Lacnejšie, technicky a časovo dostupnejšie vyšetrenie predstavuje dychový test. Je založený na premise, že ľudské bunky nie sú schopné produkovať plyny ako vodík a metán. Naopak, črevné baktérie tieto plyny tvoria ako súčasť fermentácie karbohydrátov. K vyšetreniu sa teda používa prevažne laktulóza alebo glukóza. Dychovým prístrojom sa zmeria počet častíc vodíka alebo metánu vo vydychovanom vzduchu pred vyšetrením, následne je pacientom vypitý roztok s obsahom 75g glukózy alebo 10g laktulózy (v 250ml vody) a každých 15 minút behom nasledujúcich 2 hodín pacient opakovane dýcha do analyzátora. Nevýhodou laktulózy je, že urýchljuje orocekálny transport a často môže vykazovať falošnú pozitivitu. Negatívum použitia glukózy tkvie v jej utilizácii v proximálnych častiach tenkého čreva a teda senzitivita pre záchyt SIBO v distálnych častiach tenkého čreva je nízka. Je dôležité tiež poznamenať, že u pacientov s Diabetes mellitus je požitie daného množstva glukózy spojené s možným excesom v glykemickom profile. Existujú preto ojedinelé štúdie, kde sa u týchto pacientov úspešne realizoval dychový test využitím fruktózy. Dychové testy tak predstavujú dostupnú vyšetrovaciu modalitu, ich nevýhodou je však nižšia špecifita a senzitivita v porovnaní s aspiračným vyšetrením.

Terapia

V rámci podpornej nefarmakologickej terapie je vhodné obmedziť príjem karbohydrátov, resp. lowFODMAP diéta na 6-8 týždňov pod zdravotným dozorom. V rámci medikamentózneho terapie je možné použiť rôzne antibiotiká ako rifaximín, amoxicilín s kys. klavulonovou, ciprofloxacín, doxycyklín, metronidazol, neomycín, norfloxacín, tetracyklín alebo trimetoprim. Z týchto je podľa viacerých štúdií najvhodnejší rifaximín. Výhodou rifaximínu je, že je nevstrebateľný, nemá systémové účinky a nie je asociovaný so vznikom klostrídiovej kolitídy. Existuje niekoľko dávkovacích režimov od 600mg/denne po 1600mg/denne s trvaním terapie 7-28 dní. Vo všeobecnosti je ale možné konštatovať, že v praxi na Slovensku je často krát volená nízka a nedostatočná dávka v krátkom čase čo má za následok falošný obraz zlyhania terapie. Na základe štúdií a odporúčania The American College of Gastroenterology z roku 2020 sa za najvhodnejšiu terapeutickú schému odporúča 1600mg, resp. 3x550mg rifaximínu denne podávaných v priebehu 14 dní.

Súhrn a praktické odporúčania

1. Syndróm bakteriálneho prerastania tenkého čreva sa prejavuje nešpecifickou varietou symptómov ako nafukovanie, zvýšená flatulencia, abdominalgie, nauzea, hnačka a podobne
2. SIBO môže byť prítomné až u 1/3 pacientov so syndrómom dráždivého čreva
3. Etiológia je multifaktoriálna, v princípe je možné konštatovať, že z dôvodu rôznych faktorov dochádza k narušeniu homeostázy mikrobiómu tenkého čreva
4. Diagnostickým testom prvej voľby je analýza počtu molekúl vodíka vo vydychovanom vzduchu pacienta
5. Najúčinnnejšou liečbou je podávanie nevstrebateľných antibiotík v dostatočne intenzívnej dávkovacej schéme

Bibliografia

- 1 Adike, A. & DiBaise, J. K. in *Gastroenterology Clinics of North America* Vol. 47 193-208 (W.B. Saunders, 2018).
- 2 Bures, J. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World Journal of Gastroenterology* **16**, 2978-2990, doi:10.3748/wjg.v16.i24.2978 (2010).
- 3 Cangemi, D. J., Lacy, B. E. & Wise, J. Diagnosing Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Comparison of Lactulose Breath Tests to Small Bowel Aspirates. *Digestive Diseases and Sciences*, 1-9, doi:10.1007/s10620-020-06484-z (2020).
- 4 Chander Roland, B. *et al.* A Prospective Evaluation of Ileocecal Valve Dysfunction and Intestinal Motility Derangements in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Digestive Diseases and Sciences* **62**, 3525-3535, doi:10.1007/s10620-017-4726-4 (2017).
- 5 Chen, B., Kim, J. J. W., Zhang, Y., Du, L. & Dai, N. in *Journal of Gastroenterology* Vol. 53 807-818 (Springer Tokyo, 2018).
- 6 Erdogan, A. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterology and Motility* **27**, 481-489, doi:10.1111/nmo.12516 (2015).
- 7 Gatta, L. *et al.* in *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* Vol. 45 604-616 (Blackwell Publishing Ltd, 2017).
- 8 Ghoshal, U. C., Shukla, R. & Ghoshal, U. in *Gut and Liver* Vol. 11 196-208 (Joe Bok Chung, 2017).
- 9 Gutierrez, I. M. *et al.* in *Journal of Pediatric Surgery* Vol. 47 1150-1154 (NIH Public Access, 2012).
- 10 Jacobs, C., Coss Adame, E., Attaluri, A., Valestin, J. & Rao, S. S. C. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **37**, 1103-1111, doi:10.1111/apt.12304 (2013).
- 11 Khoshini, R., Dai, S. C., Lezcano, S. & Pimentel, M. in *Digestive Diseases and Sciences* Vol. 53 1443-1454 (Dig Dis Sci, 2008).
- 12 Kim, D. B. *et al.* Positive glucose breath tests in patients with hysterectomy, gastrectomy, and cholecystectomy. *Gut and Liver* **11**, 237-242, doi:10.5009/gnl16132 (2017).
- 13 Lauritano, E. C. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *American Journal of Gastroenterology* **103**, 2031-2035, doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02030.x (2008).
- 14 Leite, G. *et al.* The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *PLOS ONE* **15**, e0234906, doi:10.1371/journal.pone.0234906 (2020).
- 15 Miazga, A., Osiński, M., Cichy, W. & Zaba, R. in *Advances in Medical Sciences* Vol. 60 118-124 (Medical University of Białystok, 2015).
- 16 Pimentel, M. in *Expert Opinion on Investigational Drugs* Vol. 18 349-358 (Taylor & Francis, 2009).
- 17 Pimentel, M., Saad, R. J., Long, M. D. & Rao, S. S. C. ACG Clinical Guideline. *The American Journal of Gastroenterology* **115**, 165-178, doi:10.14309/ajg.0000000000000501 (2020).
- 18 Quigley, E. M. M. in *Current Gastroenterology Reports* Vol. 21 1-7 (Current Medicine Group LLC 1, 2019).
- 19 Quigley, E. M. M., Murray, J. A. & Pimentel, M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology* **159**, 1526-1532, doi:10.1053/j.gastro.2020.06.090 (2020).
- 20 Rao, S. S. C. & Bhagatwala, J. in *Clinical and translational gastroenterology* Vol. 10 e00078 (NLM (Medline), 2019).
- 21 Roland, B. C. *et al.* Low ileocecal valve pressure is significantly associated with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Digestive Diseases and Sciences* **59**, 1269-1277, doi:10.1007/s10620-014-3166-7 (2014).
- 22 Sachdev, A. H. & Pimentel, M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: Pathogenesis and clinical significance. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* **4**, 223-231, doi:10.1177/2040622313496126 (2013).
- 23 Shah, A. *et al.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology* **115**, 190-201, doi:10.14309/ajg.0000000000000504 (2020).
- 24 Su, T., Lai, S., Lee, A., He, X. & Chen, S. in *Journal of Gastroenterology* Vol. 53 27-36 (Springer Tokyo, 2018).
- 25 Sung, H. J. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth diagnosed by glucose hydrogen breath test in post-cholecystectomy patients. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* **21**, 545-551, doi:10.5056/jnm15020 (2015).

- 26 Suri, J., Kataria, R., Malik, Z., Parkman, H. P. & Schey, R. Elevated methane levels in small intestinal
bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. *Medicine (United States)*
97, doi:10.1097/MD.00000000000010554 (2018).
- 27 Takakura, W. & Pimentel, M. in *Frontiers in Psychiatry* Vol. 11 (Frontiers Media S.A., 2020).
- 28 Tziatzios, G. *et al.* High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among functional
dyspepsia patients. *Digestive Diseases*, doi:10.1159/000511944 (2020).
- 29 Zhong, C., Qu, C., Wang, B., Liang, S. & Zeng, B. in *Journal of Clinical Gastroenterology* Vol. 51 300-
311 (Lippincott Williams and Wilkins, 2017).

Syndróm dráždivého čreva

Úvod

Syndróm dráždivého čreva predstavuje najčastejšie sa vyskytujúce ochorenie zo skupiny funkčných porúch tráviaceho traktu. Napriek tomu, že nezvyšuje mortalitu, u mnohých pacientov podstatne znižuje kvalitu života. Kauzálna terapia nie je v súčasnej dobe dostupná, ale vďaka intenzívnemu výskumu za posledných 30 rokov sa možnosti manažmentu ochorenia výrazne zlepšili.

Epidemiológia

Syndróm dráždivého čreva patrí medzi najčastejšie funkčné poruchy gastrointestinálneho systému s prevalenciou v svetovej populácii 4-11 %. Vyšší výskyt je v rozvinutých krajinách ako rozvojových. Ochorením trpia častejšie ženy ako muži. Objavuje sa predovšetkým medzi 20-tym až 40-tym rokom života a postupne s vekom prevalencia klesá. Epidemiologické údaje na Slovensku nie sú známe, môžeme však predpokladať, že korelujú so svetovým priemerom.

Patofyziológia

Patofyziológia nie je stále úplne objasnená. Na základe súčasných poznatkov je ale možné konštatovať jej multifaktoriálny charakter. Za najpravdepodobnejšie faktory sa považujú:

Viscerálna hypersenzitivita

Viscerálna hypersenzitivita predstavuje najdôležitejší patofyziologický faktor vzniku IBS. Pri rozvoji hypersenzitivity zohráva úlohu zápal alebo poranenie v tráviacom trakte. Tento fakt podporuje napríklad vznik syndrómu dráždivého čreva po prekonanej črevnej infekcii. Bolo dokázané, že niektoré zápalové cytokíny majú schopnosť neuromodulácie. Druhým vysvetľujúcim mechanizmom je, že zápal alebo organické poškodenie nervových zakončení znižujú prah senzitivizácie a zvyšujú magnitúdu odpovede. Tento jav sa nazýva periférna senzitivizácia. CGRP (peptid uvoľňujúci gén pre kalcitonín) a substancia P patria medzi dôležité neurotransmitery a zároveň pôsobia pri indukcii neurogéneho zápalu. CGRP je napríklad uvoľňované z kyselinu-senzitívnych aferentných nervových zakončení pri znížení okolitého pH. Okrem periférnej

senzitivizácie je pravdepodobným dôležitým faktorom viscerálnej hypersenzitivity aj centrálna senzitivizácia.

Centrálna senzitivizácia je mechanizmus spôsobujúci sekundárnu hyperalgéziu, ktorej dôsledok je fenomén zvýšenej vnímavosti algických podnetov v oblastiach vzdialených od prvého poškodenia alebo zápalu. Vzniká v dôsledku zmenených synaptických prenosov v mieche, ktoré vedú k zníženiu prahu vnímavosti algických podnetov, zvyšujú odpoveď a rozširujú spinálne senzorické pole. Zmeny v synaptickom prenose pretrvávajú aj po odoznení vyvolávajúcej noxy. Za prenos viscerálnej bolesti sú ako neuromediátory zodpovedné glutamát a substancia P. K viscerálnej hypersenzitivite môže prispievať aj zvýšená hladina peptidu YY. Výskumy zaoberajúce sa funkčnými zobrazeniami mozgu u pacientov s IBS poukazujú na zvýšenú aktiváciu v dorzálnych časti prednej cingulárnej kôry a iných častí limbického systému. Limbický systém predstavuje dôležitý mechanizmus vytvárania emočných reakcií človeka.

Dôležitým faktorom pre vznik viscerálnej hypersensitivity sú poruchy funkcie receptorov a kanálov na membránach senzorických neurónov v tráviacom trakte.

Kanálopatie môžu byť dôsledkom širokého spektra zmien v genóme, transkripcii, translácii alebo v posttranslačných modifikáciách, ako sú napríklad ovplyvnenie nekódujúcimi úsekmi RNA, fosforiláciou, ubikvitáciou, glykozyláciou alebo palmitoizáciou. Ďalej môžu tieto poruchy vzniknúť ako dôsledok modifikácie ich funkcie asociovanými proteínmi v rámci väčších multiproteínových komplexov, ktorých sú súčasťou.

V rámci epitelovej vrstvy GIT je možné, že k rozvoju IBS prispievajú mutácie a polymorfizmus génu CFTR kanála. Pacienti s SCN5A kanálopatiami a známymi kardiálnymi arytmiami majú zvýšenú prevalenciu funkčných porúch tráviaceho traktu. Poruchy funkcie NaV 1.9 kanála sú dôležité pre vznik viscerálnej senzitivity, doterajšie výsledky výskumu sú však nejednoznačné, dokonca protichodné. Mechano-nociceptívna funkcia Nav 1.1 kanála môže zohrávať úlohu pri rozvoji symptómov IBS vzhľadom na jeho upreguláciu v modeloch chronickej viscerálnej mechanickej hypersensitivity.

Na vzniku viscerálnej hypersensitivity a hyperalgézie sa môže podieľať aj upregulácia ASIC (acid-sensing ion channels) na senzitivných neurónových zakončeníach tráviaceho

traktu. Bola dokázaná úloha podjednotiek ASIC3 a ASIC1a na rozvoji nezápalovej hypersenzitivity mechanoreceptorov v hrubom čreve.

Určitú rolu v etiopatogenéze môžu zohrávať aj PAR2 receptory na senzitivných zakončeníach aferentných vlákien, ktoré reagujú na zvýšené množstvo proteáz v čreve u pacientov s IBS. Skupina PAR receptorov sa nachádza okrem nervových zakončení v čreve aj v množstve iných buniek tráviaceho traktu ako sú enterocyty, mastocyty, bunky hladkej svaloviny, endoteliálne bunky a myenterické bunky.

Z hľadiska nocicepcie sú dôležité TRPV1 kanály. Kapsaicín senzitivne TRPV1 pozitívne neuróny v žalúdku majú pravdepodobne pôvod ako v nodóznom gangliu nervus vagus, tak aj v zadných rohoch miechy a vykazujú rozdielne fenotypové charakteristiky.

Ďalšie z kanálov, ktorých zmenená funkcia môže prispievať k vzniku a rozvoju viscerálnej hypersenzitivity, resp. symptómov IBS sú Piezo kanály. Patria do skupiny mechanosenzorov. Piezo 1 je primárne exprimovaný na nesenzorických tkanivách vystavených tlaku a prúdu (napríklad v obličkách, kvnom obeh), Piezo2 je predominantne nachádzajúci sa na zakončeníach senzorických neurónov a buniek reagujúcich na mechanické podnety. V tráviacom trakte bola expresia Piezo2 dokázaná v žalúdku, tenkom čreve a hrubom čreve. Recentné dôkazy svedčia pre zásadnú úlohu Piezo2 ako mechanoreceptorov v enterochromafinných bunkách tráviaceho traktu. Tieto po mechanickej stimulácii uvoľňujú serotonín. Z tohto titulu sa zdá uvoľňovanie serotonínu z EC buniek Piezo2 dependentné. Výsledky výskumu tiež naznačujú zvýšenú mieru expresie Piezo1 aj Piezo2 v epiteliálnych bunkách v hrubom aj tenkom čreve v modeloch IBS, pričom miera expresie Piezo2 priamo úmerne korelovala s mierou viscerálnej senzitivity. Na zvieracích modeloch IBS bola tiež dokázaná znížená miera visceromotorickej odpovede na bolestivé stimuly v Piezo2 knockdown neurónoch zadných rohov miechy.

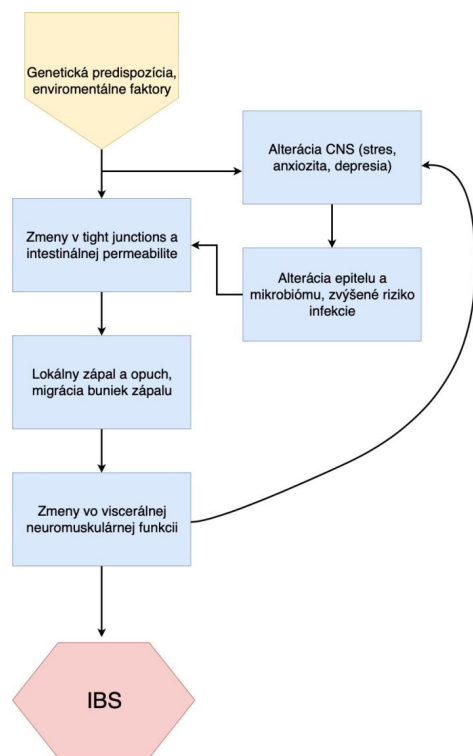
Zápalovo-imunitné reakcie

V bioptických vzorkách mukózy čreva pacientov s IBS sa nachádzajú v zvýšenej miere bunky chronického zápalu, enteroendokrinné bunky a intraepiteliálne lymfocyty. Existujú dôkazy o zvýšenom počte lymfocytov v myenterickom plexe. Avšak aj u pacientov s IBS, ktorí neprekonali infekciu tráviaceho systému, dochádza k zvýšeniu počtu intraepiteliálnych CD4+/CD25+ lymfocytov v lamina propria.

Dôležitým faktorom je prekonaná črevná infekcia, ktorá u niektorých pacientov vyvoláva obraz syndrómu dráždivého čreva, tzv. postinfekčnú IBS (PI-IBS). Incidencia PI-IBS po predchádzajúcej infekcii tráviaceho traktu je približne 3,7-36% a symptómy môžu pretrvávať 6 až 8 rokov po akútnej infekcii. S postinfekčnou IBS sú spájané gastroenteritídy zapríčinené patogénmi ako *Spirochéta*, *Citrobacter*, *Trichinella*, *Campylobacter jejuni*, *C. difficile*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, a *Brachyspira*.

Vo vzorkách sliznice čreva pacientov s PI-IBS boli preukázané perzistentne elevované počty mononukleárov, T-lymfocytov aj mastocytov, u ktorých po stimulácii endogénnym histamínom, tryptázou a chymázou dochádza k degranulácii.

Predchádzajúca infekcia tiež môže vysvetliť zvýšený počet mastocytov v mukóze terminálneho ilea a hrubého čreva. Blízkosť mastocytov s enterickými zakončeniami nervov sa dáva do súvisu s príznakmi IBS. Pravdepodobný mechanizmus je aktivácia špecifických proteázovo-aktivizujúcich receptorov na aferentných senzorických nervových zakončeníach tryptázou. Tento mechanizmus vysvetľuje aj viscerálnu hypersenzitivitu a vytvára tak obraz neuroimunitného vzťahu FGID, hlavne syndrómu dráždivého čreva.



Obrázok 59 Patofyziologická schéma vzniku IBS
(upravené podľa Ford A. NEJM 2017)

Vplyv serotonínu

Serotinín je považovaný za kľúčový neurotransmitter a parakrinne signálnu molekulu v dvojcestnej signalizácii CNS-GIT. Prevažná väčšina (80%) jeho množstva v rámci tela sa nachádza v tráviacom trakte, konkrétne v enterochromafinných bunkách alebo enterických neurónoch. Reguluje a vo všeobecnosti stimuluje sekreторickú, motorickú a senzorickú funkciu gastrointestinálneho systému. Uvoľňuje sa z enterochromafinných buniek ako odpoveď na mechanické a chemické stimuly a viaže sa na receptory v rozsahu tráviaceho traktu. Jeho vplyv na symptomatiku FGID bol najlepšie opísaný práve pri syndróme dráždivého čreva, kde podávanie 5-HT₃ antagonistov, resp. 5-HT₄ agonistov prináša ovplyvnenie prejavov ochorenia. Barbara a kolektív preukázali, že spontánna sekrécia serotonínu je signifikantne zvýšená u pacientov s IBS bez ohľadu na podtyp ochorenia a koreluje so stupňom abdominálnej bolesti.

Zmeny črevnej mikroflóry

Mikroflóra tráviaceho systému má úzky súvis s periférnym nervovým systémom aj jeho vyššími oddielmi. Črevný mikrobióm komunikuje s centrálnou nervovou sústavou minimálne 3 paralelnými a interagujúcimi dráhami zahŕňajúcimi nervové, endokrinné a imunitné signálne procesy. Preto existuje reálny predpoklad o súvisе zmeny bakteriálnej kolonizácie čriev a rozvojom symptómov IBS.

