ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS PUBLICATIONS
ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 215, ΑΘΗΝΑ 115 25 - ΤΗΛ. 210.67.77.590
FAX: 210.67.56.352, E-mail: kafkas@otenet.gr

Ιδιοκτήτης: ***Εκδόσεις Καυκάς***
Εκδότης - Δ/ντής σύνταξης: ***Ηλίας Καυκάς, Ιατρός***
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΚΔΟΣΗΣ. . . . . ΝΙΚΟΣ ΤΖΟΥΡΜΕΤΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ MARKETING
& ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ. . . . . ΝΑΤΑΣΣΑ ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ
ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ. . . . . ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΑΚΗ, ΜΑΡΙΑ ΜΗΤΤΑ
ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ. . . . . ΒΑΣΩ ΧΑΛΙΩΤΗ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

†**Α. ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ:** ***Εκλιπών Πρόεδρος***, Γαστρεντερολόγος, Αν. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών, Δ/ντής Β' Γαστρεντερολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Α. ΑΡΜΟΝΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Δρ Παν/μίου Αθηνών
Α. ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ: Παθολόγος, Δ/ντής ΕΣΥ ΓΝΑ "ΕΛΠΙΣ"
Ι. ΓΟΥΛΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Αριστοτελείου Παν/μίου Θεσ/νίκης
Ν. ΕΥΓΕΝΙΔΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Αν. Καθηγητής Παν/μίου Θεσ/νίκης
Σ. ΚΑΡΑΤΑΠΑΝΗΣ: Παθολόγος, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής ΓΝ Ρόδου
Α. ΚΟΓΕΒΙΝΑΣ: Γαστρεντερολόγος, Δρ. Παν/μίου Αθηνών, Κέρκυρα
Σ. ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ: Γαστρεντερολόγος, Δρ. Παν/μίου Αθηνών, Επιμελητής Β' ΕΣΥ Γαστρεντερολογικού Τμήματος "Πολυκλινικής Αθηνών"
Λ. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ: Γαστρεντερολόγος, Υπεύθυνος Γαστρεντερολογικού Τμήματος "ΜΗΤΕΡΑ"
Σ. ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ: Γαστρεντερολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Παν/μίου Θεσσαλίας
Δ. ΤΖΟΥΡΜΑΚΛΙΩΤΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Αν. Δ/ντής ΕΣΥ Γαστρεντερολογικού Τμήματος "Πολυκλινικής Αθηνών"

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO GASTROENTEROLOGY

Το INFO GASTROENTEROLOGY δέχεται για δημοσίευση:
•Ανασκοπήσεις γαστρεντερολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.•Επίκαιρα γαστρεντερολογικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της Γαστρεντερολογίας. •Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις με πρακτικό ενδιαφέρον. •Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις. •Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα. •Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στη Γαστρεντερολογία. •Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών. •Ειδικά άρθρα. •Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στη γαστρεντερολογία. •Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν τον τεχνικό εξοπλισμό του γαστρεντερολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων. •Πρακτικές κατευθύνσεις σε δύσκολα γαστρεντερολογικά θέματα. •Επιστολές προς τη Σύνταξη. •Ανασκόπηση του διεθνούς Ιατρικού Τύπου. •Γαστρεντερολογικές ή ιατρικές εκδηλώσεις και δραστηριότητες. •Γαστρεντερολογία και Πληροφορική. •Γαστρεντερολογία και Ιστορία. •Βιβλιοπαρουσιάσεις, βιβλιοκρισίες. •Ερωτήσεις αυτοελέγχου γαστρεντερολογικών γνώσεων. •Αφιερώματα σε συναδέλφους που απεβίωσαν.•Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα. •Αγγελίες με ιατρικό περιεχόμενο.• Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.•Επίσης, το INFO GASTROENTEROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά.

Οδηγίες για τη σύνταξη χειρογράφων και δισκετών Η/Υ προς αποστολή για το INFO GASTROENTEROLOGY:
•Δύο αντίγραφα του χειρογράφου, δακτυλογραφημένα ή εκτυπωμένα σ' εκτυπωτή με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων Α4 (21 x 28 cm). Το σύνολο του κειμένου να μην υπερβαίνει τις 6 σελίδες Α4.
•Χρησιμοποιήστε ξεχωριστό φύλλο για κάθε ένα από τα εξής τμήματα (που πρέπει να αποτελούν το χειρόγραφο):
α) Σελίδα τίτλου [περιλαμβάνει τον τίτλο, στοιχεία των συγγραφέων (ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail (αν υπάρχει)] β) Κείμενο γ) Βιβλιογραφία, εάν είναι απαραίτητη δ) Πίνακες - σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα) ε) Υπότιτλοι των εικόνων.
•Εικόνες - σχέδια, φωτογραφίες, slides. Τοποθετήστε αυτοκόλλητη επιγραφή στο πίσω μέρος τους με τα εξής στοιχεία: Όνομα συγγραφέα, αριθμός της εικόνας, βέλος που να δείχνει το πάνω μέρος της.
•Δισκέττα 3,5'' (φορμαρισμένη σε DOS. Να έχει χρησιμοποιηθεί επεξεργαστής κειμένου MS Word for Windows '95 ή νεότερη έκδοση).
Σημείωση: Χειρόγραφα δημοσιευμένα ή μη καθώς και σχήματα, πίνακες, φωτογραφίες, διαφάνειες ή δισκέτες δεν επιστρέφονται.
Παρακαλώ, αποστείλατε τα χειρόγραφα, δισκέτες και το λοιπό έντυπο υλικό προς δημοσίευση στη διεύθυνση:
ΠΡΟΣ: INFO GASTROENTEROLOGY
Εκδόσεις Καυκάς, Μεσογείων 215, Αθήνα 115 25
Υπόψη: κ. Χαλιώτη, τηλ.: 210 6777590, fax: 210 6756352
e-mail: kafkas@otenet.gr

«Ανθεκτική» ΓΟΠΝ

Επιδημιολογία, αιτιολογία και αντιμετώπιση

ΣΠΥΡΙΔΩΝ Ν. ΣΓΟΥΡΟΣ
Γαστρεντερολόγος, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Εισαγωγή

Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) ορίζεται η παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο, που μπορεί να φθάσει ως το φάρυγγα και τις αναπνευστικές οδούς και προκαλεί συμπτώματα ή βλεννογονικές βλάβες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Το «κλινικό φάσμα» της ΓΟΠΝ περιλαμβάνει διάφορες υποομάδες ασθενών, που χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη ή μη βλεννογονικών βλαβών άλλοτε άλλης σοβαρότητας (πίνακας 1).

Η σοβαρότητα της νόσου σε καθεμία από τις υποομάδες αυτές χαρακτηρίζεται από τη συχνότητα και την ένταση των συμπτωμάτων.