Dysfunkcia ANS

Jedným z možných mechanizmov prispievajúcim k vzniku a trvaniu funkčných porúch gastrointestinálneho systému sa na základe výskumu za posledných 10 rokov javí dysfunkcia autonómneho nervového systému. Vznik symptómov IBS pravdepodobne súvisí s narušením základných kardiovaskulárnych reflexov. Tougas a kolektív poukázali na to, že pacienti s IBS so zvýšeným tonusom sympatika a nízkou vagovou aktivitou majú tendenciu k zápche. Na druhej strane, pacienti s hnačkou majú zvýšenú aktivitu parasympatika. Salvioli a kolektív porovnávali priemerný tlak krvi a pulzu pri ortostatickom teste u pacientov s IBS. Nebol zistený signifikantný rozdiel v priemernom tlaku krvi medzi pacientmi s IBS a kontrolami, ale frekvencia srdca bola signifikantne zvýšená u pacientov s IBS (priemerne 69/min proti 61/min). Pri stresovom teste rektosigmoidoskopiou sa ukázalo, že pacienti s IBS majú nižšiu kardiosympatonickú

a kardiovagálnu odpoveď na stimulus ako kontroly. Táto narušená odpoveď korelovala s dĺžkou ochorenia. Na dysreguláciu autonómnej odpovede na stres u pacientov s IBS poukazujú aj výsledky autorov tohto učebného textu. Pacienti s IBS majú trvale zníženú aktivitu vágovej odpovede, naopak, počas stresu je odpoveď sympatiku výraznejšia ako u kontrolnej skupiny bez ohľadu na charakter stresového podnetu. Ukazuje sa teda, že pacienti so syndrómom dráždivého čreva majú narušenú dynamickú sympatikovagálnu odpoveď na stresový podnet. Čo je navyše zaujímavé, prvotné dáta poukazujú, že tento mechanizmus je prítomný aj u pacientov s ďalšími funkčnými poruchami tráviaceho traktu.

Pôsobenie stresu

Santos a kolektív poukázali na zvýšenie intestinálnej permeability počas stresovej záťaže za účinku cholinergdnej inervácie a aktivácie mastocytov v mukóze tráviaceho traktu. Iný mechanizmus predstavuje vzťah medzi mediátormi aktivovanými pri stresových odpovediach, noradrenalinu a kortikoliberínu (CRF) na vznik príslušnej senzori-motorickej odpovede gastrointestinálneho systému. CRF-1 receptor má úlohu v mediácii stresom indukovanej zvýšenej kontrakcie čreva, CRF-2 pôsobí v stresom indukovanej žalúdočnej hypomotilite. Úloha CRF, ako dôležitého mediátora stresovej odpovede organizmu, predstavuje nezanedbateľný faktor rozvoja syndrómu dráždivého čreva. Patofyziológia stresom indukovanej exacerbácie IBS symptómov je pravdepodobne podmienená (okrem iných faktorov) aj centrálnou hypersekréciou CRF. Existuje vysoká miera komorbít spojených s IBS a stresom podmienenými poruchami správania ako anxióza a depresia. Pacienti s IBS majú signifikantne zvýšené hodnoty anxiózy, interpersonálnej senzitivity, depresie, hostility a somatizácie. Tieto skutočnosti potom ovplyvňujú ich vnímanie bolesti.

Genetické faktory

Sporadické práce skúmajúce genetický podklad funkčných ochorení gastrointestinálneho traktu priniesli niekoľko tvrdení v prospech úlohy dedičnosti a génového polymorfizmu v etiopatogenéze FGID. Štúdie na dvojčikách udávajú dedičnosť funkčných porúch v rozmedzí od 22-57%. Populačný výskum zo Švédska na súbore viac ako 50 000 ľudí preukázal zvýšené riziko vzniku IBS u prvo-, druho- a tret'ostupňových príbuzných. Bolo identifikovaných niekoľko génových polymorfizmov, ktoré majú s

najväčšou pravdepodobnosťou súvis s rozvojom IBS. Jeden z najsilnejších dôkazov úlohy genómu v etiopatogenéze FGID na základe literatúry je polymorfizmus TNFSF15 génu, ktorý je zároveň asociovaný so vznikom Crohnovej choroby, ulceróznej kolitídy a spondyloartritídy. Ďalšie polymorfizmy u pacientov s IBS boli pozorované na génoch TLR9, HTR3E, NPSR1, KLB, SCN5A, CDC42 alebo KDELR2. Z celkového hľadiska funkčných porúch dochádza pravdepodobne u týchto ochorení k polymorfizmom génov kódujúcich opioidné a serotogénne receptory v tráviacom trakte ale aj proteíny s imunomodulačným alebo neuromodulačným efektom ako OPRM1, IL4, IL4R a TNF.

Klinický obraz a diagnostika

Vzhľadom na neprítomnosť patologického nálezu získaného štandardnými zobrazovacími a laboratórnymi technikami, zlatým štandardom diagnostiky IBS stále predstavujú diagnostické, symptomatické kritéria. Z nich najpoužívanjšie sú *IV. Rímske kritériá*.

IV. Rímske kritéria pre syndróm dráždivého čreva:

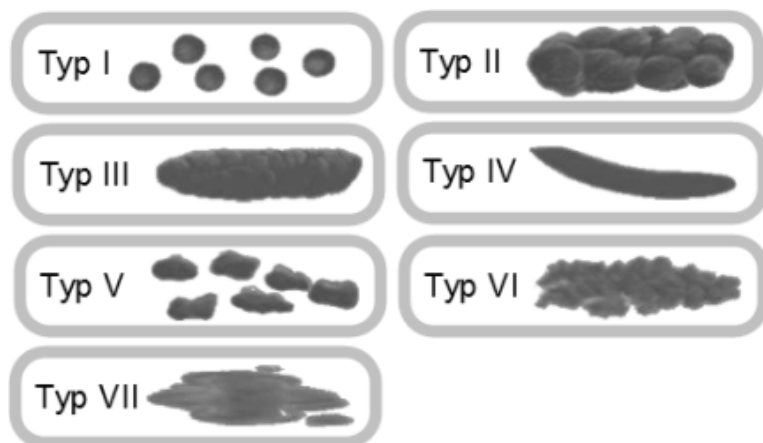
Rekurentné bolesti brucha objavujúce sa v priemere aspoň 1 deň do týždňa za posledné 3 mesiace asociované aspoň s 2 z nasledovných:

- Majúce vzťah k defekácii
- Asociované so zmenou frekvencie vyprázdňovania
- Asociované so zmenou charakteru stolice

Na základe prevažujúcich príznakov (vhodné využiť Bristolskú škálu stolice - obrázok 58) je možné klasifikovať ochorenie na IBS-D (hnačka), IBS-C (zápcha), IBS-M (zmiešaný typ), IBS-U (nezaraditeľný).

- IBS-D (predominatne sa prejavujúci hnačkou): riedka až vodnatá stolica viac ako 25% alebo tvrdá stolica menej ako 5% defekácií.
- IBS-C (predominantne sa prejavujúci zápchou): tvrdá alebo hrudkovitá stolica viac ako 25% alebo riedka stolica menej ako 25% defekácií.
- IBS-M (zmiešaný typ): tvrdá alebo hrudkovitá stolica viac ako 25% alebo vodnatá stolica viac ako 25% defekácií.
- IBS-U (nezatriedený typ): pri nemožnosti zaradiť do kritérií vyššie

V prípade, že u pacienta nenachádzame organické postihnutie gastrointestinálneho traktu, nie je prítomný žiaden z varovných príznakov (tabuľka 18) a spĺňa IV. Rímske kritéria, je možné relatívne spoľahlivo vyjsloviť diagnózu IBS.



Obrázok 60 Bristolská škála stolice.

Typ I: Oddelené, tvrdé hrudky, tzv. bobky, Typ II: Jaternicový typ s naznačenými hrudkami, Typ III: Jaternicový typ s ryhami na povrchu, Typ IV: Tvar jaternice, hada, vyhladený povrch, mäkká, Typ V: Hrudky, mäkké, ostré okraje, ľahká pasáž, Typ VI: Kašovitá stolica, čiastočne rozskúsovaná, nerovné okraje, Typ VII: Úplne tekutá stolica; Typ I-II je charakteristický pre obštipáciu, Typ III-V charakterizuje normálnu stolicu, Typ VI-VII sa označuje ako hnačka

Pri type IBS-D alebo IBS-M je zároveň vhodný odber serológie za účelom vylúčenia celiakie. Netreba tiež zabudnúť, že infekcia *Giardia Lamblia* alebo *Blastocystis Hominis* sa tiež môže prejavovať podobnými symptómami ako IBS. U malej časti pacientov s podozrením na IBS-D sa nakoniec potvrdí mikroskopická kolitída. Na túto diagnózu môže upozorniť niekoľko faktorov. A to najmä vek pacienta nad 50 rokov, nočné defekácie, úbytok hmotnosti, krátke trvanie hnačky, rozšírenie medikamentózneho liečby chronických ochorení krátko pred príznakmi a v komorbiditách eventuálne prítomné autoimunitné ochorenia. U pacientov so syndrómom dráždivého čreva je vhodné vziať do úvahy aj chronické medikácie, ktoré užívajú v dôsledku iných komorbidít. Medzi lieky, ktoré môžu zhoršovať prejavy IBS patria: výživové doplnky s obsahom vápnika, železa, magnézia, antihistaminiká, nesteroidové antiflogistiká, antibiotiká, antidepresíva, antiparkinsoniká, antipsychotiká, Ca-blokátory, diuretiká, metformín, opiáty a sympatomimetiká.

Snaha o identifikáciu vhodných biomarkerov, ktoré by boli schopné s vysokou špecifitou a senzitivitou identifikovať pacientov so syndrómom dráždivého čreva dosiaľ viedla k čiastkovým úspechom. Spomenúť je možné napríklad protilátky proti

toxínu, ktorý produkujú niektoré gram negatívne baktérie (anti-CdtB) alebo bielkoviny spolutvoriace cytoskelet (anti-vinkulín), ktorých hladiny sú elevované u pacientov s PI-IBS. Na základe týchto protilátok bol vyvinutý komerčný test, ktorý je možný využiť u pacientov s IBS s hnačkou ako dominantným symptómom. Jeho špecifita je približne 90% avšak pri nízkej senzitivite, približne 30-40%. Ďalším potencionálnym markerom je zonulín, proteín regulujúci tesné spojenia v črevnom epitele, ktorého hladina v sére sa zvyšuje pri narušení týchto spojení. Zvýšené hodnoty zonulínu boli pozorované u pacientov s IBS-D, pričom korelovali so závažnosťou symptómov, ale možnosť považovať ho za jednoznačný marker aktivity ochorenia je predčasné vzhľadom na ďalšie štúdie, kde tento jav potvrdený nebol.

Anamnéza	Fyzikálny nález	Rodinná anamnéza	Laboratórny nález
Vek nad 50 rokov	Ulcerácie/afty v ústnej dutine	Celiakia	Anémia
Nočná alebo refraktérna hnačka	Zvýšená TT	kolorektálny karcinóm/polypy	Leukocytóza
Váhový úbytok viac ako 3 kg	Pozitivita stolice na okultné krvácanie	Nešpecifické črevné zápaly	Zvýšená sedimentácia/ CRP
Krvácanie z konečníka	Rezistencia v oblasti brucha/ rekta		Iné abnormálne biochemické parametre
Pozitívna cestovateľská/epidemiolo gická anamnéza	Krvácanie z konečníka		
Ťažká obstipácia/hnačka	Kožné poruchy suspektné pre IBD (dermatitis herpetiformis, erythema nodosum)		

Tabuľka 18 Varovné príznaky v rámci diferenciálnej diagnostiky IBS

(upravené podľa Lacy et al. 2015)

Terapia

Základ úspešnej terapie pacientov s IBS predstavuje dôverný vzťah medzi lekárom a pacientom. Je potrebný dostatočný čas na rozhovor s komplexným vysvetlením etiopatogenézy ochorenia a následnej terapie. Pacient by mal byť uistený, že jeho ochorenie, napriek často výrazným symptómom, nie je smrteľné. Rovnako by mal byť informovaný o tom, že napriek tomu, že ochorenie nie je vyliečiteľné, je pri vhodnej individualizovanej terapii a prístupe k režimovým a diétnym opatreniam dobre liečiteľné, resp. primerane medikamentózne ovplyvniteľné.

Diétne a režimové opatrenia:

Význam diétnych opatrení pri IBS je značný. Aj keď klasické potravinové alergie nie sú pri tomto ochorení vo zvýšenej miere prítomné, množstvo pacientov pociťuje príznaky z potravinových intolerancií, napríklad po konzumácii potravín obsahujúcich laktózu. V súčasnosti populárne vylúčenie gluténu z potravy, aj u zdravých ľudí, prináša úľavu pacientom od príznakov. Avšak je možné, že skôr ako samotným gluténom, je zhoršenie symptómov IBS spôsobené prítomnosťou zle absorbovateľných uhl'ohydrátov v obilninách. Ako vhodný typ diéty sa javí reštrikcia FODMAP (Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols), aj keď výsledky štúdií nie sú jednoznačné, všeobecne je možné tvrdiť, že u pacientov s IBS tzv. low FODMAP diéta (dodržiavaná pod zdravotným dozorom) prináša zmiernenie príznakov u signifikantnej časti pacientov. FODMAP sa nachádzajú v potravinách ako obilniny, cibuľa, niektoré druhy ovocia a zeleniny, sorbitol a v niektorých mliečnych produktoch. Príjem týchto živín vedie k zvýšenej sekrécii vody do lúmenu tenkého čreva a fermentácii. U zdravých osôb tieto procesy nespôsobujú ťažkosti, ale u pacientov s IBS s viscerálnou hypersenzitivitou dochádza ku skorým aj neskorým postprandiálnym príznakom, akými sú nafukovanie, zvýšená flatulencia a abdominálne bolesti. Primeraná fyzická aktivita vykonávaná v pravidelných intervaloch zlepšuje príznaky IBS. Pozitívny efekt má už 20 minút chôdze denne, alebo stredná aeróbna aktivita 3-5 krát týždenne po dobu 20-60 minút. Dostatok kvalitného spánku je rovnako dôležitý.

Medikamentózna terapia:

V súčasnosti neexistuje kauzálna liečba IBS. Symptomatická farmakologická liečba sa pochopiteľne líši na základe predominantných prejavov ochorenia. Prehľadne sú aktuálne možnosti terapie zhrnuté v tabuľke 19.

Špecifická terapia IBS-D

Spazmolytiká

Predstavujú terapiu s krátkodobou úľavou od bolestí a nafukovania. Najčastejšie sa jedná o blokátory Ca-kanála a anticholinergiká. Vzhľadom na to, že pacienti s IBS majú zvýšený gastrokolický reflex, mediovaný cholinergným systémom, majú svoje opodstatnenie anticholinergiká aj blokátory Ca-kanálov. Okrem voľne predajných liekov

je možné pacientovi predpísať blokátor Ca-kanála (pinaverium bromid) alebo anticholinergikum (mebeverin). Pepermintový olej, resp. jeho výťažok, pôsobí rovnako prostredníctvom blokády Ca-kanálov. V dávke 187-225 mg 3x denne prispieva u niektorých pacientov k ústupu syndrómov, resp. ich zmierneniu. Vedľajší efekt môže byť pyróza.

Antidiarhoiká

Vo svete používané a rovnako aj u nás dostupné sú loperamid a difenoxylát. Loperamid aj difenoxylát pôsobia ako agonisti na opioidných receptoroch v čreve, znižujú črevnú motilitu, sekréciu tekutín do lúmen čreva a zvyšujú tonus zvieračov. Zlepšujú tým charakter a frekvenciu stolice, avšak nespôsobujú úľavu od ďalších príznakov IBS. Z hľadiska dlhodobého užívania je vhodnejší loperamid, keďže neprestupuje na rozdiel od difenoxylátu hematoencefalickou bariérou.

Antibiotiká

Na základe štúdií TARGET 1 a 2 bol preukázaný pozitívny účinok podávania rifaximínu v dávke 400-550mg 3x denne po dobu 14 dní na celkové symptómy IBS. Rifaximín ako nevstrebateľné, širokospektrálne antibiotikum nepredstavuje riziko zvýšenej kolonizácie *Clostridium Difficile* v tráviaceho trakte. Neboli ani preukázané jeho systémové vedľajšie účinky. TARGET 3 preukázala jeho účinnosť aj pri opakovanej terapii u pacientov, u ktorých sa po niekoľkých týždňoch od iniciálnej terapie rozvinuli opätovné príznaky ochorenia.

5-HT₃ antagonisti

Vzhľadom na silný prokinetický vplyv serotonínu na motilitu tráviaceho traktu môže mať liečba 5-HT₃ antagonistami svoje opodstatnenie. V USA používaný alosetron u nás nie je dostupný. Zlepšuje abdominálny dyskomfort, zmierňuje bolesť, znižuje frekvenciu stolíc avšak pre jeho závažný vedľajší účinok (ischemická kolitída s prevalenciou 0,2%) je prísne indikovaný pre použitie u žien, ktoré sú non-respondérky na predchádzajúcu terapiu a je u nich prítomný ťažký priebeh ochorenia. Ďalšie lieky z tejto skupiny predstavujú ondasetron, granisetron, ranisetron, u nás indikované ako antiemetiká.

Neuromodulancia- Tricyklické antidepresíva

Dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia na 50 pacientoch s IBS-D, ktorým boli podávané nízke dávky amitriptylínu (10mg na noc) preukázala signifikantné zníženie frekvencie riedkej až vodnatej stolice a pocitu neuspokojivej defekácie. Za daný efekt je zodpovedný ich anticholinergný účinok. Výsledky ďalších štúdií sú relatívne nekonzistentné, ale pomerne veľká zhoda panuje v signifikantnom efekte zníženia bolesti. Na Slovensku je dostupný okrem amitriptylínu aj imipramín.

Probiotiká

Na slovenskom trhu sa v súčasnosti nachádza veľké množstvo rôznych voľne dostupných probiotických liečiv. Ich účinok je však veľmi individuálny a pozitívny terapeutický efekt nebol jednoznačne preukázaný. Najbližšie k možným pozitívnym účinkom na nafukovanie a črevnú činnosť sa javí pri použití *Bifidobacteria infantis* a *Sacharomyces Boulardii*.

Špecifická terapia IBS-C

Vláknina

Pravidelný prísun vlákniny (kombinácia vstrebateľnej aj nevstrebateľnej vlákniny) pozitívne ovplyvňuje motilitu čriev. Pokiaľ jej prísun v potrave nie je dostatočný, alebo nie je možný, na Slovenskom trhu existuje veľké množstvo voľne predajných doplnkov výživy s vysokým obsahom vlákniny. Pri výbere vhodného prípravku by mal mať pacient na pamäti obmedzenia FODMAP diéty. U niektorých pacientov môže byť zvýšený príjem vlákniny zle tolerovaný v dôsledku zvýšenej flatulencie a pocitu nafukovania. Dávka by mala byť postupne vytitrovaná na základe efektu do 20-30 g denne.

Laxatíva

Na trhu sa nachádza veľké množstvo rôznych voľne dostupných prípravkov s laxatívnymi účinkami. Pre IBS sa javia ako vhodné osmotické laxatíva (laktulóza, glykoly) aj stimulačné, resp. kontaktné laxatíva (bisacodyl). Na rozdiel od laktulózy nie jej Bisacodyl vhodný na dlhodobé podávanie.

5HT₄ agonisti

Zvyšujú kontraktilitu čreva a zosilňujú peristaltické pohyby. Určené sú pre ťažké, dlhotrvajúce obštipácie. Tegaserod nie je dostupný pre jeho popísané vedľajšie účinky na kardiovaskulárny systém. Efektívnym liekom je Prucaloprid.

Neuromodulanciá- SSRI/NSRI

Do úvahy prichádzajú u pacientov s komorbiditami depresie a anxiety, pre ich diarhoický účinok. Pozitívny účinok liečby citalopramom bol preukázaný pri počiatočnej dávke 20mg až do titrácie 40mg denne počas 3 týždňov. Čiastočný efekt sa preukázal po 3 týždňoch liečby avšak úplný ústup symptómov IBS nebol prítomný ani po 6 týždňoch.

Lieky s prosekrečným účinkom

Na Slovensku nie sú v súčasnosti schválené. Pozitívny efekt sa popisuje u lubiprostonu, čo je aktivátor chloridového kanála. Stimuluje sekréciu tekutín do lúmen čreva a zlepšuje celkové príznaky IBS. Stabilizáciou mukozálnej membrány môže viesť k redukovaniu zápalu a zvýšenej senzitivity. Linaclotid je agonista guanyl cyklázy-C. Jeho účinok spočíva v zvýšení intra- a extracelulárnej koncentrácie cGMP (cyklický guanosin monofosfát), čo má za následok zvýšenú sekréciu chloridov, bikarbonátov a tekutín do čreva. Zároveň zvýšené koncentrácie extracelulárnej cGMP znižujú viscerálnu bolesť.

Ďalšie možnosti terapie:

Eluxadolin: V nedávnej dobe schválený americkou FDA pre liečbu IBS-D. Farmakologicky sa jedná o antagonistu δ -opioidného receptora a agonistu μ - a κ -opioidného receptora. Je minimálne absorbovaný a jeho účinok je lokálny. Zároveň so znížením motility čreva pôsobí aj analgeticky, čím je jeho účinok globálny.

Octreotid: Podávanie 20mg octreotidu intramuskulárne každé 4 týždne zlepšuje po 8 týždňoch príznaky IBS-M a IBS-C. Pre jednoznačné zhodnotenie efektivity sú potrebné ďalšie dáta.