Ο ακρογωνιαίος λίθος για τη φαρμακευτική θεραπεία της ΓΟΠΝ είναι οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ). Μεταανάλυση 33 μελετών με περισσότερους από 3.000 ασθενείς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα δείχνει ότι ανακούφιση από τα συμπτώματα επιτυγχάνεται στο 27% των ασθενών που λαμβάνουν placebo, στο 60% αυτών που λαμβάνουν ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων ισταμίνης και στο 83% αυτών που λαμβάνουν ΑΑΠ άπαξ ημερησίως[1].

Η αποτελεσματικότητά τους αυξάνει αν χρησιμοποιηθούν σε μεγαλύτερες δόσεις. Η χορήγησή τους δις ημερησίως ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του θωρακικού πόνου μη καρδιακής αιτιολογίας που σχετίζεται με ΓΟΠΝ, για την αντιμετώπιση εξωοισοφαγικών συμπτωμάτων ΓΟΠΝ, στους ασθενείς με μερική ανταπόκριση συμπτωμάτων στη θεραπεία με ένα δισκίο ημερησίως, όταν συνυπάρχει σοβαρή κινητική διαταραχή οισοφάγου, στους ασθενείς με οισοφάγο Barrett και στους ασθενείς με ιστορικό ΓΟΠΝ που ανταποκρίθηκαν αρχικά, αλλά μετά τη διακοπή της θεραπείας εμφάνισαν εντονότερα ή συχνότερα συμπτώματα. Η λήψη του δισκίου πρέπει να γίνεται πριν το πρωινό, αν και υπάρχει μελέτη που δείχνει ότι λήψη πριν το βραδινό γεύμα εξασφαλίζει καλύτερο έλεγχο της νυκτερινής παλινδρόμησης[2]. Όταν απαιτείται και δεύτερο δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται πριν το δείπνο.

Η ΓΟΠΝ είναι χρόνια νόσος. Η διακοπή της θεραπείας με ΑΑΠ συνήθως συνοδεύεται από επανεμφάνιση των συμπτωμάτων. Για το λόγο αυτό πολλοί ασθενείς χρειάζονται θεραπεία συντήρησης, πιθανόν δια βίου. Στόχος της θεραπείας συντήρησης είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η αποφυγή των επιπλοκών της νόσου. Τα αντιόξινα και οι μεταβολές του τρόπου ζωής (κατάκλιση τουλάχιστον 2 ώρες μετά το γεύμα, ανύψωση κεφαλής κλίνης, διαιτητικές οδηγίες, κ.λπ.) μπορεί να είναι αρκετά στο 20% του συνόλου των ασθενών[3]. Οι ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων ισταμίνης δεν ενδείκνυνται ως θεραπεία συντήρησης[1], ενώ μειωμένες δόσεις ΑΑΠ (ανά διήμερο ή το Σαββατοκύριακο) επίσης δεν αποδείχθηκαν αποτελεσματικές. Για αυτούς τους λόγους οι ΑΑΠ είναι τα φάρμακα εκλογής και ως θεραπεία συντήρησης. Σε μερικούς ασθενείς έχει αναφερθεί ανεπάρκεια B_{12} κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης με ΑΑΠ[4], ενώ επί του παρόντος οι διαθέσιμες μελέτες δεν αποδεικνύουν δυσμενείς επιδράσεις στο γαστρικό βλεννογόνο[5].

«Ανθεκτική» ΓΟΠΝ: ορισμός και έκταση του προβλήματος

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Γαστρεντερολογικής Εταιρείας[1] διατυπώνεται ότι «η ανθεκτική ΓΟΠΝ στη φαρμακευτική θεραπεία με ΑΑΠ είναι πολύ σπάνια». Από την άλλη πλευρά όμως, στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υφίσταται ένας καθολικά αποδεκτός ορισμός. Στις μελέτες που περιλαμβάνονται ασθενείς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα, ο πρωταρχικός στόχος είναι η επούλωση των βλεννογονικών βλαβών μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, ενώ σ' αυτές που περιλαμβάνονται ασθενείς με ενδοσκοπικά αρνητική νόσο (NERD) εκτιμάται η υποκειμενική βελτίωση (και όχι η πλήρης ύφεση) των συμπτωμάτων, συνήθως μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μέχρι και 15% των ασθενών συνεχίζουν να έχουν τυπικά συμπτώματα μετά από την πλήρη επούλωση της οισοφαγίτιδας, ενώ μέχρι και 50% των ασθενών μετά από επούλωση της οισοφαγίτιδας επανεμφανίζουν τυπική συμπτωματολογία ΓΟΠΝ μετά από διακοπή της θεραπείας με ΑΑΠ, χωρίς να υπάρχουν αντίστοιχες βλεννογονικές αλλοιώσεις[6].

Σε δύο μελέτες επιχειρήθηκε να οριστεί η «ανθεκτική ΓΟΠΝ» ως εξής: ύπαρξη τυπικών παλινδρομικών συμπτωμάτων, οιασδήποτε σοβαρότητας, πάνω από 2 φορές/εβδομάδα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ημερών[7], ή ύπαρξη τυπικών συμπτωμάτων πάνω από 1 φορά/εβδομάδα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με απλή δόση ΑΑΠ[8].

Αν όμως το κριτικό όριο για να χαρακτηριστεί η νόσος ανθεκτική είναι η απλή δόση ΑΑΠ, τότε η έκταση του προβλήματος είναι πολύ μεγαλύτερη. Μελέτη 298 διαδοχικών ασθενών με NERD έδειξε ότι το 42,3% χρειάζονται τουλάχιστον διπλή δόση για τον πλήρη έλεγχο των συμπτωμάτων τους[9], ενώ σε άλλη σειρά 225 ασθενών με οισοφαγίτιδα φαίνεται ότι 27% συνεχίζουν να έχουν τυπικά παλινδρομικά συμπτώματα υπό θεραπεία με απλή δόση ΑΑΠ[10]. Επιπλέον, σε μεγάλη σειρά 11.064 ασθενών με χρόνιο καύσο, διαπιστώθηκε ότι μόνο το 58% είχαν πλήρη ύφεση συμπτωμάτων υπό θεραπεία με ΑΑΠ[11].

Γενικά η αποτελεσματικότητα των ΑΑΠ είναι διαφορετική ανάμεσα στις διάφορες υποομάδες των ασθενών με ΓΟΠΝ. Το ποσοστό συμπτωματικής ανταπόκρισης ασθενών με NERD είναι 36,7 (95% CI: 34,1-39,3) και 55,5 (95% CI: 51,5-59,5) σε αυτούς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα[12]. Το θεραπευτικό κέρδος ήταν 27,5% στη NERD και 48,9% στην οισοφαγίτιδα. Επιπλέον, όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός έκθεσης του περιφερικού οισοφάγου στο οξύ στους ασθενείς με NERD, τόσο μεγαλύτερη είναι και η συμπτωματική ανταπόκριση με απλή δόση ΑΑΠ[13]. Μάλιστα, το ποσοστό των ασθενών με NERD και παθολογική pHμετρία που αναφέρει πλήρη ύφεση συμπτωμάτων με απλή δόση ΑΑΠ είναι παρόμοιο με αυτό των ασθενών με παλινδρομική οισοφαγίτιδα (75-85%)[13]. Ακόμα, θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι οι ασθενείς με NERD χρειάζονται δύο με τρεις φορές μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων σε σχέση με τους ασθενείς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα.