Plecanatid: Agonista guanyl cyklázy-C. Predpokladá sa jeho hlavný účinok v proximálnej časti tenkého čreva. Efektívny pri terapii IBS-C, ako vedľajší účinok sa v 6% prípadoch môže vyskytnúť hnačka

Ketotifén: Vzhľadom na predpoklad alterovanej imunitnej reakcie organizmu u pacientov s IBS, môže mať tento liek pozitívny účinok v liečbe IBS. Znižuje viscerálnu hypersenzitivitu a u pacientov dochádza k celkovému zmierneniu príznakov.

Mechanizmus účinku	Agens	Efektivita	Kvalita dát	Vedľajšie účinky	Limitácie dát
Relaxácia hladkej svaloviny	Spazmolytiká	+/-	Nízka	Suchosť úst, porucha vízu	Žiadne vysoko kvalitné štúdie, heterogenita medzi štúdiami
	Peppermintový olej	+	Stredná	Nevýznamné	Heterogenita medzi štúdiami
Sekretagóga	Lubiprostone	+	Stredná	Nauzea	Mierny efekt oproti placebo
	Linaklotide	+	Vysoká	Hnačka	Žiadne
	Plecanatide	+	Vysoká	Hnačka	Žiadne
	Tenapanor	+/-	Stredná	Hnačka	V štádiu 3 klinickej štúdie
Neuromodulárory	Antidepresíva	+	Stredná	Suchosť úst	Heterogenita medzi štúdiami
	Neurokinín NK2 agonisti	Neznáme	Stredná	Nevýznamné	Čaká sa na štádium 3 klinickej štúdie
	H1 antagonisti	Neznáme	Nízka	Nevýznamné	Čaká sa na štádium 2B klinickej štúdie
	TSPO inhibítor	+/-	Nízka	Nízka efektivita	Čaká sa na štádium 2B klinickej štúdie
Opioidy	Loperamid	+/-	Nízka	Limitované dáta	Málo štúdií, nízko populačné štúdie
	Eluxadoline	+	Vysoká	Akútna pankreatitída	Malý celkový efekt
5-HT3 antagonisti		+	Vysoká	Alosetron-isch.kolitída	Málo štúdií
5-HT4 agonisti		+/-	Vysoká	Hnačky, nafukovanie	Dáta pre staršie lieky, pre novšie ako prucaloprid nie
Sekvestory žlčových kyselín	Cholestyramin	Neznáme	Nízka	Limitované dáta	Nie sú publikované RCT
ATB	Rifaximin	+	Stredná	Nevýznamné	Len mierny benefit

Tabuľka 19 Aktuálne farmakologické možnosti terapie IBS.

(upravené podľa Camilleri, Mayo Clinic Proceeding 2019)

Súhrn a praktické odporúčania

1. Syndróm dráždivého čreva patrí medzi najčastejšie funkčné poruchy gastrointestinálneho systému s prevalenciou v svetovej populácii 4-11 %.
2. Patofyziológia je multifaktoriálna a komplexná. Príznaky ochorenia pravdepodobne vyvoláva kombinácia faktorov ako: viscerálna hypersenzitivita, črevná dysmikróbia, narušená autonómna nervová regulácia, abnormálne reakcie na stres (neurohumorálne), genetický profil.
3. Diagnostika je založená na symptómoch pri vylúčení iných príčin ťažkostí
4. V súčasnosti je na trhu dostupný biomarkerový test pre IBS-D, ale jeho senzitivita je nízka
5. Liečba je symptomatická a vysoko individuálna v závislosti od dominujúcich príznakov ochorenia

Bibliografia

- 1 Akbar, A. *et al.* Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* **57**, 923-929, doi:10.1136/gut.2007.138982 (2008).
- 2 Aziz, I. & Simrén, M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, doi:10.1016/S2468-1253(20)30212-0 (2020).
- 3 Barbara, G. *et al.* Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* **65**, 82-90, doi:10.1136/gutjnl-2014-308188 (2016).
- 4 Barbara, G. *et al.* The immune system in irritable bowel syndrome. *Journal of neurogastroenterology and motility* **17**, 349-359, doi:10.5056/jnm.2011.17.4.349 (2011).
- 5 Barbara, G. *et al.* Mast Cell-Dependent Excitation of Visceral-Nociceptive Sensory Neurons in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* **132**, 26-37, doi:10.1053/J.GASTRO.2006.11.039 (2007).
- 6 Bashashati, M. *et al.* Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterology & Motility*, doi:10.1111/nmo.13192 (2017).
- 7 Biesiekierski, J. R. *et al.* No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates. *Gastroenterology* **145**, 320-328.e323, doi:10.1053/J.GASTRO.2013.04.051 (2013).
- 8 Black, C. J. *et al.* in *Gut* (BMJ Publishing Group, 2019).
- 9 Bonfiglio, F. *et al.* A GWAS meta-analysis from 5 population-based cohorts implicates ion channel genes in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, doi:10.1111/nmo.13358 (2018).
- 10 Boyer, J. *et al.* Inflammatory cell distribution in colon mucosa as a new tool for diagnosis of irritable bowel syndrome: A promising pilot study. *Neurogastroenterology and Motility*, doi:10.1111/nmo.13223 (2018).
- 11 Bray, N. *et al.* Tu1618 – Patients with Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDS) Benefit from a Multidisciplinary Integrated Treatment Approach to Reduce Anxiety and Depressive Symptoms. *Gastroenterology* **156**, S-1064, doi:10.1016/S0016-5085(19)39623-4 (2019).
- 12 Brenner, D. M. *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *The American Journal of Gastroenterology*, doi:10.1038/s41395-018-0026-7 (2018).
- 13 Brun, P. *et al.* Saccharomyces boulardii CNCM I-745 supplementation reduces gastrointestinal dysfunction in an animal model of IBS. *PLoS ONE*, doi:10.1371/journal.pone.0181863 (2017).
- 14 Camilleri, M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *The New England journal of medicine* **367**, 1626-1635, doi:10.1056/NEJMra1207068 (2012).
- 15 Camilleri, M. in *Mayo Clinic Proceedings* Vol. 93 1858-1872 (Elsevier Ltd, 2018).
- 16 Camilleri, M. & Boeckxstaens, G. in *Gut* Vol. 66 966-974 (BMJ Publishing Group, 2017).
- 17 Camilleri, M. & Ford, A. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Medicine* **6**, 101, doi:10.3390/jcm6110101 (2017).
- 18 Camilleri, M. & Ford, A. C. in *Handbook of Experimental Pharmacology* Vol. 239 (Springer New York LLC, 2017).
- 19 Carrasco-Labra, A., Lytvyn, L., Falck-Ytter, Y., Surawicz, C. M. & Chey, W. D. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology* **157**, 859-880, doi:10.1053/j.gastro.2019.06.014 (2019).
- 20 Cash, B. D., Lacy, B. E., Schoenfeld, P. S., Dove, L. S. & Covington, P. S. Safety of Eluxadoline in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *The American journal of gastroenterology* **112**, 365-374, doi:10.1038/ajg.2016.542 (2017).
- 21 Cenac, N. *et al.* Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *The Journal of clinical investigation* **117**, 636-647, doi:10.1172/JCI29255 (2007).
- 22 Chang, L. *et al.* Functional Bowel Disorders: A Roadmap to Guide the Next Generation of Research. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2017.12.010 (2018).
- 23 Cheng, P. *et al.* Autonomic response to a visceral stressor is dysregulated in irritable bowel syndrome and correlates with duration of disease. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* **25**, e650-659, doi:10.1111/nmo.12177 (2013).

- 24 Chumpitazi, B. P., Kearns, G. L. & Shulman, R. J. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, doi:10.1111/apt.14519 (2018).
- 25 Dinan, T. G., Cryan, J., Shanahan, F., Keeling, P. W. N. & Quigley, E. M. M. IBS: an epigenetic perspective. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **7**, 465-471, doi:10.1038/nrgastro.2010.99 (2010).
- 26 Dionne, J. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, doi:10.1038/s41395-018-0195-4 (2018).
- 27 Drossman, D. A. *et al.* Functional Gastrointestinal Disorders Fourth Edition-Volume 1. 1-800 (2016).
- 28 Drossman, D. A. *et al.* in *Gastroenterology* Vol. 154 1140-1171.e1141 (W.B. Saunders, 2018).
- 29 Dunlop, S. P. *et al.* Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *The American journal of gastroenterology* **101**, 1288-1294, doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00672.x (2006).
- 30 El-Salhy, M., Hatlebakk, J. G. & Hausken, T. in *Neuropeptides* Vol. 79 101973 (Churchill Livingstone, 2020).
- 31 Enck, P. *et al.* Irritable bowel syndrome. *Nature reviews. Disease primers* **2**, 16014, doi:10.1038/nrdp.2016.14 (2016).
- 32 Eswaran, S. *et al.* A Diet Low in Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols Improves Quality of Life and Reduces Activity Impairment in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, doi:10.1016/j.cgh.2017.06.044 (2017).
- 33 Farzaneh, N., Ghobaklou, M., Moghimi-Dehkordi, B., Naderi, N. & Fadaei, F. Effects of demographic factors, body mass index, alcohol drinking and smoking habits on irritable bowel syndrome: a case control study. *Annals of medical and health sciences research* **3**, 391-396, doi:10.4103/2141-9248.117958 (2013).
- 34 Ford, A. C., Lacy, B. E. & Talley, N. J. Irritable Bowel Syndrome. *New England Journal of Medicine* **376**, 2566-2578, doi:10.1056/NEJMra1607547 (2017).
- 35 Ford, A. C. *et al.* American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, doi:10.1038/s41395-018-0084-x (2018).
- 36 Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M. & Camilleri, M. in *The Lancet* Vol. 396 1675-1688 (Lancet Publishing Group, 2020).
- 37 Gawron, A. J. & Bielefeldt, K. in *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2017).
- 38 Grinsvall, C. *et al.* Association between pain sensitivity and gray matter properties in the sensorimotor network in women with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, doi:10.1111/nmo.14027 (2020).
- 39 Halkjær, S. I. *et al.* Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* **67**, 2107-2115, doi:10.1136/gutjnl-2018-316434 (2018).
- 40 Halmos, E. P. *et al.* Inaccuracy of patient-reported descriptions of and satisfaction with bowel actions in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*, doi:10.1111/nmo.13187 (2018).
- 41 Huaman, J.-W. *et al.* Effects of Prebiotics vs a Diet Low in Fodmaps in Patients with Functional Gut Disorder. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2018.06.045 (2018).
- 42 Jabbar, K. S. *et al.* Association between *Brachyspira* and irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* **0**, gutjnl-2020-321466, doi:10.1136/gutjnl-2020-321466 (2020).
- 43 Keating, G. M. Eluxadolone: A Review in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Drugs* **77**, 1009-1016, doi:10.1007/s40265-017-0756-7 (2017).
- 44 Klooker, T. K. *et al.* The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* **59**, 1213-1221, doi:10.1136/gut.2010.213108 (2010).
- 45 Lackner, J. M. *et al.* Improvement in Gastrointestinal Symptoms After Cognitive Behavior Therapy for Refractory Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2018.03.063 (2018).
- 46 Lam, C. *et al.* A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut* **65**, 91-99, doi:10.1136/gutjnl-2015-309122 (2016).

- 47 Laterza, L. *et al.* Rifaximin for the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **16**, 607-615, doi:10.1517/14656566.2015.1007951 (2015).
- 48 Levy, R. L. *et al.* Irritable bowel syndrome in twins: Heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* **121**, 799-804, doi:10.1053/gast.2001.27995 (2001).
- 49 Linsalata, M., Riezzo, G., Clemente, C., D'Attoma, B. & Russo, F. Noninvasive Biomarkers of Gut Barrier Function in Patients Suffering from Diarrhea Predominant-IBS: An Update. *Disease Markers* **2020**, doi:10.1155/2020/2886268 (2020).
- 50 Lipták, P. Úloha autonómneho nervového systému pri funkčných ochoreniach gastrointestinálneho traktu. Martin: JLF UK, 2019. 105 s. Dizertačná práca.
- 51 Lipták, P. *et al.* Autonomic dysregulation in irritable bowel syndrome, functional dyspepsia and globus pharyngeus – a review of literature and pilot results. *Gastroenterologie a hepatologie* **74**, 327-333, doi:10.14735/amgh2020327 (2020).
- 52 Lipták, P., Schnierer, M., Bánovčín, P. & Hyrdel, R. Syndróm dráždivého čreva - novinky v terapii. *Gastroenterológia pre prax* **15**, 79-84 (2016).
- 53 Lipták, P., Schnierer, M., Nosáková, L. & Hyrdel, R. Vplyv diétnych faktorov na symptómy syndrómu dráždivého čreva. *Gastroenterológia pre prax* **16**, 88-91 (2017).
- 54 Long, Y. *et al.* MLCK-mediated intestinal permeability promotes immune activation and visceral hypersensitivity in PI-IBS mice. *Neurogastroenterology & Motility*, doi:10.1111/nmo.13348 (2018).
- 55 Masuy, I., Van Oudenhove, L., Tack, J. & Biesiekierski, J. R. Effect of intragastric FODMAP infusion on upper gastrointestinal motility, gastrointestinal, and psychological symptoms in irritable bowel syndrome vs healthy controls. *Neurogastroenterology and Motility*, doi:10.1111/nmo.13167 (2018).
- 56 Menees, S. & Chey, W. Open Peer Review The gut microbiome and irritable bowel syndrome [version 1; referees: 3 approved]. doi:10.12688/f1000research.14592.1 (2018).
- 57 Midenford, I. *et al.* Associations among neurophysiology measures in irritable bowel syndrome (IBS) and their relevance for IBS symptoms. *Scientific Reports* **10**, doi:10.1038/s41598-020-66558-w (2020).
- 58 Nee, J. *et al.* Randomized Clinical Trial. *Clinical and Translational Gastroenterology* **10**, e00110, doi:10.14309/ctg.0000000000000110 (2019).
- 59 Nelkowska, D. D. Treating irritable bowel syndrome through an interdisciplinary approach. *Annals of Gastroenterology*, doi:10.20524/aog.2019.0441 (2019).
- 60 Oka, P. *et al.* Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* **5**, 908-917, doi:10.1016/S2468-1253(20)30217-X (2020).
- 61 O'Keefe, M. *et al.* Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*, doi:10.1111/nmo.13154 (2018).
- 62 Ozge Tosun, R. D., Mehmet Sargin, Can Dolapcioglu, Emel Ahishali. Frequency of Irritable Bowel Syndrome Among Healthcare Personnel. *Gastroenterology Nursing* **39**, 227-231, doi:10.1097/sga.000000000000188 (2016).
- 63 Palsson, O. S., Whitehead, W., Törnblom, H., Sperber, A. D. & Simren, M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology* **158**, 1262-1273.e1263, doi:10.1053/j.gastro.2019.12.021 (2020).
- 64 Palsson, O. S., Whitehead, W., Törnblom, H., Sperber, A. D. & Simren, M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2019.12.021 (2020).
- 65 Park, S. H. *et al.* Resilience is decreased in irritable bowel syndrome and associated with symptoms and cortisol response. *Neurogastroenterology and Motility*, doi:10.1111/nmo.13155 (2018).
- 66 Pimentel, M. & Lembo, A. in *Digestive Diseases and Sciences* Vol. 65 829-839 (Springer, 2020).
- 67 Pimentel, M. *et al.* Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *New England Journal of Medicine* **364**, 22-32, doi:10.1056/NEJMoa1004409 (2011).
- 68 Pohl, D., Fried, M., Lawrance, D., Beck, E. & Hammer, H. F. Multicentre, non-interventional study of the efficacy and tolerability of linaclotide in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation in primary, secondary and tertiary centres: the Alpine study. *BMJ open* **9**, e025627, doi:10.1136/bmjopen-2018-025627 (2019).

- 69 Sajid, M. S., Hebbar, M., Baig, M. K., Li, A. & Philipose, Z. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* **22**, 412-422, doi:10.5056/jnm16004 (2016).
- 70 Salvioli, B. *et al.* Autonomic nervous system dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility* **27**, 423-430, doi:10.1111/nmo.12512 (2015).
- 71 Schey, R. & Rao, S. S. C. Lubiprostone for the Treatment of Adults with Constipation and Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences* **56**, 1619-1625, doi:10.1007/s10620-011-1702-2 (2011).
- 72 Schiller, L. R. in *American Journal of Gastroenterology* (2018).
- 73 Schnabel, L. *et al.* Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. *American Journal of Gastroenterology*, doi:10.1038/s41395-018-0137-1 (2018).
- 74 Selvaraj, S. M., Wong, S. H., Ser, H.-L. & Lee, L.-H. Role of Low FODMAP Diet and Probiotics on Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Progress In Microbes & Molecular Biology* **3**, doi:10.36877/pmmb.a0000069 (2020).
- 75 Shah, E. D., Almario, C. V., Spiegel, B. M. R. & Chey, W. D. Lower and Upper Gastrointestinal Symptoms Differ Between Individuals With Irritable Bowel Syndrome With Constipation or Chronic Idiopathic Constipation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, doi:10.5056/jnm17112 (2018).
- 76 Shah, E. D., Kim, H. M. & Schoenfeld, P. in *American Journal of Gastroenterology* (2018).
- 77 Shin, S. Y. *et al.* The Effect of Phloroglucinol in Patients With Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* **26**, 117-127, doi:10.5056/JNM19160 (2020).
- 78 Singh, R., Salem, A., Nanavati, J. & Mullin, G. E. The Role of Diet in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. doi:10.1016/j.gtc.2017.10.003 (2018).
- 79 Sirri, L., Grandi, S. & Tossani, E. Smoking in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Dual Diagnosis* **13**, 184-200, doi:10.1080/15504263.2017.1322226 (2017).
- 80 Stoicescu, A., Becheanu, G., Dumbrava, M., Gheorghe, C. & Diculescu, M. Microscopic colitis - a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Maedica* **7**, 3-9 (2012).
- 81 Sun, X., Threadgill, D. & Jobin, C. *Campylobacter jejuni* induces colitis through activation of mammalian target of rapamycin signaling. *Gastroenterology* **142**, 86-95.e85, doi:10.1053/j.gastro.2011.09.042 (2012).
- 82 Tabas, G. *et al.* Paroxetine to Treat Irritable Bowel Syndrome Not Responding to High-Fiber Diet: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Gastroenterology* **99**, 914-920, doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04127.x (2004).
- 83 Thabane, M. & Marshall, J. K. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology* **15**, 3591-3596, doi:10.3748/WJG.15.3591 (2009).
- 84 Tougas, G. The autonomic nervous system in functional bowel disorders. *Gut* **47 Suppl 4**, iv78-80; discussion iv87, doi:10.1136/GUT.47.SUPPL_4.IV78 (2000).
- 85 Trinkley, K. E. & Nahata, M. C. Medication management of irritable bowel syndrome. *Digestion* **89**, 253-267, doi:10.1159/000362405 (2014).
- 86 Tuck, C. J. & Vanner, S. J. Dietary therapies for functional bowel symptoms: Recent advances, challenges, and future directions. *Neurogastroenterology & Motility*, doi:10.1111/nmo.13238 (2017).
- 87 VAHEDI, H., MERAT, S., RASHIDIOON, A., GHODDOOSI, A. & MALEKZADEH, R. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **22**, 381-385, doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02566.x (2005).
- 88 Vara, E. J., Brokstad, K. A., Hausken, T. & Lied, G. A. Altered levels of cytokines in patients with irritable bowel syndrome are not correlated with fatigue. *International Journal of General Medicine*, 11-285, doi:10.2147/IJGM.S166600 (2018).
- 89 Varjú, P. *et al.* Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS ONE*, doi:10.1371/journal.pone.0182942 (2017).
- 90 Vasant, D. H. in *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* Vol. 5 879-880 (Elsevier Ltd, 2020).
- 91 Vork, L. *et al.* Rome III vs Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: A comparison of clinical characteristics in a large cohort study. *Neurogastroenterology & Motility*, doi:10.1111/nmo.13189 (2017).

- 92 Wang, X. J. & Camilleri, M. in *World Journal of Gastroenterology* Vol. 25 1185-1196 (Baishideng Publishing Group Co., Limited, 2019).
- 93 Wiley, J. W. & Chang, L. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* **155**, 1-4, doi:10.1053/j.gastro.2018.02.014 (2018).
- 94 Yang, M., Yu, Y., Lei, P. G. & Yuan, J. Comparative efficacy and safety of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and network meta-analysis protocol. *BMJ Open* **9**, doi:10.1136/bmjopen-2018-027376 (2019).
- 95 Zhou, Q. *et al.* MicroRNA 29 targets nuclear factor- κ B-repressing factor and Claudin 1 to increase intestinal permeability. *Gastroenterology* **148**, 158-169.e158, doi:10.1053/j.gastro.2014.09.037 (2015).
- 96 Zhou, Q. & Verne, G. N. New insights into visceral hypersensitivity--clinical implications in IBS. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* **8**, 349-355, doi:10.1038/nrgastro.2011.83 (2011).
- 97 Zhou, Q. *et al.* Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*, gutjnl-2017-315136, doi:10.1136/gutjnl-2017-315136 (2018).
- 98 Zhou, Q., Zhang, B. & Verne, G. N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* **146**, 41-46, doi:10.1016/j.pain.2009.06.017 (2009).
- 99 Zhou, S. Y. *et al.* FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. *Journal of Clinical Investigation*, doi:10.1172/JCI92390 (2018).
- 100 Zweig, A., Schindler, V., Becker, A. S., van Maren, A. & Pohl, D. in *Neurogastroenterology and Motility* (2018).