Οι μελέτες ασθενών με παλινδρομική οισοφαγίτιδα που έλαβαν θεραπεία με απλή δόση ΑΑΠ δείχνουν ποσοστά επούλωσης 88-96% μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, άσχετα από το σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε και τη βαρύτητα της νόσου[6,14]. Επομένως, συμπεραίνεται ότι 4-12% έχουν ανθεκτική νόσο. Σε αυτούς δε, θα πρέπει να προστεθούν όλοι εκείνοι οι ασθενείς οποίοι παρά την πλήρη επούλωση των βλεννογονικών αλλοιώσεων, συνεχίζουν να έχουν τυπικά παλινδρομικά συμπτώματα. Το μέγεθος αυτού του προβλήματος είναι άγνωστο, αλλά υπολογίζεται ότι υπάρχει 10-15% διαφορά μεταξύ πλήρους συμπτωματικής ύφεσης και επούλωσης των βλαβών[15].

Η έκταση του προβλήματος δεν είναι γνωστή ούτε στους ασθενείς με οισοφάγο Barrett. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούνται αυξημένες δόσεις ΑΑΠ (ομεπραζόλη 60 και 80mg, λανσοπραζόλη 60mg) και αναφέρεται πλήρης ύφεση του οπισθοστερνικού καύσου στο 80-85% των ασθενών[16-18]. Επομένως, το ποσοστό των ασθενών που

έχουν ανθεκτική νόσο αναμένεται να είναι πολύ μεγαλύτερο. Συμπερασματικά[15], μπορεί να διατυπωθεί ότι περίπου 40-50% των ασθενών με NERD έχουν «ανθεκτική νόσο», δηλαδή θα εξακολουθήσουν να έχουν συμπτώματα ενώ λαμβάνουν ΑΑΠ μία φορά την ημέρα. Το αντίστοιχο ποσοστό στους ασθενείς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα είναι 5-15%, ενώ σε αυτούς με οισοφάγο Barrett περίπου 20%. Το ερώτημα που μένει να απαντηθεί είναι πόσοι από αυτούς θα ανταποκριθούν σε αυξημένη δόση ΑΑΠ.

Πιθανές αιτίες «ανθεκτικής» ΓΟΠΝ

Τα αίτια ανθεκτικών παλινδρομικών συμπτωμάτων στη χορήγηση ΑΑΠ παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 2. Αυτά μπορούν να διαχωριστούν σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και σε παράγοντες που έχουν σχέση με τη θεραπεία.

α) Παράγοντες ασθενούς

i) Συμμόρφωση: Η πιο συχνή αιτία ανθεκτικής ΓΟΠΝ είναι η ελλιπής συμμόρφωση του ασθενούς στη δόση και κυρίως στην ώρα λήψης των ΑΑΠ, κυρίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης[38]. Σύμφωνα με σχετική μελέτη[39], μόνο το 55% των ασθενών έλαβαν την αγωγή καθημερινά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, ενώ το 37% έλαβαν την αγωγή για 12 ή λιγότερες ημέρες. Επιπλέον, είναι σημαντικό να λαμβάνεται το φάρμακο εντός μισής ώρας προ γεύματος[40].

ii) Λειτουργικός καύσος: Σύμφωνα με τα κριτήρια της Ρώμης ΙΙ, επεισόδια οπισθοστερνικού καύσου εν τη απουσία παθολογικής ΓΟΠΝ, οισοφαγικών κινητικών διαταραχών ή άλλων δομικών ανωμαλιών που θα μπορούσαν να τα εξηγήσουν, τεκμηριώνουν τη διάγνωση του λειτουργικού καύσου. Ανάμεσα στους ασθενείς με NERD, περίπου 30-50% έχουν φυσιολογική 24ωρη οισοφαγική pHμετρία και, επομένως, σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, θα πρέπει να θεωρηθούν ως έχοντες λειτουργικό καύσο[20]. Συνήθως πρόκειται για νεότερες, μη παχύσαρκες γυναίκες. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να διαχωριστούν παθοφυσιολογικά σε δύο περαιτέρω κατηγορίες (εικόνα 1): σε εκείνους που τα επεισόδια καύσου σχετίζονται με παροδικές πτώσεις του ενδοοισοφαγικού pH σε τιμές <4 [δηλαδή εμφανίζουν θετικό συμπτωματικό δείκτη (>50%) στην 24ωρη οισοφαγική pHμετρία] και αποτελούν την ομάδα με υπερευαίσθητο οισοφάγο, και σε αυτούς που τα συμπτώματα είναι μη όξινης αιτιολογίας. Στην πρώτη κατηγορία φαίνεται ότι εμπίπτει περίπου το 40% των ασθενών με λειτουργικό καύσο[20], οι οποίοι συνήθως ανταποκρίνονται σε αντιπαλινδρομική θεραπεία με αυξημένη δόση ΑΑΠ[21,22]. Αντίθετα, στους υπόλοιπους ασθενείς φαίνεται ότι το οξύ δε σχετίζεται με τα συμπτώματά τους και έχουν πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με ΑΑΠ[23]. Φαίνεται μάλιστα ότι σε κάποιους ασθενείς τα επεισόδια καύσου συμπίπτουν με μεταβολές του ενδοοισοφαγικού pH >4 (δηλαδή δε μπορούν να χαρακτηριστούν ως κλασικά παλινδρομικά επεισόδια), ενώ μεγαλύτερη συσχέτιση παρουσιάζεται σε τιμές pH >6[24]. Η σπλαγχνική υπερευαισθησία, παρατεινόμενες οισοφαγικές συσπάσεις της επιμήκους μυϊκής στιβάδας και ελαττωμένη ιστική αντίσταση του οισοφαγικού επιθηλίου είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένεια των συμπτωμάτων σε αυτή την υποκατηγορία των ασθενών[25].