Chronická zápcha

Úvod

Jednou z najfrekvencovanejších diagnóz vyskytujúcich sa v gastroenterologickej praxi je chronická zápcha. Zápchu možno charakterizovať ako poruchu vyprázdňovania stolice, ktorú definuje znížená frekvencia vyprázdňovania (zvyčajne menej ako 3 stolice týždenne) s konzistenciou stolice na úrovni Bristol 1-2(3) (obrázok 58), ťažkosti pri vyprázdnení a taktiež pocit neuspokojivej defekácie. Zápchu sa klasifikuje ako akútnu, ktorá trvá menej ako týždeň a chronickú, trvajúcu typicky viac ako 4 týždne (podľa všeobecného konsenzu viac ako 3 mesiace).

Epidemiológia

Svetová prevalencia zápchy je približne 2-27% percent, z toho 95% prípadov spadá do kategórie funkčnej zápchy a iba v 5% sa jedná o symptomatický prejav organického ochorenia, nežiadúci účinok liečby prípadne dôsledok nevhodných diétnych návykov. V porovnaní s IBS (vrátane IBS-C) prevalencia zápchy v populácii vzrastá s vyšším vekom. Vekový priemer u pacientov s funkčnou zápchou sa pohybuje okolo 56 rokov z nich 76% tvoria ženy.

Patofyziológia

Vo všeobecnosti podľa etiológie hodnotíme príčinu zápchy ako primárnu (*zápchu s normálnym časom posunu* (NTC), *zápchu s pomalým časom posunu* (STC) a *zápchu zapríčinenú poruchami panvového dna a análnej oblasti*) alebo sekundárnu (užívanie liekov, sekundárne prejavy iných ochorení, faktory životného štýlu)

Zápcha s pomalým časom posunu môže byť spôsobená poruchou inervácie, patologicky zníženým kalorickým príjmom, poruchou na úrovni neurotransmiterov alebo dysfunkciou hladkého svalstva čreva. Príčinou sú tiež ochorenia ako idiopatický megacolon, megacolon asociovaný s MEN 2B syndrómom alebo Chagasova choroba. Manometrické merania vykazujú menej kontrakcii s vysokou amplitúdou a redukovanú fázickú kontrakciu ako odpoveď na príjem potravy a/alebo farmakologickú stimuláciu. Tento fakt poukazuje na zníženú vnútornú inerváciu čreva a redukcii počtu Cajalových buniek. Zdravý človek má približne 1-15 vysoko amplitúdových kontrakcií za 24 hodín. Pacienti

so zníženou inerváciou mávajú menej ako jednu vysoko amplitúdovú kontrakciu za 24 hodín.

Zápchu s normálnym časom posunu reprezentuje funkčná zápcha a syndróm dráždivého čreva spadajúce do kategórie funkčných ochorení gastrointestinálneho traktu, predstavujúce najčastejšiu príčinu chronickej zápchy.

Do poslednej skupiny patria rôznorodé ochorenia ako napr. dyssynergia panvového dna, excesívny alebo neadekvátny perineálny zostup, prolaps rekta, fisúry a striktúry anu, hyposenzitivita rekta, intususcepcia čreva či enterokéla. U dvoch tretín pacientov trpiacich dyssynergnou defekáciou je zároveň prítomná rektálna hyposenzitivita.

Klinický obraz a diagnostika

Hlavnou zásadou je diferencovať či je zápcha sprievodným javom alebo dôsledkom iného organického ochorenia t.j. vylúčiť sekundárnu príčinu. Najčastejšími sekundárnymi príčinami zápchy sú:

Užívanie liečiv: opiáty, NSAID, anticholinergiká, antidepresíva, antihistaminiká, antiparkinsoniká, užívanie prípravkov železa a kalcia, diuretiká

Neuropatie: autonómne neuropatie, Parkinsonova choroba, sklerosis multiplex, lézie miechy a CNS, pseudo-obštrukčný syndróm, trauma pelvických nervových spletní, hirsprugova choroba

Myogénne: choroby spojivového tkaniva, amyloidóza, dermatomyozitídy, pseudo-obštrukcia

Metabolické: Diabetes mellitus, hypotyreoidizmus, hyperparatyreoidizmus, hypokalciémia, hypokaliémia, hypomagnezémia

Životný štýl: nízky alebo naopak vysoký obsah vlákniny v strave, nedostatočný príjem tekutín a s tým spájaná dehydratácia, dlhodobá imobilizácia resp. nedostatočná a znížená fyzická aktivita

Ostatné: tehotenstvo, tumory análneho kanála a kolorektálny karcinóm, psychické a psychiatrické poruchy, vystavenie rádiácii, cestovanie na veľké vzdialenosti

V diferenciálnej diagnostike je predovšetkým nutné klásť dôraz na odber dôkladnej anamnézy a komplexné fyzikálne vyšetrenie pacienta s nutnosťou vyšetrenia per rectum, ktoré umožňuje identifikovať možné funkčné poruchy zvieráčov prípadne štrukturálne odchýlky v anorekte. Poruchy vyprázdňovania môžu mať súvis s kolorektálnym karcinómom, ktorý sa týmto spôsobom môže prvotne manifestovať a jeho včasné odhalenie má zásadný prognostický význam. V súčasnosti sa incidencia kolorektálneho karcinómu posúva do nižších vekových skupín (30-40 rokov) preto je zanedbanie vyšetrenia per rectum v ambulancii všeobecného lekára, gastroenterológa, chirurga či iných špecialistov predovšetkým u pacientov s anamnézou protrahovanej zápchy závažnou chybou.

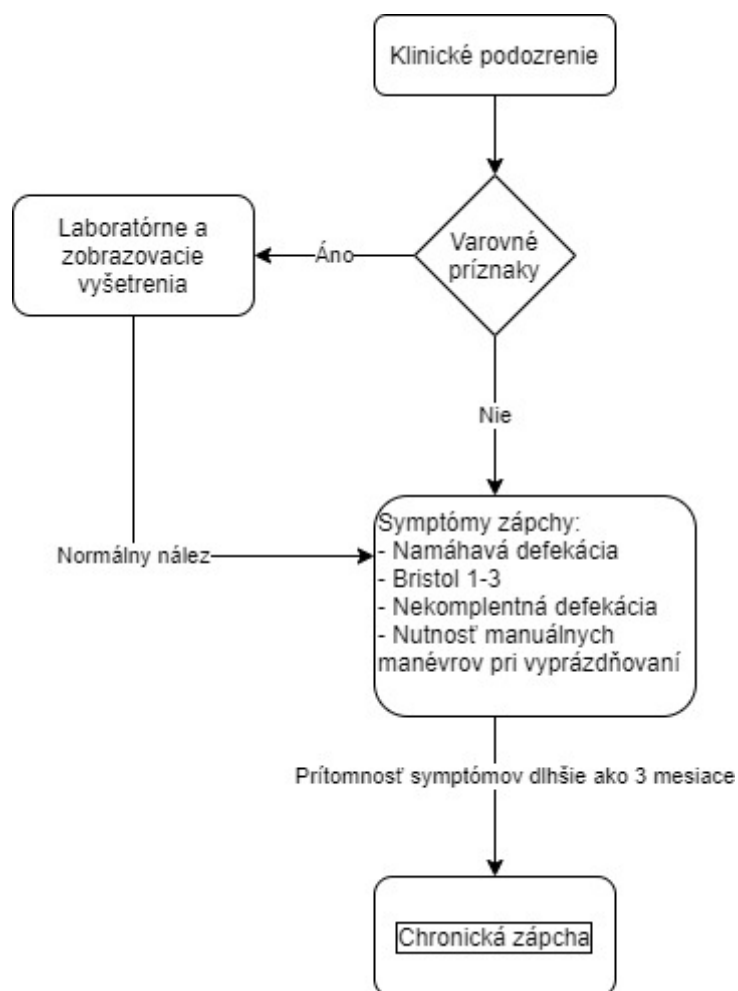
V následnej diferenciálnej diagnostike sa realizuje štandardný biochemicko-hematologický rozbor periférnej krvi, predovšetkým u pacientov s prítomnými varovnými príznakmi (tabuľka 18). Zlatým štandardom v zobrazovacích technikách doposiaľ ostáva natívna snímka abdomenu. U pacientov s príznakmi akútnych či chronických krvných strát, s anamnézou zmien konzistencie, charakteru či frekvencie stolice je vhodné zvážiť kolonoskopické vyšetrenie. Doplnujúce vyšetrenia v diferenciálnej diagnostike zápchy zahŕňajú napríklad meranie posunu črevného obsahu, defekografia či anorektálna manometria, ktorých realizáciu je vhodné zvážiť v prípadoch pacientov s rezistentnou zápchou eventuálne pri neuspokojivom efekte druholíniovej terapie.

Varovné príznaky
<ul style="list-style-type: none"> • Vek nad 45 rokov pri vzniku príznakov • Výrazná zmena objemu stolice • Krv v stolici • Krvácanie konečníka • Anémia • Neželaný váhový úbytok • Zvýšená teplota • Znížená chuť do jedla • Zvracanie • Rodinná anamnéza pozitívna na nádory gastrointestinálneho traktu • Rektálny prolaps

*Tabuľka 20 Varovné príznaky v diferenciálnej diagnostike chronickej zápchy
(upravené podľa: Gwee, Kok-Ann, et al. "Primary care management of chronic constipation in Asia: the ANMA chronic constipation tool." *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 19.2 (2013): 149.)*

Funkčná zápcha	Syndróm dráždivého čreva
Kritéria musia byť splnené za posledné 3 mesiace s nástupom ťažkostí aspoň 6 mesiacov pred diagnózou	
<p>1. Klinický obraz musí spĺňať aspoň 2 z nasledujúcich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Namáhavá defekácia aspoň v 25% defekácii Tvrdá stolica (Bristol 1-2) v aspoň 25% defekácii Pocit neúplneho vyprázdenia v aspoň 25% defekácii Pocit anorektálnej obštrukcie v aspoň 25% defekácii Nutnosť manuálnych manévrov (napríklad difitálna evakuácia alebo podpora panvového dna) v 25% defekácii Menej ako 3 vyprázdenia za týždeň <p>2. Mäkká stolica je zriedkavo prítomná bez použitia laxatív</p> <p>3. Insuficientné kritéria pre syndróm dráždivého čreva</p>	<p>Rekurentné bolesti brucha v trvaní aspoň 1 deň do týždňa za posledné 3 mesiace asociované s aspoň dvomi z nasledujúcich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Majúce vzťah k defekácii Asociácia so zmenou vo frekvencii defekácie Asociácia so zmenou charakteru stolice <p>IBS-C (predominantne sa prejavujúci zápchou): tvrdá alebo hrudkovitá stolica viac ako 25% alebo riedka stolica menej ako 25% defekácií.</p>

Ako je zjavné z tabuľky 21, podľa IV Rímskych kritérií existujú rozdiely v klinickom obraze medzi funkčnou zápchou a syndrómom dráždivého čreva (prejavujúci sa zápchou). Najdôležitejším rozlišujúcim kritériom je v tomto prípade rekurentná bolesť brucha, ktorá na rozdiel od IBS, nie je prítomná ako dominujúci faktor pri funkčnej zápche.



Obrázok 61 Diagnostický prístup k pacientovi s chronickou zápchou.

Terapia

Prvým a nezanedbateľným krokom v terapii zápchy je edukácia pacienta. Samotné režimové opatrenia môžu v niektorých prípadoch viesť k úprave frekvencie a konzistencie stolice. Takýmto režimovým opatrením je napríklad využitie gastrokolického reflexu. Pacientovi je teda vhodné odporučiť návštevu toalety po hlavnom jedle aspoň na 15 minút, 2x denne. Na druhej strane, nie sú jednoznačné dôkazy o výraznom zlepšení zápchy po zvýšenom príjme tekutín alebo cvičení. Je dôležité dbať na dostatočný kalorický príjem, reštrikcia vedie k zhoršeniu zápchy.

Dostatočný príjem vlákniny by mal predstavovať základ liečby zápchy vzhľadom na jej nízku cenu, bezpečnosť a ďalšie zdravotné benefity. Prednosť by mala mať vláknina vstrebateľná pred nevstrebateľnou. Vhodná je úvodná dávka 5g denne rozdelená do 2 dávok a príjmanej s jedlami alebo s dostatočným zapitím. Postupnou titráciou, zvyšovaním v 1-2 týždňových intervaloch je možné dosiahnuť maximálnu dennú dávku 25-30 gramov denne. Maximálna denná dávka však závisí od tolerancie.

Tiež je nutné si uvedomiť, resp. upovedomiť pacientov o tom, že efekt podávania vlákniny sa prejaví až po niekoľkých týždňoch užívania. Na druhej strane, zo zvýšeného príjmu vlákniny majú benefit hlavne pacienti s normálnym časom transitu. U pacientov so zápchou s STC, resp. sekundárnych príčin je tento efekt minimálny alebo žiadny. U niektorých pacientov pri snahe implementovať čo najvyššie denné dávky vlákniny však môžeme sledovať aj jej nežiadúce účinky akými sú zvýšené nafukovanie či flatulencia. Zásadou je pacienta edukovať, že tieto symptómy majú tendenciu vymiznúť do niekoľkých dní, v prípade že sa takto nestane je vhodné pokúsiť sa o zmenu zdroja vlákniny.

Liekom prvej voľby u pacientov so zápchou sú laxatíva, ktoré sa rozdeľujú do dvoch kategórií podľa mechanizmu ich účinku a to na osmotické a stimulačné. Do prvej skupiny sa zaraďujú napríklad prípravky na báze polyetylén glykolu (PEG), magnéziových solí a nevstrebateľných karbohydrátov, ktoré sú relatívne bezpečné a široko používané. Aj napriek tomu je nutné myslieť na ich možné nežiadúce účinky a kontraindikácie. Podobne ako je tomu u vlákniny môže aj užívanie laktulózy viesť k zvýšenému nafukovaniu prípadne k bolestiam brucha a hnačke. Použitie magnéziových solí je vhodné zvážiť najmä u starších pacientov s chronickým ochorením

obličiek pre riziko rozvoja závažnej hypermagnezémie, natrium fosfátové preparáty zase môžu spôsobovať hyperfosfatémiu, hypokalciémiu a hypokaliémiu. U 1 z 1000 pacientov sa tiež môže objaviť akútna fosfátová nefropatia.

V krátkodobom podávaní sa uplatňujú stimulačné laxatíva na báze difenylmethánu (bisacodyl a pikosulfát sobodný) alebo antrachinónové deriváty (laxatíva na báze senny). Ich efekt je predovšetkým v stimulácii črevnej motility. Preto by nemali byť podávané u pacientov s podozrením na črevnú obštrukciu alebo s dokázanými štrukturálnymi abnormalitami. Ako vedľajší efekt sa najčastejšie objavujú bolesti brucha a hnačka. Podávanie stimulačných laxatív je teda považované za uvoľňovaciu, „rescue“ liečbu a nemalo by presahovať niekoľko dní.

Vyššie uvedené medikamenty je možné považovať za liečbu prvej voľby. V prípade ich neefektivity je nutné pristúpiť k druholíniovej terapii.

Niektoré neuromodulanciá (SSRI, SNRI) môžeme vďaka ich diarhoickému účinku využiť napríklad u pacientov so syndrómom dráždivého čreva a/alebo s funkčnou zápchou, najmä u tých u ktorých sa vyskytujú komorbidity ako depresia či anxiozita. Pozitívny účinok liečby citalopramom bol preukázaný pri počiatočnej dávke 20mg až do titrácie 40mg denne počas 3 týždňov. Čiastočný efekt sa preukázal po 3 týždňoch liečby avšak úplný ústup symptómov IBS nebol prítomný ani po 6 týždňoch.

V zahraničí sú s úspechom používané lieky s prosekrečným účinkom: lubiproston a linaclotid. Na Slovensku však v súčasnosti nie sú dostupné. Lubiproston je aktivátor chloridového kanála. Stimuluje sekréciu tekutín do lúmen čreva a zlepšuje celkové príznaky IBS. Stabilizáciou mukozálnej membrány môže viesť k redukovaniu zápalu a zvýšenej senzitivity. Linaclotid je agonista guanyl cyklázy-C. Jeho účinok spočíva v zvýšení intra- a extracelulárnej koncentrácie cGMP (cyklický guanosin monofosfát), čo má za následok zvýšenú sekréciu chloridov, bikarbonátov a tekutín do čreva. Zároveň zvýšené koncentrácie extracelulárnej cGMP znižujú viscerálnu bolesť.

Efektívnu druholíniovú terapiu predstavujú lieky s prokinetickým účinkom a to predovšetkým prucaloprid. Prucaloprid je vysoko selektívny agonista na receptore pre 5-hydroxytryptamín. Aktivuje aferentnú signalizáciu a zvyšuje intestinálnu motilitu. Vo svete je preferovaným liekom druhej voľby u pacientov s funkčnou zápchou. Je efektívny v úprave frekvencie stolice, konzistencie a uľavuje od ťažkostí pri vyprázdňovaní.

Niekoľko multicentrických, randomizovaných, placebo-kontrolovaných klinických štúdií potvrdili superioritu prukalopridu v porovnaní s placebo v krátkodobej a strednodobej úprave zápchy u mužov aj žien, rôzneho veku a etnicity. Vedľajší efekt zahŕňa prechodnú bolesť hlavy, nauzeu, abdominálnu bolesť alebo hnačku. Väčšinou je dobre tolerovaný a nebolí popísané kardiovaskulárne vedľajšie účinky. Prucaloprid má tiež pozitívny efekt v liečbe zápchy indukovanej požívaním opioidov a chronickej zápchy spôsobenej Parkinsonovou chorobou.

Súhrn a praktické odporúčania

1. Zápcha sa klasifikuje podľa príčiny na primárnu a sekundárnu
2. V rámci primárnej zápchy je podľa etiológie ďalej rozlišovaná zápcha s pomalým časom posunu, zápcha s normálnym časom posunu (funkčná zápcha) a zápcha z príčin poruchy panvového dna a anorektálnej oblasti
3. V diferenciálnej diagnostike je nutné sa zamerať aj na sekundárne príčiny, ktoré predstavujú širokú paletu chorobných stavov, zlých režimových návykov a chronickej medikácie
4. Úvodným vyšetrením voľby by malo byť vždy per rektum vyšetrenie
5. Diagnostické opodstatnenie majú aj natívna snímka brucha, kolonoskopia a anorektálna manometria
6. Základ terapie sú režimové opatrenia: podpora gastrokolického reflexu, dostatočné množstvo vlákniny (pri iniciácii titrovať postupne podľa tolerancie)
7. Medzi lieky prvej voľby patria osmotické a stimulačné laxatíva, ktoré však nie sú určené pre dlhodobé užívanie
8. Medzi lieky druhej voľby za zaradujú neuromodulanciá a prukaloprid

Bibliografia

- 1 Bharucha, A. E. & Lacy, B. E. in *Gastroenterology* Vol. 158 1232-1249.e1233 (W.B. Saunders, 2020).
- 2 Black, C. J. & Ford, A. C. Chronic idiopathic constipation in adults: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Medical Journal of Australia* **209**, 86-91, doi:10.5694/mja18.00241 (2018).
- 3 Brusciano, L. *et al.* in *Neurogastroenterology and Motility* Vol. 32 (Blackwell Publishing Ltd, 2020).
- 4 Camilleri, M. *et al.* in *Nature Reviews Disease Primers* Vol. 3 1-19 (Nature Publishing Group, 2017).
- 5 Camilleri, M., Kerstens, R., Rykx, A. & Vandeplasse, L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *New England Journal of Medicine* **358**, 2344-2354, doi:10.1056/NEJMoa0800670 (2008).
- 6 Carbone, F. *et al.* Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *American Journal of Gastroenterology* **114**, 1265-1274, doi:10.14309/ajg.0000000000000304 (2019).
- 7 Dhruva Rao, P. K., Lewis, M., Peiris, S. P. M., Shah, P. R. & Haray, P. N. Long-term outcome of prucalopride for chronic constipation: A single-centre study. *Colorectal Disease* **17**, 1079-1084, doi:10.1111/codi.12993 (2015).
- 8 Goyal, O., Bansal, M. & Sood, A. Clinical and anorectal manometry profile of patients with functional constipation and constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* **38**, 211-219, doi:10.1007/s12664-019-00953-8 (2019).
- 9 Kaye, W. H., Hutson, W. & Wald, A. in *Article in The American Journal of Gastroenterology*.
- 10 Khoshbin, K., Busciglio, I., Burton, D., Breen-Lyles, M. K. & Camilleri, M. Expanding criteria for slow colonic transit in patients being evaluated for chronic constipation by scintigraphy. *Neurogastroenterology & Motility*, doi:10.1111/nmo.13878 (2020).
- 11 Lacy, B. E. *et al.* Bowel disorders. *Gastroenterology* **150**, 1393-1407.e1395, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031 (2016).
- 12 Lipták, P. Úloha autonómneho nervového systému pri funkčných ochoreniach gastrointestinálneho traktu. Martin: JLF UK, 2019. 105 s. Dizertačná práca.
- 13 Lipták, P. Chronická zápcha: Chronický problém, ktorý má riešenie. *Lekárske noviny* **3**, 4-5 (2020).
- 14 McCrea, G. L. *et al.* Gender differences in self-reported constipation characteristics, symptoms, and bowel and dietary habits among patients attending a specialty clinic for constipation. *Gender Medicine* **6**, 259-271, doi:10.1016/j.genm.2009.04.007 (2009).
- 15 Müller-Lissner, S. A., Kamm, M. A., Scarpignato, C. & Wald, A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *The American journal of gastroenterology* **100**, 232-242, doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40885.x (2005).
- 16 Omer, A. & Quigley, E. M. M. in *Therapeutic Advances in Gastroenterology* Vol. 10 877-887 (SAGE Publications Ltd, 2017).
- 17 Rao, S. S. C., Mudipalli, R. S., Stessman, M. & Zimmerman, B. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). *Neurogastroenterology and Motility* **16**, 589-596, doi:10.1111/j.1365-2982.2004.00526.x (2004).
- 18 Rao, S. S. C., Yeh, Y. & Ghoshal, U. C. Clinical and basic neurogastroenterology and motility. (2020).
- 19 Serra, J. *et al.* in *Neurogastroenterology and Motility* Vol. 32 (Blackwell Publishing Ltd, 2020).
- 20 Shahid, S., Ramzan, Z., Maurer, A. H., Parkman, H. P. & Fisher, R. S. Chronic idiopathic constipation: more than a simple colonic transit disorder. *Journal of clinical gastroenterology* **46**, 150-154, doi:10.1097/MCG.0b013e318231fc64 (2012).
- 21 Staller, K. Refractory Constipation. *Journal of Clinical Gastroenterology* **52**, 490-501, doi:10.1097/MCG.0000000000001049 (2018).
- 22 Tack, J., van Outryve, M., Beyens, G., Kerstens, R. & Vandeplasse, L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* **58**, 357-365, doi:10.1136/gut.2008.162404 (2009).
- 23 Vijayvargiya, P. & Camilleri, M. Use of prucalopride in adults with chronic idiopathic constipation. *Expert review of clinical pharmacology* **12**, 579-589, doi:10.1080/17512433.2019.1620104 (2019).
- 24 Voderholzer, W. A. *et al.* Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *The American journal of gastroenterology* **92**, 95-98 (1997).