iii) Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα: Πρόκειται για νόσο που εμφανίζεται κυρίως στους άνδρες (Α/Γ:3/1) μεταξύ 3ης-5ης δεκαετίας. Σύμφωνα με ανασκόπηση 325 ενηλίκων ασθενών[19], τα πλέον συχνά συμπτώματα είναι διαλείπουσα δυσφαγία στα στερεά (93%), ενσφήνωση βλωμού (62%) και οπισθοστερνικός καύσος (24%). Οι ασθενείς συνήθως αναφέρουν ιστορικό αλλεργικών εκδηλώσεων (50%) και εμφανίζουν αύξηση της IgE (55%), ενώ περιφερική ηωσινοφιλία παρατηρείται στο 30% των περιπτώσεων. Συχνά παρατηρείται μη ειδική κινητική διαταραχή οισοφάγου (40%). Η προσεκτική ενδοσκοπική εκτίμηση αναδεικνύει χαρακτηριστικά ευρήματα περίπου στο 90% των περιπτώσεων. Σε αυτά περιλαμβάνονται υποεπιθηλιακές λευκωπές φυσαλίδες ή πλάκες διαμέτρου λίγων mm που αντιπροσωπεύουν ηωσινοφιλικά μικροαποστήματα, πολλαπλοί δακτύλιοι, ευθρυπτότητα του βλεννογόνου, η οποία σε συνδυασμό με πιθανή στένωση του αυλού οδηγεί στο σχηματισμό εξελκώσεων, διαβρώσεων ή κάθετων γραμμών στον οισοφάγο με την είσοδο του ενδοσκοπίου (crêpe-paper mucosa). Τα συμπτώματα ανταποκρίνονται στη χορήγηση ΑΑΠ μόνο στο 25% των περιπτώσεων. Η μη ανταπόκριση του οπισθοστερνικού καύσου σε αγωγή με ΑΑΠ πρέπει να ακολουθείται πάντα από διερεύνηση με βιοψίες από το άνω και περιφερικό τριτημόριο του οισοφάγου, ενώ παράλληλα θα πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες και από το στομάχι και το 12δάκτυλο προκειμένου να αποκλειστεί η ύπαρξη ηωσινοφιλικής γαστρεντερίτιδας. Η ύπαρξη >15-20 ηωσινόφιλων ανά οπτικό πεδίο στις βιοψίες οισοφάγου, με παράλληλη απουσία πυκνής ηωσινοφιλικής διήθησης στις βιοψίες στομάχου – δωδεκαδακτύλου, τεκμηριώνει τη διάγνωση. Οι ασθενείς συνήθως ανταποκρίνονται στη χορήγηση εισπνεόμενων στεροειδών (95%).

iv) Κινητικές διαταραχές: Η ύπαρξη δωδεκαδακτυλογαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης (ΔΓΟΠ) έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί αιτία ανθεκτικών παλινδρομικών συμπτωμάτων στη θεραπεία με ΑΑΠ[26]. Επί του παρόντος, η ινοοπτική σπεκτοφωτομετρική μέθοδος Bilitec 2000 χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ποσότητας χολερυθρίνης στο παλινδρομούν υλικό και θεωρείται ο πιο ευαίσθητος δείκτης για τη διάγνωση της ΔΓΟΠ. Η ομάδα της Leuven έδειξε σε ομάδα 16 ασθενών με αποδεδειγμένη ΔΓΟΠ και εμμένοντα συμπτώματα υπό θεραπεία με διπλή δόση ΑΑΠ, ότι η προσθήκη βακλοφένης (αγωνιστής β-υποδοχέων γ-αμινοβουτυρικού οξέος) βελτιώνει τη ΔΓΟΠ και τα συμπτώματα των ασθενών αυτών[27].

Είναι γνωστό ότι καθυστερημένη γαστρική κένωση ανιχνεύεται περίπου στο 40% των ασθενών με ΓΟΠΝ[28]. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες που να τεκμηριώνουν ανθεκτική ΓΟΠΝ στους ασθενείς με γαστροπάρεση, τις περισσότερες φορές επιλέγεται επιθετική αντιεκκριτική αγωγή με διπλή δόση ΑΑΠ στους ασθενείς με καθυστερημένη γαστρική κένωση συνεπεία άλλου νοσήματος[29]. Είναι πιθανό δε οι ασθενείς αυτοί να παρουσιάζουν δυσπεπτικά συμπτώματα που να συγχέονται με τα συμπτώματα παλινδρομικού τύπου.

v) Μη όξινη ΓΟΠ: Η εισαγωγή στην κλινική πράξη του νέου καθετήρα αντιστασιομετρίας (impedance) που επιτρέπει παράλληλη καταγραφή του ενδοοισοφαγικού pH (MII) επέτρεψε την ανίχνευση επεισοδίων παλινδρόμησης γαστρικού περιεχομένου, χωρίς όμως παράλληλη πτώση του pH (>4). Η διερεύνηση ασθενών με ανθεκτικά παλινδρομικά συμπτώματα παρά την αγωγή με διπλή δόση ΑΑΠ, ανέδειξε ότι τα συμπτώματα αυτά σχετίζονταν με μη όξινα παλινδρομικά επεισόδια[30,31]. Το παλινδρομούν υλικό ήταν κυρίως αέρια ή αθροίσεις υγρών και αερίων. Θεωρείται βέβαιο ότι στην κατηγορία αυτή εμπίπτουν και οι ασθενείς με ΔΓΟΠ, όμως δεν υπάρχουν μελέτες με παράλληλη καταγραφή Bilitec 2000 και impedance (MII) ώστε να αποσαφηνίζεται η έκταση του προβλήματος της αμιγούς ΔΓΟΠ και μη όξινης ΓΟΠ στους ασθενείς με ανθεκτική ΓΟΠΝ.

vi) Ψυχολογικοί παράγοντες: Οι ψυχολογικοί παράγοντες ως υποκείμενη αιτία ανθεκτικών τυπικών παλινδρομικών συμπτωμάτων στη χορήγηση ΑΑΠ δεν έχουν εκτιμηθεί επαρκώς σε σχετικές μελέτες.

Πάντως, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι κατέχουν σημαντικό ρόλο τόσο στη συμμόρφωση όσο και στην ανταπόκριση των ασθενών.

β) Παράγοντες θεραπείας

i) Εκρίζωση της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού: Είναι γνωστό ότι η θεραπεία με ΑΑΠ προκαλεί μεγαλύτερη καταστολή της όξινης γαστρικής έκκρισης στους ασθενείς με H. pylory λοίμωξη σε σύγκριση με αυτούς χωρίς τη λοίμωξη. Σε σχετική μελέτη[37] διαπιστώθηκε ότι από τους ασθενείς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα, στο 23,7% των Hp (-) ασθενών δεν επετεύχθη πλήρης επούλωση της οισοφαγίτιδας μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με απλή δόση ΑΑΠ, σε σύγκριση με το 13,7% των Hp (+) ασθενών (p=0,0005), ενώ αντίστοιχες διαφοροποιήσεις παρατηρήθηκαν και σε σχέση με τα παλινδρομικά συμπτώματα (84% έναντι 78%, p <0,05). Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, συνιστάται εκρίζωση της λοίμωξης στους ασθενείς με ΓΟΠΝ, λόγω του κινδύνου ατροφικής γαστρίτιδας, στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με ΑΑΠ, γεγονός που θεωρητικά θα μπορούσε να προκαλέσει ελαττωμένη αποτελεσματικότητα των ΑΑΠ και ως εκ τούτου ανθεκτικά συμπτώματα. Πάντως, είναι κοινή η διαπίστωση ότι οι ασθενείς αυτοί συνήθως θα ανταποκριθούν στη θεραπεία με αυξημένη δόση ΑΑΠ[1].

ii) Νυκτερινή «διαφυγή» οξέος: Ορίζεται η ύπαρξη γαστρικού pH <4, για περισσότερο από μία ώρα κατά τη διάρκεια της νύκτας, υπό θεραπεία με ΑΑΠ. Θεωρείται φυσιολογικό φαινόμενο, αφού παρατηρείται περίπου στο 75% των ατόμων (με ή χωρίς ΓΟΠΝ) που λαμβάνουν διπλή δόση ΑΑΠ[32]. Παρά το γεγονός ότι όποτε επιχειρήθηκε να αποδειχθεί συσχέτιση των παλινδρομικών συμπτωμάτων και του φαινομένου νυκτερινής «διαφυγής» οξέος, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά[33,34], σε μία μελέτη[35] διαπιστώθηκε ότι το 71% των ασθενών με ανθεκτικά συμπτώματα ΓΟΠΝ, παρά την αγωγή με διπλή δόση ΑΑΠ, εμφάνιζαν το φαινόμενο. Από αυτούς τους ασθενείς όμως, μόνο στο 36% διαπιστώθηκε χρονική συσχέτιση με τα συμπτώματά τους. Θα πρέπει δε να έχουμε υπόψη ότι η προσθήκη ρανιτιδίνης προ της βραδινής κατάκλισης περιορίζει μόνο βραχυπρόθεσμα (<7 ημέρες) το φαινόμενο[36].

iii) Βιοδιαθεσιμότητα ΑΑΠ: Η βιοδιαθεσιμότητα των per os σκευασμάτων ΑΑΠ διαφέρει και ελαττώνεται θεαματικά όταν το φάρμακο λαμβάνεται με το φαγητό ή με αντιόξινα. Για παράδειγμα η βιοδιαθεσιμότητα της ομεπραζόλης είναι 30-40% έναντι 80% της λανσοπραζόλης και παντοπραζόλης. Σε κλινικό επίπεδο όμως και σε ασθενείς με ανθεκτική ΓΟΠΝ, δε διαπιστώθηκε ότι η αλλαγή του τύπου του σκευάσματος συνοδεύεται από βελτίωση συμπτωμάτων[7,8].

iv) Μεταλλάξεις αντλίας H+/K+-ATPάσης: Σε μία και μοναδική μελέτη που έχει δημοσιευτεί υπό μορφή περίληψης[41] διατυπώθηκε η άποψη ότι ορισμένες μεταλλάξεις στην αντλία H^+/K^+-ATPάσης μπορεί να οδηγήσουν σε πλημμελή αποτελεσματικότητα των ΑΑΠ και ως εκ τούτου σε ανθεκτική ΓΟΠΝ. Παρά τη μεγάλη σημασία του θέματος, επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να επιβεβαιώνουν αυτήν την υπόθεση σε κλινικό επίπεδο.

v) Ταχύς μεταβολισμός ΑΑΠ: Το 2C19 ισομερές του κυτοχρώματος P450 (CYP2C19) είναι το ένζυμο που κυρίως ευθύνεται για το μεταβολισμό των ΑΑΠ. Γενετικοί πολυμορφισμοί του ενζύμου αυτού καθορίζουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και ως εκ τούτου το βαθμό καταστολής της όξινης γαστρικής έκκρισης. Οι μεταβολίτες των ΑΑΠ είναι φαρμακολογικά αδρανείς, οπότε ο ταχύς μεταβολισμός του φαρμάκου, μπορεί να αποτελεί αιτία μικρότερης αποτελεσματικότητας. Σε σχετικές μελέτες[42,43] διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ταχύ μεταβολισμό εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά επούλωσης της οισοφαγίτιδας και βραδύτερο χρόνο επούλωσης. Η σχετική επίδραση του CYP2C19 έχει αναφερθεί ότι είναι μεγαλύτερη στην ομεπραζόλη και εσομεπραζόλη και στη συνέχεια στην παντοπραζόλη, λανσοπραζόλη και ραμπεπραζόλη (η οποία επηρεάζεται λιγότερο)[44].

Παρά τις ανωτέρω παρατηρήσεις, σε πρόσφατη μελέτη[45] διαπιστώθηκε ότι ο γονότυπος του CYP2C19 δεν επηρεάζει το βαθμό έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ και τα παλινδρομικά συμπτώματα των ασθενών, ενώ επηρεάζει το βαθμό καταστολής της όξινης γαστρικής έκκρισης. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι στην καθημερινή κλινική πράξη δεν είναι απαραίτητος ο καθορισμός του γονότυπου του ενζύμου, αλλά πιθανόν σε κάποιους ασθενείς με σοβαρή οισοφαγίδα, ανθεκτική στη θεραπεία με ΑΑΠ, ο ταχύς μεταβολισμός του φαρμάκου να αποτελεί την αιτία του προβλήματος. Παρά ταύτα, η αλλαγή της θεραπείας σε ραμπεπραζόλη δεν επιφέρει σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά επούλωσης της οισοφαγίτιδας και στην ανακούφιση από τα συμπτώματα[7].

Αντιμετώπιση

Είναι καθολικά αποδεκτό ότι ο ασθενής που προσέρχεται με παλινδρομικά συμπτώματα υπό θεραπεία με ΑΑΠ, θα πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω έλεγχο. Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν, ο έλεγχος θα πρέπει να συμπεριλάβει ενδοσκόπηση, μανομετρία οισοφάγου και 24ωρη φορητή pHμετρία υπό θεραπεία. Άλλες εξετάσεις (Bilitec 2000, Impedance MII - pH), οι οποίες σήμερα δεν είναι ευρέως διαθέσιμες στην Ελλάδα, μπορεί να δώσουν απαντήσεις σχετικά με την αιτιολογία των συμπτωμάτων, όμως είναι αμφίβολο αν θα μεταβάλουν τελικά το θεραπευτικό σχήμα.

Η ενδοσκόπηση δεν αναμένεται να δώσει σημαντικές επιπρόσθετες πληροφορίες.

Περίπου 90% των ασθενών με παλινδρομική οισοφαγίτιδα, αναμένεται να έχει φυσιολογικό οισοφαγικό βλεννογόνο, μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων με απλή δόση ΑΑΠ. Η εμμονή όμως οπισθοστερνικού καύσου (ιδίως δε αν συνυπάρχει διαλείπουσα δυσφαγία στα στερεά) παρά τη θεραπεία με ΑΑΠ, αποτελεί ένδειξη διερεύνησης για πιθανή ύπαρξη ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας, γεγονός που συνεπάγεται τη λήψη βιοψιών.