- 25 Vriesman, M. H., Koppen, I. J. N., Camilleri, M., Di Lorenzo, C. & Benninga, M. A. in *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* Vol. 17 21-39 (Nature Research, 2020).
- 26 Zikos, T. A. *et al.* High Prevalence of Slow Transit Constipation in Patients With Gastroparesis. *Journal of neurogastroenterology and motility* **25**, 267-275, doi:10.5056/jnm18206 (2019).

Funkčná hnačka

Úvod

Hnačka je jedným z najčastejších dôvodov návštevy lekára pacientom. Tento fakt súvisí na jednej strane s veľmi rôznorodou etiológiou tohto typu poruchy defekácie a na druhej s tým, že v bežnej laickej populácii za hnačku považovaná každá riedka stolica samostatne a/alebo zvýšená frekvencia stolíc, bez zmenenej konzistencie, resp. pohybujúcej sa v rámci Bristolskej škály stolice od 3-5.

Epidemiológia

Hnačka ako funkčné ochorenie, teda ako porucha interakcie na osi mozog-črevo, sa najčastejšie vyskytuje ako súčasť IBS-D. Podľa ROME IV kritérií však syndróm dráždivého čreva súvisí s bolesťou brucha na rozdiel od samostatnej nozologickej jednotky funkčná hnačka. Epidemiologické údaje sa líšia v závislosti od geopolitického rozloženia. Napríklad v USA je prevalencia 5,2%, v Číne 1,78%.

Patofyziológia

Prác venujúcich sa patofyziológii funkčnej hnačky je v súčasnosti disproporčne menej pri porovnaní napr. s IBS. Predpokladaný mechanizmus vzniku funkčnej hnačky je rovnaký ako pri IBS-D, s tým rozdielom, že pri funkčnej hnačke pravdepodobne nedochádza k rozvoju viscerálnej hypersenzitivity do takej miery ako je to pri syndróme dráždivého čreva. Rovnako ako pri IBS sa predpokladá pri funkčnej hnačke možnosť prekonanej akútnej črevnej infekcie ako jednej z vyvolávajúcich príčin. V prospektívnej komunitnej štúdii sa v 17% prípadoch pacientov, ktorí prekonali akútne infekčné črevné ochorenie objavil syndróm dráždivého čreva a u 6% funkčná hnačka. Nezanedbateľný je vplyv stresu, ktorý silnejšie ovplyvňuje motilitu čreva ako žalúdka a preto sú symptómy z dolných etáží GIT výraznejšie.

Klinický obraz a diagnostika

Definícia hnačky znie: *Viac ako 3 stolice denne, kašovitej alebo vodnatej štruktúry (Bristol škála 6-7), zväčša s hmotnosťou jednotlivých stolíc nad 200 g.* Údaj o hmotnosti pri diagnostike je však nutné brať s istotou rezervou, jednak pre technické a sociálne komplikácie pri jej meraní a zároveň je vhodné brať do úvahy rozdiel v etiológii riedkej stolice. Pokiaľ dochádza k patologickým mechanizmom v tenkom čreve, stolica bude

skôr objemná a relatívne v rámci hnačkovitého ochorenia menej frekventná. Pri ochoreniach hrubého čreva bude stolica skôr menšieho objemu a relatívne častejšie bude dochádzať k urgentnému vyprázdňovaniu. Všeobecne sa dá tvrdiť, že čím redšia je stolica tým je pocit urgencie silnejší. Vzhľadom na zníženú viskozitu stolice a tým pádom vyšším nárokom na tonus análneho sfinktera.

Hnačka trvajúca dlhšie ako 4 týždne sa považuje za chronickú hnačku a jej príčina je väčšinou iná ako pri akútnej alebo perzistentnej hnačke, kedy je príčinou zväčša infekčný agens.

Nápomocné môže byť ak si pacient vedie počas istej doby pred vyšetrením denník so zápisom počtu a charakteru stolíc denne. Tak je možné odlíšiť hnačku od pseudohnačky, to znamená od stavu kedy je napríklad zvýšená frekvencia vyprázdňovania, alebo stolica zmenenej konzistencie ale inak nespĺňa definíciu hnačky. V rámci diagnostiky funkčnej hnačky podľa ROME IV kritérií je nutné myslieť na to, že pri funkčnej hnačke nie je prítomná bolesť brucha.

Definícia funkčnej hnačky podľa IV. Rímskych kritérií:

- Funkčnú hnačku definuje prítomnosť riedkej, kašovitej alebo vodnatej stolice bez abdominalgií alebo obťažujúceho nafukovania prítomnej aspoň v 25% defekácií.

(Diagnostické kritéria musia byť splnené za obdobie 3 mesiacov s nástupom symptómov aspoň 6 mesiacov pred diagnózou.)

Fyzikálny nález musí byť u pacientov s funkčnou hnačkou bez patologického obrazu. Nutný je rozbor komplexný rozbor stolice. Je dôležité myslieť na prítomnosť malabsorpcie žľových kyselín, ktorá je v súčasnosti stále poddiagnostikovaným a málo rozoznávaným ochorením. U pacientov s mikroskopickou kolitídou je prítomná malabsorpcia žľových kyselín až v 35% prípadov.

Diagnóza je väčšinou stanovená per exclusionem pri absencii organického nálezu a vylúčení iných príčin v rámci diferenciálnej diagnostiky. Dôležité je tiež pátranie po varovných príznakoch, ktorých prítomnosť by mala vyšetrujúceho naopak viesť zváženiu inej diagnózy ako funkčná hnačka, resp. IBS.

Varovné príznaky:

- Neželaná strata hmotnosti
- Krv v stolici (nespôsobená hemoroidmy alebo análnou fisúrou)
- Symptómy, ktoré budia pacienta v noci
- Zvýšená teplota
- Rodinná anamnéza kolorektálneho karcinómu alebo IBD, či celiakie
- Anémia
- Vznik symptómov po 45-roku života

Na nižšie vymenované faktory a ochorenia treba myslieť v rámci diferenciálnej diagnostiky hnačky.

Funkčné ochorenia tráviaceho traktu: Funkčná hnačka, IBS-D, IBS-M

Infekčný pôvod: Giardia lamblia, Yersinia, Mycobacteria, Strongyloides, Clostridium difficile, HIV, iné parazitózy a baktérie

Pankreatická exokrinná insuficiencia: chronická pankreatitída, cystická fibróza

Poruchy sliznice tenkého čreva: celiakia, kolagénózna sprue, tropická sprue, SIBO, autoimunitné enteropatie, eozinofilná gastroenteritída

Nešpecifické črevné zápalové ochorenia: ulcerózna kolitída, morbus Crohn, mikroskopická kolitída

Infiltratívne poruchy: Amyloidóza, Whippleova choroba

Poruchy žlčových solí: postcholecystektomický syndróm, resekcia terminálneho ilea, biliárne obštrukcie

Enteropatie so stratou proteínov: Menentiérová choroba, lymfagiektázia (primárna/sekundárna), retroperitoneálna fibróza, lymfóm

Endokrinné poruchy: hyperparatyreoidizmus, adrenálna insuficiencia, diabetes mellitus

Poruchy motility: sklerodermia, paraneoplastický syndróm, idiopatické

Neuroendokrinné nádory: gastrinóm, karcinoid, VIPóm, glukagonóm, medullárny karcinoid thyroidei

Porucha absorpcie karbohydrátov: laktóza, fruktóza, sacharóza

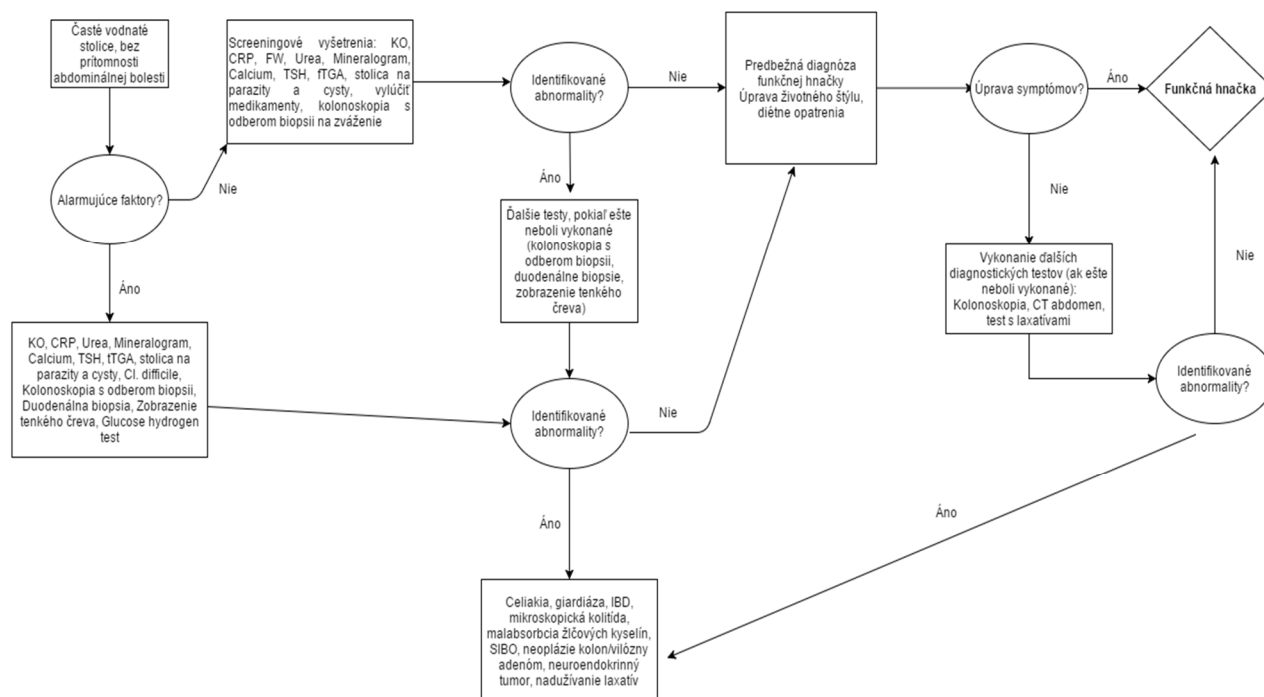
Osmotická príčina: antacidá s obsahom magnézia, potraviny a doplnky výživy obsahujúce sorbitol, umelé sladidlá (xylitol, mannitol...), fosfáty, sulfáty, laktulóza, polyethylén glykol

Iné: syndróm krátkeho čreva, abúzus laxatív, postradiačná enteritída/kolitída/proktitída, chronická mezenterická ischémia, Graft-versus-host disease, Dumping sy, sy. dlhej slepej kľučky ,idiopatické

Lieky, ktoré môžu spôsobiť hnačku:

Bežné: antacidá, inhibítory protónovej pumpy, chemoterapeutiká, antibiotiká, kolchicín, metformín, NSAIDs, 5-aminosalicyláty, statíny

Raritnejšie: ACEi, sartany, beta blokátory, antiarytmiká, karbamazepin, fibráty, lítium, prostaglandíny, rôzne vitamínové a minerálové suplementy



Obrázok 62 Schéma diagnostického algoritmu funkčnej hnačky.
(podľa Spiller, Bowel disorders, 2010)

Terapia

Terapeutické možnosti sú v podstate rovnaké ako pri IBS-D. Tak ako aj pri iných FGID je však nutný osobitný prístup k pacientovi a úprava terapie v závislosti od konkrétneho prípadu. Obvykle sa v dlhodobom manažmente používa agonista opiových receptorov loperamid, alebo difenoxylát, ktorý však na rozdiel od prvého menovaného nie je vhodný na dlhodobé užívanie pre jeho prenikanie cez hematoencefalickú bariéru. Loperamid zvyšuje tonus análneho zvierača a redukuje rektálnu senzitivitu k distenzii. Týmto spôsobom ovplyvňuje aj pocit urgencie.

V zahraničí sa z úspechom v poslednej dobe zavádza eluxadolid ale tiež sequestranty žľových kyselín ako napríklad cholestyramín. Antagonisti na 5-HT₃ receptoroch (setrony) sú menej využívané. Kauzálnu terapiu môže predstavovať lege artis podávanie rifaximínu hlavne v prípade, ak je vysoký klinický predpoklad koincidencie syndrómu bakteriálneho prerastania v tenkom čreve. V zahraničí sú tiež v niektorých centrách podávané agonisti adregerdných alfa receptorov (klonidín) alebo somatostatínový analóg (oktreotid).

Súhrn a praktické odporúčania

1. Definícia hnačky znie: Viac ako 3 stolice denne, kašovitej alebo vodnatej štruktúry (Bristol škála 6-7), zväčša s hmotnosťou jednotlivých stolíc nad 200 g.
2. Funkčná hnačka má výrazne nižšiu prevalenciu ako syndróm dráždivého čreva
3. Rozdiel medzi funkčnou hnačkou a IBS-D podľa IV. Rímskych kritérií spočíva v neprítomnosti bolestí brucha viazaných na defekáciu
4. V diferenciálnej diagnostike je nutné dbať na prítomnosť varovných príznakov a na to, že hnačka je prejav množstva rôznych chorobných stavov
5. Liečba je symptomatická, z hľadiska dlhodobého podávania je vhodnejší loperamid ako difenoxylát

Bibliografia

- 1 Cann, P. A. *et al.* Psychological stress and the passage of a standard meal through the stomach and small intestine in man. *Gut* **24**, 236-240, doi:10.1136/gut.24.3.236 (1983).
- 2 Drossman, D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* **150**, 1262-1279.e1262, doi:10.1053/j.GASTRO.2016.02.032 (2016).
- 3 Halder, S. L. S. *et al.* Natural History of Functional Gastrointestinal Disorders: A 12-year Longitudinal Population-Based Study. *Gastroenterology* **133**, doi:10.1053/j.gastro.2007.06.010 (2007).
- 4 Lacy, B., Crowell, M. & DiBaise, J. Functional and Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract. doi:10.1007/978-1-4939-1498-2 (2015).
- 5 Lacy, B. E. *et al.* Bowel disorders. *Gastroenterology* **150**, 1393-1407.e1395, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031 (2016).
- 6 Nelson, R., Furner, S. & Jesudason, V. Fecal incontinence in Wisconsin nursing homes prevalence and associations. *Diseases of the Colon and Rectum* **41**, 1226-1229, doi:10.1007/BF02258218 (1998).
- 7 Palsson, O. S., Whitehead, W., Törnblom, H., Sperber, A. D. & Simren, M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology* **158**, 1262-1273.e1263, doi:10.1053/j.gastro.2019.12.021 (2020).
- 8 Palsson, O. S. *et al.* Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology* **150**, 1481-1491, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.014 (2016).
- 9 Parry, S. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *The American Journal of Gastroenterology* **98**, 1970-1975, doi:10.1016/s0002-9270(03)00627-0 (2003).
- 10 Sadowski, D. C. *et al.* Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **18**, 24-41.e21, doi:10.1016/j.cgh.2019.08.062 (2020).
- 11 Schmulson, M. J. & Drossman, D. A. What Is New in Rome IV. *Journal of neurogastroenterology and motility* **23**, 151-163, doi:10.5056/jnm16214 (2017).
- 12 Singh, P. *et al.* Similarities in Clinical and Psychosocial Characteristics of Functional Diarrhea and Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **18**, 399-405.e391, doi:10.1016/j.cgh.2019.08.020 (2020).
- 13 Smalley, W. *et al.* AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology* **3**, doi:10.1053/j.gastro.2019.07.004 (2019).
- 14 Spiller, R. C. & Thompson, W. G. Bowel Disorders. *The American Journal of Gastroenterology* **105**, 775-785, doi:10.1038/ajg.2010.69 (2010).
- 15 Vijayvargiya, P. & Camilleri, M. in *Gastroenterology* Vol. 156 1233-1238 (W.B. Saunders, 2019).
- 16 Vijayvargiya, P. *et al.* Analysis of Fecal Primary Bile Acids Detects Increased Stool Weight and Colonic Transit in Patients With Chronic Functional Diarrhea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **17**, 922-929.e922, doi:10.1016/j.cgh.2018.05.050 (2019).

Funkčné nafukovanie a distenzia brucha

Úvod

Nafukovanie, resp. pocit nafúknutého brucha charakterizuje súbor príznakov ako nadmerná tvorba plynov a flatulencia, pocit plnosti, pocit stvrdnutého brucha alebo pocit nadmernej inflácie brušnej dutiny alebo opuchu. Mnoho pacientov, ale aj lekárov, nesprávne zamieňa pocit nafúknutého brucha, čo je subjektívny popis a aktuálnu distenziu brušnej dutiny. Pocit nafukovania totiž nie vždy súvisí s objektívnym zväčšením obvodu brucha. Funkčné nafukovanie sa neprejavuje konštantne, ale buď po jedle alebo jeho intenzita narastá počas dňa v súčinnosti s diurnálnym rytmom. Zvýraznenie pocitu nafúknutého brucha je v priamej korelácii s množstvom potravy, ktorú pacient prijíma behom jedného jedla. Defekácia, odgrgnutie alebo odchod plynov prináša len minimálnu, alebo žiadnu úľavu od ťažkostí.

Epidemiológia

Prevalencia funkčného nafukovania v svetovej populácii sa pohybuje v rozmedzí 3-30% . Postihnuté osoby pociťujú tento diskomfort často a viac ako štvrtinu času. Nafukovanie sa objavuje najčastejšie vo vekovej skupine pod 30 rokov a s pribúdajúcim vekom jeho prevalencia klesá. Vplyv na kvalitu života je výrazný. 75% pacientov s nafukovaním (bez IBS) hodnotí svoje symptómy ako stredne ťažké až ťažké, zatiaľ čo u polovice pacientov dochádza k redukcii denných aktivít. Pocit nafúknutia a/alebo distenzie brušnej dutiny sa najčastejšie vyskytuje ako súčasť IBS, funkčnej dyspepsie, alebo funkčnej zápchy. U pacientov s IBS je prevalencia až 66-90%. Závažnosť pocitu nafúknutia koreluje s distenziou len pri IBS- C (na rozdiel od IBS-D) a samotné nafukovanie bez distenzie má vyššiu prevalenciu u pacientov s funkčnou zápchou. Vyššia prevalencia samostatnej klinickej jednotky funkčného nafukovania je u žien. Tento fakt môže byť spojený s hormonálnymi výkyvmi v súvislosti s menštruačným cyklom.