Η μανομετρία οισοφάγου μπορεί να αναδείξει κινητική διαταραχή, γεγονός που συνεπάγεται θεραπεία με αυξημένη δόση ΑΑΠ. Η φορητή pHμετρία σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνεται υπό θεραπεία, ώστε να τεκμηριωθεί το πρόβλημα της όξινης παλινδρόμησης και να διερευνηθεί η χρονική συσχέτιση συμπτωμάτων-παλινδρομικών επεισοδί-

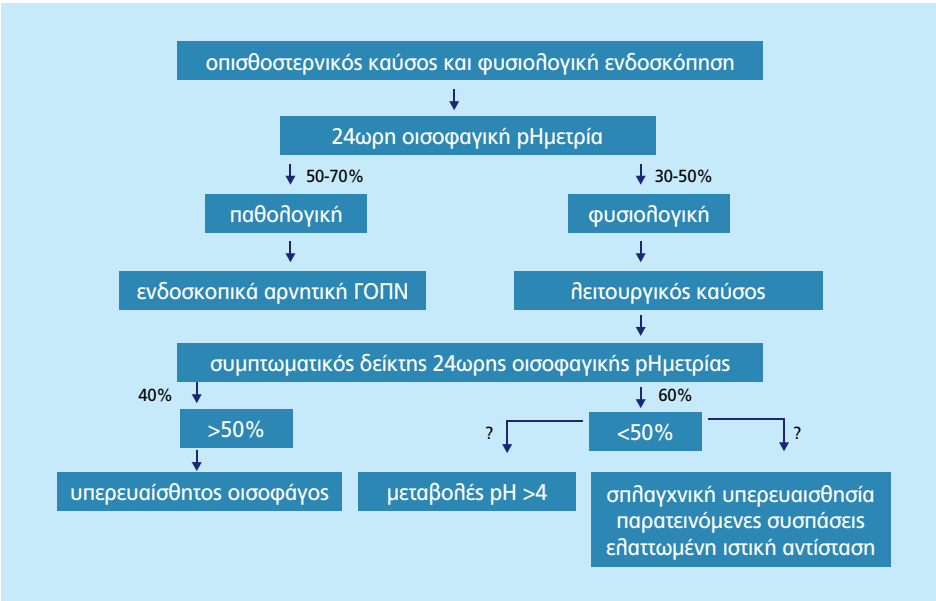
Πινακας 1. Το κλινικο φασμα της ΓΟΠΝ

Κλινικό φάσμα	Συχνότητα	Συμπτώματα	Βλεννογονικές βλάβες
Σπάνια συμπτώματα	80-85%	<2/εβδ	όχι
Ενδοσκοπικά αρνητική ΓΟΠΝ	60-70%	>2/εβδ	όχι
Παλινδρομική οισοφαγίτιδα	20-30%	>2/εβδ	οισοφαγίτιδα βαθμού I-IV (Savary) ή A-D (LA)
Επιπλοκές	<2%	συνεχή	πεπτική στένωση ή έλκος
Οισοφάγος Barrett	1%	ναι ή όχι	μεταπλαστικό επιθήλιο

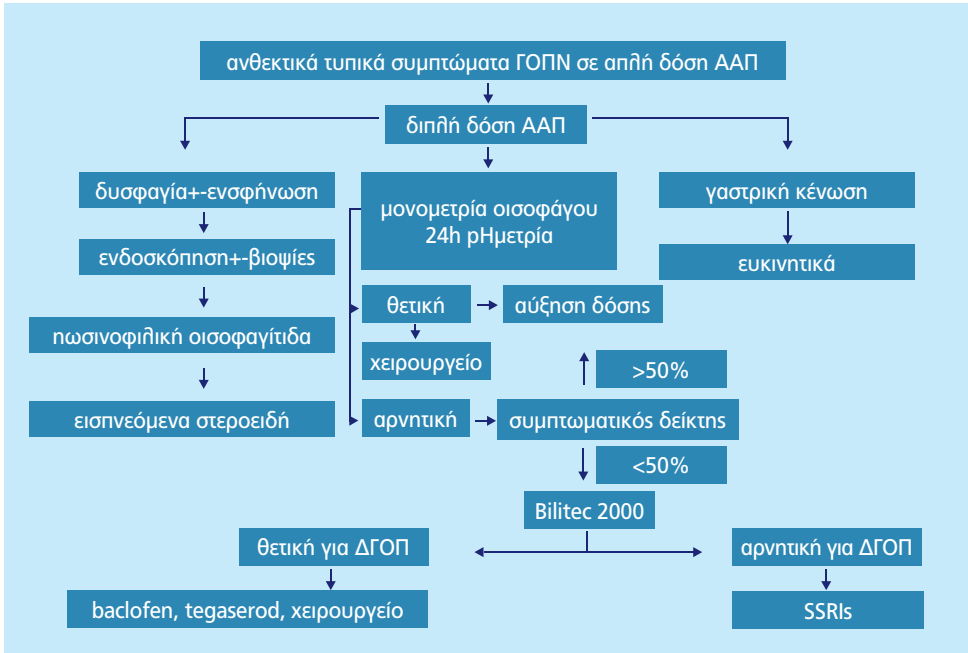
Πινακας 2. Αιτιες ανθεκτικης ΓΟΠΝ

Παράγοντες ασθενούς
- Συμμόρφωση
- Λειτουργικός καύσος
- Ηωσινοφιλική οισοφαγίτις
- Κινητικές διαταραχές
- Μη όξινη ΓΟΠ
- Ψυχολογικοί παράγοντες

Παράγοντες θεραπείας
- Εκρίζωση Helicobacter pylori
- Νυκτερινή «διαφυγή» οξέος
- Βιοδιαθεσιμότητα ΑΑΠ
- Μεταλλάξεις αντλίας H^+/K^+-ATPάσης
- Ταχύς μεταβολισμός ΑΑΠ



Εικόνα 1. *Προτεινόμενος διαχωρισμός ασθενών με ενδοσκοπικά αρνητική γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο - λειτουργικό καύσο. Ο διαχωρισμός αυτός έχει τόσο παθοφυσιολογική όσο και θεραπευτική σημασία, αφού οι ασθενείς με υπερευαίσθητο οισοφάγο συνήθως ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αυξημένη δόση ΑΑΠ. Στους υπόλοιπους ασθενείς (με συμπτωματικό δείκτη pHμετρίας <50%) θα πρέπει να αναζητηθούν άλλες αιτίες για τα συμπτώματά τους.*



Εικόνα 2. *Αλγόριθμος προσέγγισης και αντιμετώπισης ασθενών με ανθεκτικά τυπικά παλινδρομικά συμπτώματα στη χορήγηση ΑΑΠ[56]. Η οισοφαγική μανομετρία, pHμετρία και Bilitec 2000 πιθανόν στο μέλλον να αντικατασταθούν από την impedance + pHμετρία.*

ων (συμπτωματικός δείκτης). Εάν ο συμπτωματικός δείκτης είναι >50%, ο ασθενής πιθανότατα θα ανταποκριθεί στη χορήγηση αυξημένης δόσης ΑΑΠ. Στην αντίθετη περίπτωση, πιθανή αύξηση της δόσης δεν αναμένεται να έχει σημαντικά αποτελέσματα, αλλά από την άλλη πλευρά δεν υπάρχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Η πιθανότητα παθολογικής εξέτασης σε ασθενείς με ανθεκτικά παλινδρομικά συμπτώματα υπό θεραπεία με απλή ή διπλή δόση ΑΑΠ είναι 31% και 4% αντίστοιχα[46].