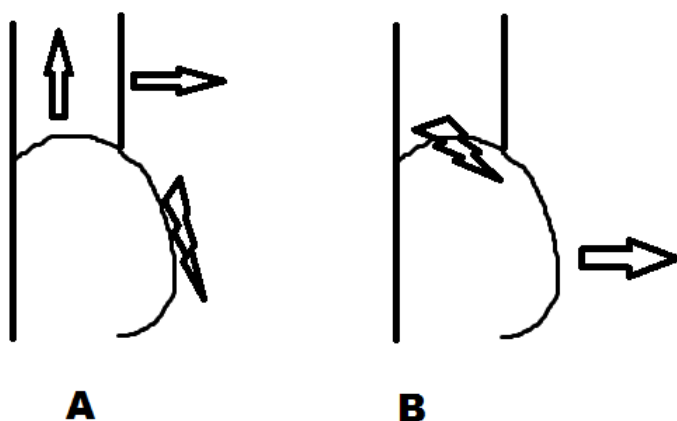
Patofyziológia

Etiológia nafukovania a distenzie je komplexná, multifaktoriálna a doteraz nie je presne známa. Väčšina pacientov má pocit, že ich symptómy sú späté so zvýšeným množstvom plynu v tráviacom trakte, avšak toto je pravda len v menšej časti prípadov. Štúdie realizované pomocou CT zobrazovania dokázali zvýšené množstvo plynu v čreve len u 25% pacientov s funkčnými poruchami počas spontánnej epizódy abdominálnej

distenzie alebo po konzumácii diéty s vysokým flatulenčným potenciálom. Podľa prejavov, ktoré môžu byť koexistujúce, alebo separátne sa objavujúce, je možné na patofyziológiu ochorenia nahliadať z pohľadu distenzie pocitu nafukovania ako samostatné etiopatognomické jednotky.

Distenzia: U zdravých ľudí po požití potravy a zvýšení črevného obsahu dochádza k prispôsobeniu obsahu brušnej dutiny a to mechanizmom zahrňujúcim relaxáciu a kraniálny pohyb bránice, kontrakciu predných brušných svalov (priamy a externý šikmý) a expanziu hrudnej dutiny v rámci kompenzácie zvýšeného stavu bránice. U pacientov s funkčnými poruchami GIT všeobecne (funkčná dyspepsia, syndróm dráždivého čreva, funkčná zápcha, funkčné nafukovanie) však dochádza k paradoxným pohybom bránice a svalov brušnej steny v zmysle narušenej kontrakcie dolného ako aj časti priameho a externého šikmého svalu, relaxácie vnútorného šikmého svalu a kontrakcie bránice. Tento jav sa nazýva abdominálno- frenická dyssynergia a jeho príčina doteraz nebola objasnená.

Nafukovanie bez distenzie: Je pravdepodobne zapríčinené viscerálnou hypersenzitivitou. Pacienti s funkčnými poruchami gastrointestinálneho traktu vnímajú aj primerané množstvo plynu a obsahu v čreve ako obťažujúce. K modulácii viscerálnej hypersenzitivity prispieva autonómny nervový systém. Aktivácia sympatika zosilňuje vnímanie intestinálnej distenzie u pacientov s FGID a zároveň je viscerálna percepcia ovplyvňovaná kognitívnymi funkciami. Štúdie preukázali, že rovnaké množstvo arteficiálne dopraveného plynu do jejuna u pacientov s IBS a kontrol vyvolalo pocity nafúknutia a distenzie u 18 z 20 pacientov. Na druhej strane len 40% z kontrolného súboru pociťovalo podobné ťažkosti. Jedným z ďalších spolupôsobiacich mechanizmov vzniku symptómov môže byť aj zmenený tranzit a distribúcia plynov v čreve u týchto pacientov. Všeobecne je možné tvrdiť, že pocity nafukovania a ich závažnosť je spojená s distribúciou plynu v čreve. Distenzia je spätá s celkovým objemom plynu v lúmen čreva. Nafúknutie a distenzia sa môžu objaviť spoločne alebo jednotlivo. Výsledky jednej štúdie poukazujú na fakt, že len u približne 50-60% pacientov s nafukovaním dochádza aj k distenzii.



Obrázok 63 Mechanizmus distenzie u zdravej populácie a pacientov s FGID.

A: U zdravého človeka odpoveď na príjem potravy: kontrakcia svalov brušnej steny, relaxácia bránice a kompenzačné rozpätie hrudnej stany.

B: U pacientov s FGID dochádza ku kontrakcii bránice a distenzii brušnej steny z dôvodu relaxácie svalov brušnej steny.

Okrem vyššie spomenutej abdominálno- frenickej dyssynergie, viscerálnej hypersenzitivity a zmeny distribúcie plynu v čreve je možné medzi ďalšie potenciálne mechanizmy podieľajúce sa na vzniku ochorenia zaradiť:

- Syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve
- Alterácia črevného mikrobiómu
- Abnormálne vyprázdňovanie
- Abnormálna gastrointestinálna motilita
- Dysfunkcia panvového dna
- Zvýšené množstvo intraluminálneho obsahu
- Potravinové intolerancie a maldigescia karbohydrátov rôzneho stupňa
- Vplyv pohlavia, resp. pohlavne špecifických hormónov
- Somatizácia

Klinický obraz a diagnostika

Pacienti s funkčným nafukovaním sa najčastejšie sťažujú na pocit nafúknutia a distenzie brucha, ktorá je však objektivizovaná len v niektorých prípadoch. Medzi ďalšie symptómy patrí pocit plnosti, nie vždy súvisiaci s príjmom potravy, abdominálny diskomfort a u časti pacientov aj zvýšená tvorba a odchod plynov. V prípade, že funkčné nafukovanie súvisí so syndrómom dráždivého čreva prítomné sú aj bolesti brucha

rôzneho charakteru. Pocit tenzie brušnej steny bez, alebo len s miernou úľavou po defekácii je často spätý s chronickou zápchou.

V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné pátrať po organických príčinach ťažkostí rovnako ako myslieť na možnú funkčnú etiológiu, resp. diskrepanciu v osi mozog-črevo.

Organické príčiny:

- Celiakia
- Syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve
- Intolerancia karbohydrátov (prevažne laktózy a fruktózy)
- Užívanie liečiv a hlavne rôznych výživových prípravkov
- Ochorenia pankreasu, exokrinná insuficiencia pankreasu
- Ochorenia žalúdka (výtoková obštrukcia, gastroparéza)
- Ochorenia tenkého čreva (enterická dysmotilita, divertikulóza)
- Predchádzajúce operácie (fundoplikácie, bariatrické operácie)
- Hypotyreoidizmus
- Obezita
- Nádorové ochorenia žalúdka a čreva

Najčastejšie funkčné ochorenie späté s nafukovaním:

- Syndróm dráždivého čreva
- Funkčná zápcha
- Funkčná hnačka
- Funkčná dyspepsia
- Dyssynergia panvového dna
- Funkčné nafukovanie

Vzhľadom na pestrú paletu možných príčin nafukovanie je v rámci diferenciálnej diagnostiky vhodné realizovať okrem základných laboratórnych odberov i špecifické odbery na celiakiu a hormonálne hladiny. Pokiaľ je to možné tak dychové testy na prítomnosť malabsorpcie karbohydrátov a SIBO. V rámci zobrazovacích techník má svoje popredné miesto RTG brucha a endoskopické vyšetrenie. V prípade negatívnych nálezov a ťažkých perzistentných prípadov a pri žiadnej alebo minimálnej efektivite úvodnej terapie je vhodné zvážiť CT enteroklýzu. Kapsulová endoskopia pravdepodobne

vzhľadom na svoje základné limitácie nemá význam, vhodnejšie sa javí motilitná wireless kapsula, ktorá však nie je bežne dostupná. Hlavne v prípade symptómov spojených s narušeným vyprázdňovaním je vhodné realizovať vyšetrenia funkcie panvového dna. V prípade, že vyšetrenia nepreukážu tzv. organický pôvod ťažkostí je možné pacienta klasifikovať v rámci príslušných funkčných porúch. Je dôležité poznamenať, že vzhľadom na vysokú prevalenciu nafukovania ako funkčnej poruchy je otáznym reálnym prínosom celej batérie vyšetrení v diferenciálnej diagnostike. To sa týka predovšetkým mladých pacientov, bez varovných príznakov ako je chudnutie, krvné straty alebo pokles hemoglobínu v krvnom obraze, zvýšená teplota, pozitívna rodinná alebo osobná anamnéza na nádorové ochorenia a podobne.

Terapia

Terapia funkčného nafukovania závisí aj od prípadnej prítomnosti ďalších (funkčných) komorbidít. Úvodným krokom sú diétne opatrenia, ktoré môžu mať výrazný pozitívny efekt. Vzhľadom na možnú etiológiu je vhodné iniciovať reštrikciu FODMAP v priebehu 6 týždňov. Vzhľadom na to, že 70% pacientov s neceliackou gluténovou senzitivitou udáva nafukovanie ako jeden zo symptómov ochorenia, vylúčenie lepku minimálne na istý čas môže priniesť tejto skupine pacientov benefit. V prípade, že je dychovým testom dokázané SIBO, je vhodné podávať rifaximín v dávke 400mg 2x denne po dobu 10 dní až 550mg 3x denne po dobu 14 dní. Populárne v samoliečbe sú probiotiká. V súčasnosti neexistujú jednoznačné dôkazy, na základe ktorých je možné preferovať konkrétny druh probiotík, prebiotík alebo symbiotík. Pravdepodobným definitívnym riešením bude príchod personalizovaných probiotík, do toho času je však vhodné pacientom doporučiť užívanie týchto voľne predajných medikácií podľa voľby, resp. edukovať ich o pravdepodobnej nutnosti skúšania rôznych prípravkov podľa individuálneho efektu. U časti pacientov, hlavne s prítomným pocitom distenzie a tenzie brušnej dutiny, majú efekt spasmolytiká. V prípade prítomnosti zmeny defekačného vzoru sa podávajú antidiarhoiká resp. stimulanty alebo prokinetiká. U časti pacientov sa úpravou vyprázdňovania upravujú aj symptómy nafukovania. V ťažších prípadoch, rezistentných na najbežnejšiu terapiu sa podávajú neuromodulanty a to predovšetkým tricyklické antidepresíva a SSRI. Tak ako aj pri iných funkčných poruchách je vhodné iniciovať najnižšiu dávku s možnosťou navyšovania približne v mesačných intervaloch. Ako doplnkovú terapiu je vhodné odporučiť užívanie prírodných spasmolytík ako napríklad

výtázky z mäty, či kiwi. V prípade dostupnosti má svoje opodstatnenie biofeedback a to so zameraním na vyprázdňovanie, ak je príčinou nafukovania dyssynergia panvového dna, alebo so špecifickým zameraním sa na svalstvo brušnej steny.

Súhrn a praktické odporúčania

1. Nafukovanie, resp. pocit nafúknutého brucha charakterizuje súbor príznakov ako nadmerná tvorba plynov a flatulencia, pocit plnosti, pocit stvrdnutého brucha alebo pocit nadmernej inflácie brušnej dutiny alebo opuchu.
2. Pocit nafukovania vždy nesúvisí s objektívnym zväčšením obvodu brucha-distenziou.
3. Objektívne pozorovaná distenzia a pocit nafúknutia sú v princípe spôsobené inými patofyziologickými mechanizmami, ich detailný mechanizmus nie je známy
4. Nafukovanie môže byť sprievodným symptómom pestrej palety organických i funkčných ochorení tráviaceho traktu ale môže byť diagnostikované ako samostatná nozologická jednotka- funkčné nafukovanie
5. V diferenciálnej diagnostike je predovšetkým nutné zamerať sa na možnosť prítomnosti celiakie, malabsorpcie karbohydrátov a SIBO
6. Terapia spočíva v individuálnej kombinácii režimových, diétnych a medikamentózných opatrení
7. Z medikamentózneho terapie je v terapii nafukovania možné využiť spazmolytiká, nevstrebateľné antibiotiká- rifaximin, probiotiká alebo neuromodulanciá (TCA, SSRI)

Bibliografia

- 1 Agrawal, A. & Whorwell, P. J. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders - epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **27**, 2-10, doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03549.x (2007).
- 2 Drossman, D. A. *et al.* U. S. Householder survey of functional gastrointestinal disorders - Prevalence, sociodemography, and health impact. *Digestive Diseases and Sciences* **38**, 1569-1580, doi:10.1007/BF01303162 (1993).
- 3 Drossman, D. A. *et al.* International survey of patients with IBS: Symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *Journal of Clinical Gastroenterology* **43**, 541-550, doi:10.1097/MCG.0b013e318189a7f9 (2009).
- 4 Iovino, P., Bucci, C., Tremolattera, F., Santonicola, A. & Chiarioni, G. in *World Journal of Gastroenterology* Vol. 20 14407-14419 (WJG Press, 2014).
- 5 Jiang, X. *et al.* Prevalence and risk factors for abdominal bloating and visible distention: A population-based study. *Gut* **57**, 756-763, doi:10.1136/gut.2007.142810 (2008).
- 6 JM, W., EW, C. & CG, L. Gas, Bloating, and Belching: Approach to Evaluation and Management. *American family physician* **99** (2019).
- 7 Kanazawa, M. *et al.* Abdominal bloating is the most bothersome symptom in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a large population-based Internet survey in Japan. *BioPsychoSocial Medicine* **10**, 19, doi:10.1186/s13030-016-0070-8 (2016).
- 8 Lacy, B. E., Cangemi, D. & Vazquez-Roque, M. Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **0**, doi:10.1016/j.cgh.2020.03.056 (2020).
- 9 Malagelada, J. R., Accarino, A. & Azpiroz, F. in *American Journal of Gastroenterology* Vol. 112 1221-1231 (Nature Publishing Group, 2017).
- 10 Mari, A. *et al.* in *Advances in Therapy* Vol. 36 1075 (Springer Healthcare, 2019).
- 11 Ryu, M. S., Jung, H. K., Ryu, J. I., Kim, J. S. & Kong, K. A. Clinical dimensions of bloating in functional gastrointestinal disorders. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* **22**, 509-516, doi:10.5056/jnm15167 (2016).
- 12 Sandler, R. S., Stewart, W. F., Liberman, J. N., Ricci, J. A. & Zorich, N. L. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: Prevalence and impact. *Digestive Diseases and Sciences* **45**, 1166-1171, doi:10.1023/A:1005554103531 (2000).
- 13 Schmulson, M. & Chang, L. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **33**, 1071-1086, doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04637.x (2011).
- 14 Schmulson, M. *et al.* Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Digestive Diseases* **24**, 342-347, doi:10.1159/000092887 (2006).
- 15 Seo, A. Y., Kim, N. & Oh, D. H. Abdominal Bloating: Pathophysiology and Treatment. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* **19**, 433-453, doi:10.5056/jnm.2013.19.4.433 (2013).
- 16 Sullivan, S. N. Functional Abdominal Bloating with Distention. *ISRN Gastroenterology* **2012**, 1-5, doi:10.5402/2012/721820 (2012).
- 17 Zuckerman, M. J., Nguyen, G., Ho, H., Nguyen, L. & Gregory, G. G. in *Digestive Diseases and Sciences* Vol. 51 946-951 (Dig Dis Sci, 2006).

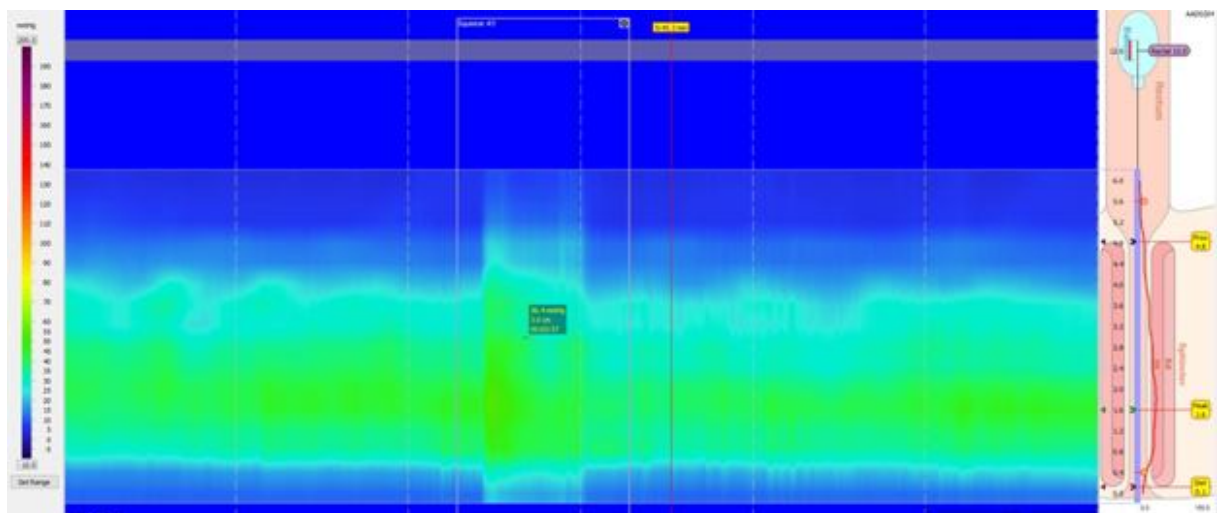
Poruchy panvového dna

Fekálna inkontinencia

Úvod

Fekálna inkontinencia je definovaná ako mimovôľový únik obsahu rekta (stolica, plyn) cez análny kanál a neschopnosť zadržať evakuáciu črevného obsahu do spoločensky prijateľnej doby. V závislosti na prezentujúcich okolnostiach, je možné fekálnu inkontinenciu základne rozdeliť na:

- Pasívnu inkontinenciu (mimovôľové vyprázdňovanie bez uvedomenia si)
- Urgentnú inkontinenciu (vyprázdňovanie napriek aktívnej snahe o udržanie obsahu)



Obrázok 64 HR anorektálna manometria pacienta s posttraumatickým poškodením chrbtice s parciálne zachovanou funkciou zvieračov.

Počas vôľového stlačenia zvieračov nedochádza k adekvátnemu vzostupu tlaku v análnom kanáli. (vlastné záznamy IKGE JLF)

Epidemiológia

Fekálna inkontinencia je veľmi častá ale vzhľadom na zahanbujúce pocity s ňou súvisiace a spoločenské tabu je málo udávaná a preto je jej skutočná prevalencia ťažko hodnotiteľná. Medzinárodné populačné štúdie predpokladajú prevalenciu v rozmedzí 0.4-18%. Telefónnym prieskumom v USA sa zistila prevalencia 2.2% s pomerom žien k mužom 63% vs 37%, pričom viac ako 30% pacientov s fekálnou inkontinenciou malo viac ako 65 rokov. Prilížne 50-70% pacientiek v domovoch dôchodcov trpí

inkontinenciou. Pri sledovaní pacientov v urologických alebo gynekologických ambulanciách boli pacientami popisované príznaky fekálnej inkontinencie u 16 %.

Patofyziológia

Vo väčšine prípadov je multifaktoriálna. Za najčastejšie nezávislé rizikové faktory vzniku fekálnej inkontinencie sa považujú chronická hnačka a zmenené defekačné vzory (z dôvodov, ako je napríklad IBS, IBD, diétne intolerancie, zápcha s paradoxnou tzv. „overflow“ inkontinenciou). Najbežnejšie príčiny zo štrukturálnych dôvodov predstavujú poranenia pri vaginálnom pôrode (často desaťročia pred vznikom symptómov), anorektálne operácie (hemoroidektómia, fistulotómia, sfinkterotómia), prolaps, análna sexuálna penetrácia alebo stavy po koloanálnej alebo ileoanálnej rekonštrukcii. K narušeniu zvieračov môže dochádzať u približne 3-8% vaginálnych pôrodov a incidencia fekálnej inkontinencie po vaginálnom pôrode je až 8%.

Riziko poškodenia zvieračov sa zvyšuje s opakovaným pôrodom, ale aj v prípade prvoroďčiek je možné dokázať okultné poranenia zvieračov až v približne 35% prípadov, pričom pôrod s použitím forcepsu, okcipito-posteriórna poloha dieťaťa a predĺžený pôrod predstavujú nezávislé rizikové faktory vzniku týchto lézií. K manifestácii symptómov fekálnej inkontinencie dochádza často až niekoľko rokov po inzulte, pričom k tomuto oneskoreniu prispievajú faktory ako nástup menopauzy, zrýchlené starnutie poranených zvieračov alebo dekompenzácia kompenzačných mechanizmov. Klinický obraz je závislý od poškodenia konkrétneho svalu. Dysfunkcia m. puborectalis vedie ku kompletnej inkontinencii, porucha vonkajšieho zvierača k narušenej voluntárnej kontrole (urgentná inkontinencia) a porucha vnútroného zvierača je asociovaná s narušením diskkrétnej/jemnej/ fekálnej kontroly (pasívna inkontinencia). Najčastejšie manometricky dokázanou abnormalitou u pacientov s FI je oslabenie análneho zvierača. U starších žien bol indentifikovaný znížený pokojový tlak zvierača v približne 40% a 80% malo znížený tlak pri úsilnom zvieraní. Oslabenie vonkajšieho zvierača je najčastejšie spojené s pôsobením faktorov ako priame poškodenie svaloviny, neuropatie, myopatie alebo redukovaný kortikospinálny vstup.

V udržiavaní kontinencie je rovnako dôležitý anorektálny uhol, ktorý je zabezpečovaný mimovôľovým pokojovým tonusom musculus puborectalis. Jeho činnosť prispieva hlavne k zadržiavaniu tuhej stolice mechanizmom tzv. záklopky /flat valve/. U pacientov

so zvýrazneným perineálnym zostupom je tento uhol a teda funkcia musculus puborectalis (spolu s levator ani) narušená.

Zvýšené propulzívne axiálne sily pri hnačke (napríklad ako súčasť IBS alebo IBD) nielenže vedú k neželanej konzistencii stolice ale často je tento jav sprevádzaný výraznejšou propulzívnou vlnou, ktorá vo zvýšenej miere namáha zvieračový komplex. Navyše, u pacientov s IBS je často pozorovaná rektálna hypersenzitivita, ktorá je asociovaná so zníženou rektálnou compliance a opakovanými rektálnymi kontrakciami počas rektálnej distenzie. To vedie k zníženej kapacite a k rozvojom symptómov urgencie.

Medzi nezávislé rizikové faktory vzniku fekálnej inkontinencie patria cholecystektómia, aktívne fajčenie, rektokéla, stresová močová inkontinencia a BMI (hlavne v spojení s obezitou).

Klinický obraz a diagnostika

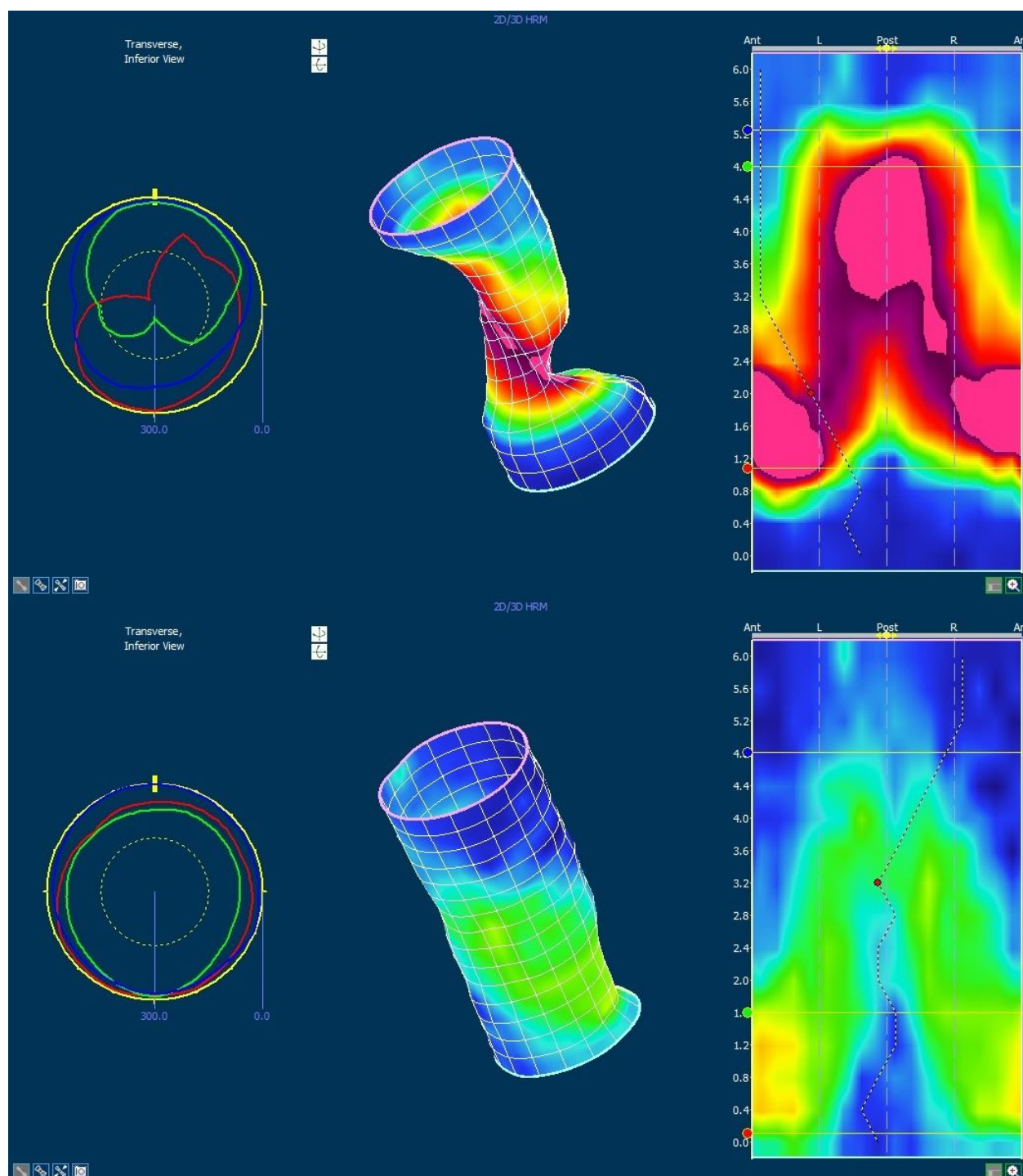
V anamnéze je potrebné rozlíšiť izolovaný odchod hlienu a fekálnu inkontinenciu. Špinenie spodného prádla môže byť spôsobené aj inými faktormi ako fekálna inkontinencia a to predovšetkým zníženými hygienickými štandardami, prolabujúcimi hemoroidmi alebo prolapsom rekta, avšak z praktických dôvodov je špinenie niektorými autormi považované za prejav inkontinencie. Vizuálna inšpekcia análneho okolia a adekvátne digitálne per rectum vyšetrenie je samozrejmosťou prvej voľby. Svoje popredné miesto v diagnostickom procese tiež zastáva anorektálna ultrasonografia a anorektálna (HR) manometria (obrázok 62 a 63). K ďalším doplnujúcim vyšetreniam je možné zaradiť defekografiu a MR panvy, EMG panvového dna alebo rektoanálne senzorické testy.

Príčiny fekálnej inkontinencie je možné prehľadne zhrnúť nasledovne:

- Získané štrukturálne abnormality
- Peripartálne poškodenie pri vaginálnom pôrode
- Anorektálne operácie (hemoroidy, fistuly, fissúry a podobne)
- Rektálna instususcepcia/prolaps
- Zvierač zachovávajúce resekcie čreva
- Trauma (fraktúra panvy, análne poškodenie)
- Poruchy funkcie
- Chronická hnačka
- Syndróm dráždivého čreva
- Nešpecifické črevné zápaly
- Radiačná proktitída
- Malabsorbcia
- Hypersekrečné tumory
- Paradoxná hnačka
- Fyzické obmedzenia organizmu
- Psychiatrické poruchy
- Neurologické poruchy
- Pundálne neuropatie (radiačne, diabetes, chemoterapeuticky)
- Operácie chrbtice
- Roztrúsená skleróza
- Demencia
- Poruchy CNS: náhla cievna príhoda, trauma, tumor, infekcia
- Spina bifida
- Vrodené poruchy
- Neperforovaný anus
- Kloakálne defekty
- Spina bifida (myelomeningocéla, meningocéla)

Cleveland Clinic (Wexner) skóre fekálnej inkontinencie					
Parameter					
	Nikdy	Raritne (menej ako 1x do mesiaca)	Občas (menej ako 1x do týždňa ale 1 alebo viac krát do mesiaca)	Obvykle (menej ako 1x za deň ale 1 alebo viac krát do týždňa)	Stále (1 alebo viac krát do dňa)
Inkontinencia tuhej stolice	0	1	2	3	4
Inkontinencia riedkej/vodnatej stolice	0	1	2	3	4
Inkontinencia plynu	0	1	2	3	4
Nutnosť používania hygienických pomôcok (plienky, vložky)	0	1	2	3	4
Zmeny v životnom štýle	0	1	2	3	4

Tabuľka 22 Cleveland Clinic (Wexner) skóre fekálnej inkontinencie
0 bodov: zachovaná kompletná kontinencia, 20 bodov : úplná inkontinencia



Obrázok 65 3D HD anorektálna manometria: Obráz vól'ového stláčania zvieračov.
Horná časť obrázka: Normálna funkcia komplexu zvieračov. Spodná časť obrázka: Oslabená funkcia komplexu zvieračov. (vlastné záznamy IKGE JLF)

Terapia

Terapia fekálnej inkontinencie je náročná a vyžaduje prísne individuálny prístup. Začína vždy konzervatívne, až pri neefektivite je vhodné zvážiť operačné riešenie. Cieľom iniciálnej konzervatívnej terapie je optimalizovať štruktúru stolice, spomaliť črevnú motilitu a minimalizovať priemerné množstvo stolice v rekte.

Dôležitý je behaviorálny tréning spolu s fyzikálnym tréningom v čom výrazne napomáha biofeedback. Podpornú úlohu majú aplikácie bariérových krémov na perianálnu kožu, objem stolice zaťažujúci zvierače je možné ovplyvniť rektálnymi výplachmi vo forme plánovaných klyziem. Z medikamentózneho terapie sa uplatňujú antidiarhoiká (antagonisti opiátových receptorov- loperamid, difenoxylát) alebo lieky pôsobiace na reflexnú relaxáciu sfinktera (neuromodulanciá ako napríklad amitryptilín, ktorý má aj anticholergný účinok).

Bibliografia

- 1 Bello, B. L., Owen Young, D. & Kumar, A. S. in *Fundamentals of Anorectal Surgery* 119-130 (Springer International Publishing, Cham, 2019).
- 2 Bharucha, A. E., Wald, A., Enck, P. & Rao, S. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology* **130**, 1510-1518, doi:10.1053/j.gastro.2005.11.064 (2006).
- 3 Bjørsum-Meyer, T., Christensen, P., Jakobsen, M. S., Baatrup, G. & Qvist, N. Correlation of anorectal manometry measures to severity of fecal incontinence in patients with anorectal malformations – a cross-sectional study. *Scientific Reports* **10**, doi:10.1038/s41598-020-62908-w (2020).
- 4 Brierley, S. M., Hibberd, T. J. & Spencer, N. J. in *Frontiers in Cellular Neuroscience* Vol. 12 467 (Frontiers Media S.A., 2018).
- 5 Carrington, E. V. *et al.* The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterology and Motility* **32**, doi:10.1111/nmo.13679 (2020).
- 6 Carrington, E. V. *et al.* in *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* Vol. 15 309-325 (Nature Publishing Group, 2018).
- 7 Corazzari, E., Badiali, D. & Inghilleri, M. Neurologic disorders affecting the anorectum. *Gastroenterology Clinics of North America* **30**, 253-268, doi:10.1016/S0889-8553(05)70177-1 (2001).
- 8 Coss-Adame, E., Rao, S. S. C., Valestin, J., Ali-Azamar, A. & Remes-Troche, J. M. Accuracy and Reproducibility of High-definition Anorectal Manometry and Pressure Topography Analyses in Healthy Subjects. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **13**, 1143-1150.e1141, doi:10.1016/j.cgh.2014.12.034 (2015).
- 9 Ditah, I. *et al.* Prevalence, Trends, and Risk Factors for Fecal Incontinence in United States Adults, 2005-2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **12**, 636-643.e632, doi:10.1016/j.cgh.2013.07.020 (2014).
- 10 Drossman, D. A. *et al.* U. S. Householder survey of functional gastrointestinal disorders - Prevalence, sociodemography, and health impact. *Digestive Diseases and Sciences* **38**, 1569-1580, doi:10.1007/BF01303162 (1993).
- 11 Duelund Jakobsen, J., Worsoe, J., Lundby, L., Christensen, P. & Krogh, K. in *Therapeutic Advances in Gastroenterology* Vol. 9 86-97 (SAGE Publications, 2016).
- 12 Faltin, D. L., Sangalli, M. R., Curtin, F., Morabia, A. & Weil, A. Prevalence of anal incontinence and other anorectal symptoms in women. *International Urogynecology Journal* **12**, 117-121, doi:10.1007/PL00004031 (2001).
- 13 Foxx-Orenstein, A. E., Umar, S. B. & Crowell, M. D. in *Gastroenterology and Hepatology* Vol. 10 294-301 (Gastro-Hep Communications, Inc., 2014).
- 14 Ihnat, P., Vavra, P., Gunkova, P., Pelikan, A. & Zonca, P. 3D High Resolution Anorectal Manometry in functional anorectal evaluation. *Rozhledy v chirurgii*, 524-529 (2014).
- 15 Johanson, J. F. & Lafferty, J. Epidemiology of fecal incontinence: The silent affliction. *American Journal of Gastroenterology* **91**, 33-36 (1996).
- 16 Memon, H. & Handa, V. L. Pelvic floor disorders following vaginal or cesarean delivery. *Current opinion in obstetrics & gynecology* **24**, 349-354, doi:10.1097/GCO.0b013e328357628b (2012).
- 17 Mion, F. *et al.* 3D High-definition anorectal manometry: Values obtained in asymptomatic volunteers, fecal incontinence and chronic constipation. Results of a prospective multicenter study (NOMAD). *Neurogastroenterology & Motility* **29**, e13049, doi:10.1111/nmo.13049 (2017).
- 18 Nelson, R., Furner, S. & Jesudason, V. Fecal incontinence in Wisconsin nursing homes prevalence and associations. *Diseases of the Colon and Rectum* **41**, 1226-1229, doi:10.1007/BF02258218 (1998).
- 19 Nelson, R., Furner, S., Norton, N. & Cautley, E. Community-Based Prevalence of Anal Incontinence. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **274**, 559-561, doi:10.1001/jama.1995.03530070057030 (1995).
- 20 Nelson, R. L. in *Gastroenterology* Vol. 126 S3-S7 (W.B. Saunders, 2004).
- 21 Palsson, O. S. *et al.* Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology* **150**, 1481-1491, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.014 (2016).
- 22 Quander, C. R., Morris, M. C., Melson, J., Bienias, J. L. & Evans, D. A. Prevalence of and factors associated with fecal incontinence in a large community study of older individuals. *American Journal of Gastroenterology* **100**, 905-909, doi:10.1111/j.1572-0241.2005.30511.x (2005).

- 23 Raja, S. *et al.* Three-Dimensional Anorectal Manometry Enhances Diagnostic Gain by Detecting Sphincter Defects and Puborectalis Pressure. *Digestive Diseases and Sciences* **62**, 3536-3541, doi:10.1007/s10620-017-4466-5 (2017).
- 24 Rao, S. S. C. *et al.* Anorectal disorders. *Gastroenterology* **150**, 1430-1442.e1434, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.009 (2016).
- 25 Rezaie, A. *et al.* Can three-dimensional high-resolution anorectal manometry detect anal sphincter defects in patients with faecal incontinence? *Colorectal Disease* **19**, 468-475, doi:10.1111/codi.13530 (2017).
- 26 Ruiz, N. S. & Kaiser, A. M. in *World Journal of Gastroenterology* Vol. 23 11-24 (Baishideng Publishing Group Co., Limited, 2017).
- 27 Scott, S. M. & Gladman, M. A. Manometric, Sensorimotor, and Neurophysiologic Evaluation of Anorectal Function. *Gastroenterology Clinics of North America* **37**, 511-538, doi:10.1016/j.GTC.2008.06.010 (2008).
- 28 Sun, W. M., Donnelly, T. C. & Read, N. W. Utility of a combined test of anorectal manometry, electromyography, and sensation in determining the mechanism of 'idiopathic' faecal incontinence. *Gut* **33**, 807-813, doi:10.1136/gut.33.6.807 (1992).
- 29 Times, M. L. & Reickert, C. A. in *Clinics in Colon and Rectal Surgery* Vol. 18 109-115 (2005).
- 30 Vitton, V. *et al.* Comparison of three-dimensional high-resolution manometry and endoanal ultrasound in the diagnosis of anal sphincter defects. *Colorectal Disease* **15**, e607-e611, doi:10.1111/codi.12319 (2013).

Dyssynergická defekácia

Úvod

Dyssnergia ako pojem označuje akékoľvek narušenie v (svalovej) koordinácii. Evakuácia stolice vyžaduje koordináciu tlaku a relaxácie svalov panvového dna a análnych zvieračov. Počas toho ako sa zdravý človek snaží vyprázdniť obsah konečníka dochádza k synergickému procesu, pri ktorom sú generované adekvátne propulzívne sily (obvykle sa zvýši intrarektálny tlak o viac ako 45 mmHg) synchronizované s relaxáciou puborektálneho svalu a externého análneho zvierača. Týmto spôsobom je vytvorený pozitívny tlakový gradient medzi rektom a análnym ústím a tento mechanizmus vedie ku koordinovanému vyprázdneniu. Väčšina pacientov s DD nie je schopná koordinovať činnosť brušného, rektálneho, análneho a panvového svalstva počas defekácie a táto nekoordinácia sa prejavuje ako paradoxná análna kontrakcia, neadekvátna análna relaxácia alebo narušenie rektálnych alebo abdominálnych propulzívnych síl. Pre tento stav bolo narhnutých niekoľko termínov ako napríklad anismus, dyssynergia panvového dna, obštrukčná defekácia, paradoxná puborektálna kontrakcia, obštrukcia panvového dna a syndróm spastického panvového dna.

Epidemiológia

Dyssynergická defekácia predstavuje približne tretinu prípadov chronickej zápchy v koncových špecializovaných pracoviskách. Podľa komunitných epidemiologických štúdií v Spojených štátoch amerických celková prevalencia porúch vyprázdňovania po korekcii na vek a pohlavie predstavuje 11 %, pričom sú častejšie u žien.

Patofyziológia

V súčasnosti je DD považovaná za získanú a behaviorálne podmienenú poruchu defekácie. Je obtiažne identifikovať najvýznamnejší mechanizmus prispievajúci k vzniku klinického obrazu. Dyssynergia môže vzniknúť ako následok viacerých patologických procesov, resp. ich kombináciou. Sú to najmä: peripartálne poranenia, poranenia chrčtice, dysfunkcia BGA, zlé defekačné návyky, bolestivá defekácia, nevhodné pochopený, resp. naučený proces defekácie v detstve, rektálna hyposenzitivita, zápcha s pomalým časom posunu, excesívne namáhanie pri defekácii, mimovôľové análne spazmy počas defekácie, strata inhibičných neurónov v análnom kanály a poruchy postoja. Anxieta a/alebo stres môžu tiež prispieť k rozvoju DD zvýšením napätia

kostrového svalstva. Podľa niektorých štúdií, sexuálne zneužívanie v detstve môže byť jedným z vyvolávajúcich faktorov.

Klinický obraz a diagnostika

Dyssynergia je často asociovaná s príznakmi zápchy ako nadmerné namáhanie pri defekácii, pocit nekompletnej evakuácie, tvrdá stolica a nutnosť manuálneho vybavovania stolice. Na druhej strane, na základe symptómov nie je možné odlíšiť pacientov s DD a pacientov so zápchou bez DD. Z toho vyplýva, že symptómy sú dobrým prediktívnym faktorom času posunu stolice, ale zlým prediktorom dysfunkcie panvového dna. Diagnostické kritéria pre funkčné poruchy teda závisia nielen od symptómov ale aj od fyzikálnych nálezov. Niekoľko štúdií preukázalo overlap syndrómov u veľkej časti pacientov s DD a IBS, pričom títo boli úspešne liečení metódou biofeedbacku rovnako ako tí, u ktorých bola dokázaná len dyssynergná defekácia.

Základným nástrojom v diagnostike DD je prst vyšetrujúceho. Digitálne per rectum vyšetrenie, počas ktorého sledujeme okrem štrukturálnych zmien aj zmeny tonusu zvierača (pokojuvo a pri simulovanej defekácii) predstavuje absolútnu nutnosť v rámci diagnostického procesu. Ďalšou základnou diagnostickou metódou je test expulzie balóna. Neschopnosť expulzie tuhej stolice z rekta je kľúčovým symptómom pacientov s DD. Všeobecne akceptovaným limitom pre expulziu 50 ml balóna z rekta je 1 minúta.

Dôležitú metódu, nevyhnutnú k adekvátnej diagnostike DD predstavuje anorektálna manometria, v súčasnosti používaná high-resolution manometria (HR manometria) alebo 3D HD manometria, ktorou je možné zobraziť topografické pomery v rektoanálnej oblasti. Najužitočnejším parametrom zaznamenávaným počas anorektálnej manometrie v diagnostike DD je rektoanálny gradient a defekačný index. Rektoanálny gradient je definovaný ako rektálny tlak mínus reziduálny análny tlak. Pozitívny tlakový gradient indikuje normálny nález počas defekačného manévra. Defekačný index predstavuje pomer maximálneho intrarektálneho tlaku a minimálneho reziduálneho análneho tlaku počas simulovaného defekačného manévra. Hodnota nižšia ako 1.2 je považovaná za abnormálnu a supponuje predpoklad prítomnej dyssynergnej defekácie.

Na základe anorektálnej manometrie navrhol Rao delenie DD podľa 4 manometrických vzorov.

- Typ 1 je charakterizovaný paradoxným zvýšením reziduálneho análneho tlaku v prítomnosti adekvátnych propulzívnych síl, ktoré zvyšujú intrarektálny tlak (nad 45mmHg)
- Typ 2 je charakterizovaný neschopnosťou generovať adekvátne propulzívne sily, nedochádza k zvýšeniu intrarektálneho tlaku spolu s paradoxným zvýšením reziduálneho intraanálneho tlaku
- Typ 3 je charakterizovaný generovaním adekvátnych expulzívnych síl, ale absenciou alebo inkompletnou (pod 20mmHg) redukciou v intraanálnom tlaku
- Typ 4 je charakterizovaný neschopnosťou generovania adekvátnych expulzívnych síl, v zmysle nezvýšenia intrarektálneho tlaku a absenciou alebo nekompletnou redukciou intraanálneho tlaku

Na druhej strane, podľa štúdie Grossiho a kol., anorektálna manometria má obmedzenú využiteľnosť pri rozlíšení zdravých kontrol a pacientov s funkčnou zápchou.