Το πρόβλημα που υπάρχει σε αυτές τις περιπτώσεις είναι το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών εξετάσεων. Η εξέταση βρέθηκε φυσιολογική περίπου στο 25% (17-29%) των ασθενών με παλινδρομική οισοφαγίτιδα και στο 50% (48-72%) των ασθενών με τυπικά παλινδρομικά συμπτώματα χωρίς οισοφαγίτιδα που ανταποκρίθηκαν στη φαρμακευτική ή στη χειρουργική αντιπαλινδρομική θεραπεία. Η επαναληψιμότητα της εξέτασης αποτελεί ένα ακόμη πρόβλημα στην αξιολόγηση της εξέτασης, αφού έχει περιορισμούς ακόμη και στο διαχωρισμό παθολογικής-φυσιολογικής pHμετρίας. Σε σχετική μελέτη διενέργειας της εξέτασης δύο φορές, υπό τις ίδιες ακριβώς συνθήκες δραστηριότητας και δίαιτας, με διαφορά δέκα ημερών, στο 25% των ασθενών η δεύτερη εξέταση ήταν διαφορετική (φυσιολογική ή παθολογική) από την αρχική[47]. Είναι εξαιρετικά αμφίβολο ότι το νέο σύστημα pHμετρίας με κάψουλα (Bravo), διάρκειας 48 ωρών, θα περιορίσει τα ανωτέρω προβλήματα. Μέχρι στιγμής σε 3 μελέτες[48-50] διερευνήθηκαν τα αποτελέσματα της τηλεμετρίας Bravo σε σχέση με την κλασική pHμετρία με καθετήρες. Συνολικά συμπεριελήφθησαν 90 ασθενείς (50 ασυμπτωματικοί και 40 με παλινδρομικά συμπτώματα), οι οποίοι υπεβλήθησαν σε παράλληλη καταγραφή του οισοφαγικού pH και με τα δύο συστήματα.

Σε όλες τις μελέτες διαπιστώθηκε ότι ανιχνεύονταν περισσότερα παλινδρομικά επεισόδια με το κλασικό σύστημα pHμετρίας από ό,τι με το σύστημα Bravo. Η διαφορά οφείλεται ως ένα βαθμό (αλλά όχι αποκλειστικά) στα ρυθμιστικά διαλύματα που χρησιμοποιούνται στη ρύθμιση των pHμετρικών καθετήρων. Ο μηχανικός φαρυγγικός ερεθισμός από τον pHμετρικό καθετήρα, που πυροδοτεί παροδικές χαλάσεις στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα, πιθανόν να ευθύνεται για τις ανωτέρω διαφοροποιήσεις.

Επομένως, με βάση τα ανωτέρω κρίνεται επιβεβλημένη η χορήγηση αυξημένης δόσης ΑΑΠ (δις ημερησίως) στους ασθενείς με ανθεκτικά συμπτώματα ΓΟΠΝ. Γνωρίζοντας δε ότι αυξάνοντας περαιτέρω τη δόση είναι εξαιρετικά απίθανο να βελτιωθεί ο βαθμός έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ[46], θα πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Η χειρουργική και ενδοσκοπική θεραπεία εφαρμόζονται μόνο σε ασθενείς με παθολογική pHμετρία και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Άλλωστε η πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων με τη συντηρητική θεραπεία θεωρείται ως ο βασικότερος προγνωστικός παράγοντας για επιτυχημένη χειρουργική επέμβαση[51]. Μοναδική πιθανή εξαίρεση αποτελούν οι αποδεδειγμένες περιπτώσεις ΔΓΟΠ.

Η βακλοφένη (60 mg/24h σε 3 δόσεις), όπως αναφέρθηκε, μπορεί να βοηθήσει στις περιπτώσεις ΔΓΟΠ[27], αλλά συνοδεύεται από αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, ζάλη, σύγχυση, φωτοφοβία, τρόμος, αδυναμία). Η τεγκασερόδη (αγωνιστής 5HT-4) έχει αναφερθεί ότι ελαττώνει τις παροδικές χαλάσεις του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα[52], αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της στους ασθενείς με ανθεκτικά συμπτώματα στους ΑΑΠ. Η χορήγηση ευκινητικών σε ασθενείς με καθυστερημένη γαστρική κένωση αναμένεται να έχει ευεργετική δράση, αλλά επίσης δεν υπάρχουν δεδομένα για τους ασθενείς με ανθεκτική νόσο.

Η χορήγηση δεσμευτικών παραγόντων των χολικών οξέων (χολεστυραμίνη) δεν έχει εκτιμηθεί στους ασθενείς με ανθεκτική νόσο.

Τα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης) σε χαμηλές δόσεις, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στις περιπτώσεις θωρακικού πόνου μη καρδιακής αιτιολογίας[53,54] και μπορεί να βοηθήσουν τους ασθενείς με λειτουργικό καύσο και σπλαγχνική υπερευαισθησία. Επιπλέον, σε πολύ πρόσφατη μελέτη της ομάδας της Leuven διαπιστώθηκε ότι η σιταλοπράμη (SSRI) αυξάνει το χρόνο έγχυσης οξέος στον οισοφαγικό βλεννογόνο που απαιτείται για να γίνει αντιληπτό το αίσθημα του οπισθοστερνικού καύσου[55].

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ανθεκτικά τυπικά παλινδρομικά συμπτώματα στη χορήγηση απλής δόσης ΑΑΠ θα ευεργετηθούν από αύξηση της δόσης (εικόνα 2). Σε περίπτωση εμμονής συμπτωμάτων, θα πρέπει να ακολουθήσει ειδικότερος έλεγχος με ενδοσκόπηση και βιοψίες, μανομετρία οισοφάγου, 24ωρη pHμετρία, σπινθηρογραφική μελέτη γαστρικής κένωσης και Bilitec 2000. Επί καθυστερημένης γαστρικής κένωσης, η προσθήκη ευκινητικών πιθανώς να έχει ευεργετικά αποτελέσματα.

Η βακλοφένη πιθανώς να βοηθήσει ασθενείς με αποδεδειγμένη ΔΓΟΠ, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς θα πρέπει να εκτιμηθούν για προσθήκη SSRI. Σε χειρουργική επέμβαση πρέπει να οδηγηθούν είτε ασθενείς με θετική pHμετρία είτε αυτοί με ΔΓΟΠ. Η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας της ΓΟΠΝ δεν έχει εκτιμηθεί σε ασθενείς με υπερευαίσθητο οισοφάγο (αρνητική pHμετρία με θετικό συμπτωματικό δείκτη).