Defekografia za použitia bária môže napomôcť v rámci diferenciálnej diagnostiky evakuačných porúch. Vďaka tejto metóde je možné vizualizovať prípadné štrukturálne zmeny ako rektokéla, rektálny prolaps, intususcepcia a syndróm poklesu perinea. Na vybraných pracoviskách je možné realizovať MR defekografiu alebo dynamické MR panvy, ktorým je možné detailne zhodnotiť anatomicke pomery panvového dna a zároveň dynamické a štrukturálne zmeny počas defekácie.

Vzhľadom na senzitivitu vyššie uvedených vyšetrení sa doporučuje realizovať aspoň 3 vyšetrovacie modalities, pričom diagnózu potvrdzujú pozitívne výsledky z minimálne 2 z nich.

Terapia

Vo všeobecnosti je vhodná liečba obštipácie. To znamená, že dôraz sa kladie na adekvátny prísun tekutín, vlákniny a vylúčenie zápchu vyvolávajúcich medikamentov, ak je to možné. Pozitívny efekt môže mať pravidelná pohybová aktivita. Nezanedbateľnú úlohu má vytvorenie defekačných zvykov ako napríklad pokus o vyprázdnenie približne 30 minút po jedle, aspoň 2x denne. Medikamentózne je možné využiť v rámci podpornej terapie laxatíva a sekretagógá, hlavne pri súčasne prítomnom IBS. Najlepšou terapeutickou modalitou však ostáva biofeedback terapia. Biofeedback má pozitívny

efekt v rámci krátkodobej aj dlhodobej terapie dyssynergnej defekácie a je nadradená štandardnej terapii osamote.

Bibliografia

- 1 Bellini, M. High Resolution and High Definition Anorectal Manometry. *High Resolution and High Definition Anorectal Manometry*, doi:10.1007/978-3-030-32419-3 (2020).
- 2 Bello, B. L., Owen Young, D. & Kumar, A. S. in *Fundamentals of Anorectal Surgery* 119-130 (Springer International Publishing, Cham, 2019).
- 3 Bharucha, A. E., Wald, A., Enck, P. & Rao, S. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology* **130**, 1510-1518, doi:10.1053/j.gastro.2005.11.064 (2006).
- 4 Brierley, S. M., Hibberd, T. J. & Spencer, N. J. in *Frontiers in Cellular Neuroscience* Vol. 12 467 (Frontiers Media S.A., 2018).
- 5 Burgell, R. E. & Scott, S. M. Rectal Hyposensitivity. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* **18**, 373-384, doi:10.5056/jnm.2012.18.4.373 (2012).
- 6 Carrington, E. V. *et al.* The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterology and Motility* **32**, doi:10.1111/nmo.13679 (2020).
- 7 Carrington, E. V. *et al.* in *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* Vol. 15 309-325 (Nature Publishing Group, 2018).
- 8 Corazzari, E., Badiali, D. & Inghilleri, M. Neurologic disorders affecting the anorectum. *Gastroenterology Clinics of North America* **30**, 253-268, doi:10.1016/S0889-8553(05)70177-1 (2001).
- 9 Coss-Adame, E., Rao, S. S. C., Valestin, J., Ali-Azamar, A. & Remes-Troche, J. M. Accuracy and Reproducibility of High-definition Anorectal Manometry and Pressure Topography Analyses in Healthy Subjects. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **13**, 1143-1150.e1141, doi:10.1016/j.cgh.2014.12.034 (2015).
- 10 Foxx-Orenstein, A. E., Umar, S. B. & Crowell, M. D. in *Gastroenterology and Hepatology* Vol. 10 294-301 (Gastro-Hep Communications, Inc., 2014).
- 11 Grossi, U. *et al.* Diagnostic accuracy study of anorectal manometry for diagnosis of dyssynergic defecation. *Gut* **65**, 447-455, doi:10.1136/gutjnl-2014-308835 (2016).
- 12 Heinrich, H. & Misselwitz, B. High-Resolution Anorectal Manometry - New Insights in the Diagnostic Assessment of Functional Anorectal Disorders. *Visceral medicine* **34**, 134-139, doi:10.1159/000488611 (2018).
- 13 Ihnat, P., Vavra, P., Gunkova, P., Pelikan, A. & Zonca, P. 3D High Resolution Anorectal Manometry in functional anorectal evaluation. *Rozhledy v chirurgii*, 524-529 (2014).
- 14 Li, Y., Yang, X., Xu, C., Zhang, Y. & Zhang, X. Normal values and pressure morphology for three-dimensional high-resolution anorectal manometry of asymptomatic adults: A study in 110 subjects. *International Journal of Colorectal Disease* **28**, 1161-1168, doi:10.1007/s00384-013-1706-9 (2013).
- 15 Neshatian, L. in *Current Opinion in Gastroenterology* Vol. 34 31-37 (Lippincott Williams and Wilkins, 2018).
- 16 Palsson, O. S. *et al.* Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology* **150**, 1481-1491, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.014 (2016).
- 17 Rao, S. S. C. *et al.* Anorectal disorders. *Gastroenterology* **150**, 1430-1442.e1434, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.009 (2016).
- 18 Scott, S. M. & Carrington, E. V. in *Current Gastroenterology Reports* Vol. 22 (Springer, 2020).
- 19 Scott, S. M. & Gladman, M. A. Manometric, Sensorimotor, and Neurophysiologic Evaluation of Anorectal Function. *Gastroenterology Clinics of North America* **37**, 511-538, doi:10.1016/j.GTC.2008.06.010 (2008).
- 20 Sharma, M. *et al.* Improving the utility of high-resolution manometry for the diagnosis of defecatory disorders in women with chronic constipation. *Neurogastroenterology & Motility* **32**, doi:10.1111/nmo.13910 (2020).
- 21 Times, M. L. & Reickert, C. A. in *Clinics in Colon and Rectal Surgery* Vol. 18 109-115 (2005).
- 22 Wald, A. Functional anorectal and pelvic pain. *Gastroenterology Clinics of North America* **30**, 243-252, doi:10.1016/S0889-8553(05)70176-X (2001).
- 23 Xu, C. *et al.* Three-dimensional high-resolution anorectal manometry in the diagnosis of paradoxical puborectalis syndrome compared with healthy adults: A retrospective study in 79 cases. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* **26**, 621-629, doi:10.1097/MEG.000000000000059 (2014).

- 24 Yu, T. *et al.* Rectal hyposensitivity is associated with a defecatory disorder but not delayed colon transit time in a functional constipation population. *Medicine (United States)* **95**, doi:10.1097/MD.0000000000003667 (2016).

Anorektálna bolesť

Úvod

Chronická anorektálna bolesť predstavuje pomerne tabuizovaný avšak debilitujúci symptóm. Tento súbor ochorení je radený medzi funkčné poruchy tráviaceho traktu, organická príčina nie je v súčasnosti známa. Na základe IV Rímskych kritérií sú popisované 3 typy anorektálnej bolesti: proctalgia fugax, syndróm levátora ani a nešpecifikovaná bolesť. Primárne sa rozlišujú na základe dĺžky bolesti a prítomnosti alebo neprítomnosti stuhnutosti anorektálnej oblasti. Avšak, napriek niektorým rozdielom, je medzi týmito chorobnými stavmi značná miera v prekrývaní symptómov a etiológie.

Funkčná anorektálna bolesť

Funkčná anorektálna bolesť je všeobecný termín označujúci chronickú alebo rekurentnú bolesť análneho kanála alebo rekta. Vzhľadom na neustálenú nomenklatúru je možné stretnúť sa aj so synonymami ako chronická proktalgia, syndróm levator ani, syndróm puborektalis, chronická idiopatická perianálna bolesť, pyriformný syndróm a pelvická tenzná myalgia.

Podľa IV Rímskych kritérií je syndróm levator ani definovaný ako nešpecifická anorektálna bolesť, chronického alebo rekurentného charakteru v trvaní minimálne 30 minút, bez evidencie štrukturálnych porúch alebo systémových ochorení vysvetľujúcich ťažkosti. Chronická proktalgia je podľa IV Rímskych kritérií delená na syndróm levator ani a nešpecifickú funkčnú anorektálnu bolesť.

Epidemiológia

Na základe klasifikácie podľa IV. Rímskych kritérií, sa prevalencia funkčnej anorektálnej bolesti odhaduje na 1.7% populácie.

Patofyziológia

Nie je známa konkrétna etiopatogenéza ochorenia. Za najpravdepodobnejší etiologický mechanizmus sa považuje chronická tenzia alebo spazmus svalov panvového dna. Jasné dôkazy však chýbajú. Medzi ďalšie možné faktory patrí chronický zápal levator ani. Predchádzajúci úraz panvy alebo prirodzený pôrod môžu viesť k rozvoju ochorenia.

Niektoré štúdie poukázali na zvýšený pokojový tonus análneho kanála počas anorektálnej manometrie, tieto závery sú však nekonzistentné.

Klinický obraz a diagnostika

Pacienti najčastejšie popisujú chronickú proktalgiu ako tupú bolesť alebo tlak v rekte, ktorý je exacerbovaný dlhším sedením. Uvoľnenie prináša zmena polohy- postavenie sa, alebo naopak supinačná poloha. Bolesť obvykle trvá hodiny ale môže byť aj kontinuálna s náhlymi agraváciami. Pre chronickú proktalgiu nie je typický nočný výskyt, zväčša začína ráno s postupným zhoršovaním v priebehu dňa. Môže vyžarovať do gluteálnej oblasti, bokov alebo vagíny.

Vyšetrovacou metódou prvej voľby je samozrejme digitálne per rectum vyšetrenie. Je vhodné určiť či pacient pociťuje bolestivosť pri zatlačení na musculus levator ani. Počas vyšetrenia by sa mal prst pohybovať dorzálne od coccyx po okraji k symfýze. Bolestivosť býva zákonite asymetrická, viac vnímaná na ľavej strane pacienta a to z neznámeho dôvodu. Za účelom vylúčenia prípadných organických lézií je vhodné realizovať v závislosti od aktuálneho prípadu transrektálnu ultrasonografiu a/alebo MR panvy. Test expulzie balóna a HR anorektálna manometria môžu predstavovať istý prínos pri evaluácii funkčného stavu anorektálnej oblasti.

IV. Rímske kritéria pre funkčnú anorektálnu bolesť

Pre diagnózu musia byť splnené všetky nasledujúce kritéria:

- Chronická alebo rekurentná bolesť v oblasti rekta
- Epizódy bolesti trvajú 30 minút alebo dlhšie

Vylúčenie iných príčin rektálnej bolesti ako ischémia, zápalové črevné ochorenia (IBD), kryptitída, intramuskulárny absces, análna fisúra, hemoroidy, prostatitída alebo coccygodynia a závažné štrukturálne alterácie panvového dna.

Terapia

V súčasnosti neexistuje jednoznačne účinná kauzálna liečba stavu. Ako nenáročnú techniku manažmentu je možné odporučiť intrarektálnu automasáž musculus puborectalis po dobu 3-4 týždňov. Toto režimové opatrenie je vhodné skombinovať s ďalšími odporúčaniami ako napríklad pravidelné horúce kúpele. Do úvahy tiež pripadá

krátkodobé užívanie diazepam, vzhľadom na jeho myorelaxačné účinky. Medzi ďalšie potencionálne možnosti terapie patria elektrogalvanická stimulácia, biofeedback alebo intrasfinkterická aplikácia *Botulin* toxinu A. Z medikamentózneho terapie je možné podávať tricyklické antidepresíva.

Proctalgia fugax

Proctalgia fugax patrí medzi funkčné ochorenia tráviaceho traktu a je charakterizované výraznou, spontánne odznievajúcou bolesťou anorektálnej oblasti. Ataky sú v dĺžke trvania medzi niekoľkými sekundami až 30 minútami, objavujú sa kedykoľvek počas dňa a niekedy budia pacientov zo spánku. Medzi atakmi je pacient úplne bez bolesti anorektálnej oblasti.

Epidemiológia

Prevalencia je odhadovaná na 4-18% celkovej populácie s predominate postihnutím ženského pohlavia.

Patofyziológia

Nie je známa etiopatogenéza ochorenia. Predpokladá sa niekoľko faktorov, ako napríklad intermitentné spazmy vnútorného análneho zvierača, zvýšený sympatikotonus alebo pudendálna neuralgia. Všetky doterajšie vedecké práce však nepriniesli dostatočný opis patofyziologických mechanizmov proctalgie fugax. Možným príspevkovým faktorom môže byť aj myopatia vnútorného zvierača v zmysle zhrubnutia jeho steny a zároveň prítomný zvýšený pokojový tlak. Predpokladá sa vplyv stresu a anxiózne a hypochondricky ladených osobnostných črt, avšak dostatočné dôkazy chýbajú.

Klinický obraz a diagnostika

Diagnóza je založená na splnení symptomatických kritérií po vylúčení organickej príčiny ťažkostí. Proctalgia fugax sa podľa IV. Rímskych kritérií definuje ako náhla, ostrá, neznesiteľná bolesť v trvaní do 30 minút s náhlym vymiznutím a bez prítomnosti akejkoľvek bolesti v medziobdobí medzi atakmi. Symptómy môžu byť vyvolané dlhým sedením, pohlavným stykom, stresom alebo defekáciou. Vo všeobecnosti ale pacienti nie sú schopní určiť spúšťač faktor. Ataky sa môžu objaviť 1x za rok alebo i častejšie, až

niekoľkokrát do týždňa. V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné vylúčiť organickú príčinu ťažkostí, preto je dôležité realizovať okrem DRE i kolonoskopické vyšetrenie. Istý prínos môže mať aj magnetická rezonancia zameraná na anorektálnu oblasť. Na druhej strane anorektálna manometria nepredstavuje prínos v diagnostickom procese.

IV Rímske kritéria pre proctalgia fugax

Pre diagnózu musia byť splnené všetky nasledujúce kritéria:

- Rekurentné epizódy bolesti lokalizovanej do oblasti rekta a bez vzťahu k defekácii
- Epizódy bolesti trvajú priemerne niekoľko sekúnd až minút s maximálnym trvaním 30 minút
- Medzi epizódami sa neobjavuje žiadna anorektálna bolesť
- Vylúčenie iných príčin rektálnej bolesti ako ischémia, zápalové črevné ochorenia (IBD), kryptitída, intramuskulárny absces, análna fisúra, hemoroidy, prostatitída alebo coccygodynia a závažné štrukturálne alterácie panvového dna

Terapia

Nie je známa kauzálna terapia ochorenia a aj symptomatická je pomerne obmedzená. V súčasnosti neexistujú relevantné štúdie preukazujúce výrazný efekt niektorej z liečebných modalít. V prvom rade je nutná podpora a upokojenie pacienta v zmysle benígnej povahy ochorenia. Istý účinok môže predstavovať auto digitálna dilatácia zvierača a teplé kúpele. Niekoľko malých a/alebo nerandomizovaných štúdií poukazuje na možný pozitívny účinok orálne podávaných blokátorov kalciového kanála alebo topicky aplikovaného nitroglycerínu. U niekoľkých pacientov bolo podávanie sympatikomimetík (salbutamol) spojené so skráteným trvaním bolestí, mechanizmus efektu však nie je známy.

Ochorenie	Symptómy	Per rectum vyšetrenie	Výsledky vyšetrenia
Kryptidída	Bolesť sa zhorší po defekácii	Bolestivé na oblasti m.puborectalis	Purulentný obsah na anoskopii
Absces	Bolesť sa zhoršená sedením, občasné febrílie	Bolestivá prominencia v anorekte	Charakteristický obraz na zobrazovacími technikami
Intraanálna fisúra	Bolestivá defekácia	Extrémne bolestivé, análna hypertónia	Sentinelová masa na anoskopii
Trombotizované hemmroidy	Bolestivá defekácia, krvácanie z konečníka viazaná na defekáciu	Protrudujúce bolestivé cievy	Charakteristický obraz zobrazovacími technikami
Malignita	Mierne pobolievanie konečníka, občasné krvácanie	Tvrdá masa v análnom kanály	Verukózna ulcerovaná masa na anoskopii
Proktidída (rôznej etiológie)	Urgencia, tenesmy, inkontinencia	Krv a hlien	Ulcerovaná, krehká mukóza v rekte
Solitárny rektálny vred	Tupá rektálna bolesť občas zosilnená defekáciou	Vred v rekte, polypoidná masa	Obraz suponujúci ulceratívnu proktiditu alebo malignitu
Rekto-análna intususcepcia	Tupá bolesť zosilnená defekáciou, tenezmus, namáhavé vyprázdňovanie	Rekto-análne mukozálne prominencie pri tlačení na stolicu	Charakteristický obraz zobrazovacími technikami
Cauda equina a syndróm conus medullaris	Bolesť panvy a sedlovité parestézie alebo analgézie	Bez jasného nálezu	Statim neurologické vyšetrenie

Tabuľka 23 Diferenciálna diagnostika syndrómu funkčných anorektálnych bolestí (podľa Rao et.al, Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility, 2020)

Bibliografia

- 1 Alappattu, M., Hilton, S. & Bishop, M. An International Survey of Commonly Used Interventions for Management of Pelvic Pain. *Journal of women's health physical therapy* **43**, 82-88, doi:10.1097/jwh.0000000000000131 (2019).
- 2 Atkin, G. K., Suliman, A. & Vaizey, C. J. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. *Diseases of the Colon and Rectum* **54**, 870-875, doi:10.1007/DCR.0b013e318217586f (2011).
- 3 Bello, B. L., Owen Young, D. & Kumar, A. S. in *Fundamentals of Anorectal Surgery* 119-130 (Springer International Publishing, Cham, 2019).
- 4 Bharucha, A. E. & Lee, T. H. in *Mayo Clinic Proceedings* Vol. 91 1471-1486 (Elsevier Ltd, 2016).
- 5 Bharucha, A. E. & Trabuco, E. in *Gastroenterology Clinics of North America* Vol. 37 685-696 (Elsevier, 2008).
- 6 Bharucha, A. E., Wald, A., Enck, P. & Rao, S. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology* **130**, 1510-1518, doi:10.1053/j.gastro.2005.11.064 (2006).
- 7 Brierley, S. M., Hibberd, T. J. & Spencer, N. J. in *Frontiers in Cellular Neuroscience* Vol. 12 467 (Frontiers Media S.A., 2018).
- 8 Chiarioni, G., Asteria, C. & Whitehead, W. E. in *World Journal of Gastroenterology* Vol. 17 4447-4455 (2011).
- 9 Chiarioni, G., Nardo, A., Vantini, I., Romito, A. & Whitehead, W. E. Biofeedback is superior to electrogalvanic stimulation and massage for treatment of levator ani syndrome. *Gastroenterology* **138**, 1321-1329, doi:10.1053/j.gastro.2009.12.040 (2010).
- 10 Corazziari, E., Badiali, D. & Inghilleri, M. Neurologic disorders affecting the anorectum. *Gastroenterology Clinics of North America* **30**, 253-268, doi:10.1016/S0889-8553(05)70177-1 (2001).
- 11 Coss-Adame, E., Rao, S. S. C., Valestin, J., Ali-Azamar, A. & Remes-Troche, J. M. Accuracy and Reproducibility of High-definition Anorectal Manometry and Pressure Topography Analyses in Healthy Subjects. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **13**, 1143-1150.e1141, doi:10.1016/j.cgh.2014.12.034 (2015).
- 12 De Parades, V., Etienney, I., Bauer, P., Taouk, M. & Atienza, P. Proctalgia fugax: Demographic and clinical characteristics. What every doctor should know from a prospective study of 54 patients. *Diseases of the Colon and Rectum* **50**, 893-898, doi:10.1007/s10350-006-0754-4 (2007).
- 13 Foxx-Orenstein, A. E., Umar, S. B. & Crowell, M. D. in *Gastroenterology and Hepatology* Vol. 10 294-301 (Gastro-Hep Communications, Inc., 2014).
- 14 Ng, C. L. Levator ani syndrome: A case study and literature review. *Australian Family Physician* **36**, 449-451 (2007).
- 15 Palsson, O. S. *et al.* Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology* **150**, 1481-1491, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.014 (2016).
- 16 Rao, S. S. C. *et al.* Anorectal disorders. *Gastroenterology* **150**, 1430-1442.e1434, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.009 (2016).
- 17 Salvati, E. P. in *Gastroenterology Clinics of North America* Vol. 16 71-78 (1987).
- 18 Stein, S. L. in *Gastroenterology Clinics of North America* Vol. 42 785-800 (2013).
- 19 Times, M. L. & Reickert, C. A. in *Clinics in Colon and Rectal Surgery* Vol. 18 109-115 (2005).
- 20 Wald, A. Functional anorectal and pelvic pain. *Gastroenterology Clinics of North America* **30**, 243-252, doi:10.1016/S0889-8553(05)70176-X (2001).
- 21 Whitehead, W. E. & Palsson, O. S. Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: Psychological influences on pain perception. *Gastroenterology* **115**, 1263-1271, doi:10.1016/S0016-5085(98)70099-X (1998).