Βιβλιογραφία

1. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005; 100:190-200
2. Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, et al. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40mg daily. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12:1235-40.
3. Inadomi JM. On-demand and intermittent therapy for gastro-oesophageal reflux disease: Economic considerations. Pharmacoeconomics 2002; 20: 565-76.
4. Ruscin JM, Page RL, Valuck RJ. Vitamine B_{12} deficiency associated with histamin(2)-receptor antagonists and a proton-pump inhibitor. Ann Pharmacol 2002; 36:812-6.
5. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000; 118: 661-9.
6. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. Am J Gastroenterol 2000; 95:3071-80.
7. Fass R, Thomas S, Traxler B, Sostek M. Patient reported outcome of heartburn improvement: doubling the proton pump inhibitor (PPI) dose in patient who failed standard dose PPI vs switching to a different PPI (abstract). Gastroenterology 2004; 146:A-37(no. 326).
8. Fass R, Murthy U, Hayden CW, et al. Omeprazole 40mg once a day is equally effective as lansoprazole 30mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy - a prospective, randomized, multi-centre study. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:1595-603.
9. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completed relieved with PPIs. Am J Gastroenterol 2003; 98:1940-4.
10. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of 56 treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10:119-24.
11. Crawley JA, Schmitt CM. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the patient unmet needs study. JCOM 2000; 7:29-34.
12. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive refluxdisease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:656-64.

13. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. Scand J Gastroenterol 1997; 32:974-9.
14. Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:227-31.
15. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:79-94.
16. Fass R, Sampliner RE, Malagon IB, et al. Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:597-602.
17. Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's oesophagus. Am J Gastroenterol 1994; 89:1844-8.
18. Malesci A, Savarino V, Zentilin P, et al. Partial regression of Barrett's oesophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. Gastrointest Endosc 1996; 44:700-5.
19. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults; what is the clinical significance? Endoscopy 2006; 38:515-20.
20. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain and the brain. Gut 2002; 51:885-92.
21. Watson RGP, Tham TCK, Johnston BT, et al. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux: the "sensitive oesophagus". Gut 1997; 40:587-90.
22. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. Arch Intern Med 1999; 159:2161-8.
23. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 974-9.
24. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease: Current concepts and dilemmas. Am J Gastroenterol 2001; 96:303-14.
25. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in non-erosive reflux disease: A unifying hypothesis. Gastroenterology 2005; 128:771-8.
26. Tack J, Koek G, Demedts I, Sifrim D, Janssens J. Gastro-oesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's oesophagus: acid reflux, bile reflux, or both? Am J Gastroenterol 2004; 99:981-8.
27. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the $GABA_B$ agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. Gut 2003; 52:1397-402.
28. Buckles DC, Sarosiek I, McMillin C, McCallum RW. Delayed gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic correlations. Am J Med Sci 2004; 327:1-4.
29. Sotoudehmanesh R, Ali Asgari A, Ansari R, Nouraie M. Endoscopic findings in end-stage renal disease. Endoscopy 2003; 35:502-5.
30. Vela M, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastro-oesophageal reflux: effect of omeprazole. Gastroenterology 2001; 120:1599-606.
31. Shay S, Sifrim D, Tutuian R, Zhang X, Vela M, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of patients with persistent GERD symptoms despite proton pump inhibitors (PPI): a multicenter study (abstract). Gastroenterology 2003; 124:A-537(no. T1633).
32. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. Am J Gastroenterol 1998; 93:763-7.
33. Fouad YM, Katz PO, Castell DO. Oesophageal motility defects associated with nocturnal gastro-oesophageal reflux on proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13:1467-71.
34. Orr WC, Harnish MJ. The efficacy of omeprazole twice daily with supplemental H2 blockade at bedtime in the suppression of nocturnal oesophageal and gastric acidity. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:1553-8.
35. Nzeako UC, Murray JA. An evaluation of the clinical implications of acid breakthrough in patients on proton pump inhibitor therapy. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:1309-16.
36. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. Gastroenterology 2002; 122:625-32.
37. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric Helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. Gastroenterology 1999; 117:11-6.
38. Hungin AP, Rubin G, O'Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. Br J Gen Pract 1999; 49:463-4.
39. The Gallup Organization. Gallup Study of Consumers' Use of Stomach Relief Products. Princeton, NJ: The Gallup Organization, 2000.
40. Kuo B, Castell DO. Optimal dosing of omeprazole 40mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. Am J Gastroenterol 1996; 91:1532-8.
41. Leite L, Lambrecht N, Sachs G, Castell DO, Langerström P. Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acid pump (abstract). Gastroenterology 1995; 108:A147.
42. Furuta T, Shirai N, Watanabe F, et al. Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastro-oesophageal reflux disease by lansoprazole. Clin Pharmacol Ther 2002; 72:453-60.
43. Kawamura M, Ohara S, Koike T, et al. The effect of lansoprazole on erosive reflux esophagitis are influenced by CYP2C19 polymorphism. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:965-73.
44. Robinson M. Review article: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors – overview and clinical implications. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:1-10.
45. Egan LJ, Myhre GM, Mays DC, Dierkhising RA, Kammer PP, Murray JA. CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid suppression, but not oesophageal acid exposure or reflux symptoms. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:1521-18.
46. Vaezi MF, Richter JE, Stasney ER, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngopharyngeal reflux (abstract). Gastroenterology 2004; 126:A22(no. 160).
47. Franzen T, Tibbling Grahn L. Reliability of 24-hour oesophageal pH monitoring under standardized conditions. Scand J Gastroenterol 2002; 37:6-8.
48. Pandolfino JE, Schreiner MA, Lee Tj, et al.Comparison of the Bravo wireless and Digitrapper catheter-based pH monitoring systems for measuring esophageal acid exposure. Am J Gastroenterol. 2005; 100:1466-76.
49. Pandolfino J, Zhang Q, Schreiner M, et al. Acid reflux event detection using the BravoTM wireless vs the SlimlineTM catheter pH systems: why are the numbers so different? Gut 2005; 54:1687-92.
50. Bruley des Varannes s, Mion F, Ducrotte P, et al. Simultaneous recordings of oesophageal acid exposure with conventional pH monitoring and a wireless system [Bravo(R)]. Gut 2005; 54:1682-6.
51. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. Surgery 1998; 124:28-32.
52. Kahrilas PJ, Quigley EM, Castell DO, Spechler SJ. The effects of tegaserod (HTF 919) on oesophageal acid exposure in gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:1503-9.
53. Varia I, Logue E, O'Connor C, et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. Am Heart J 2000; 140:367-72.
54. Prakash C, Clouse RE. Long-term outcome from tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain. Dig Dis Sci 1999; 44:2373-9.
55. Broekaert D, Fischler B, Sirfrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:365-70.
56. Sgouros SN, Mantides A. Refractory heartburn to proton pump inhibitors: epidemiology, etiology and management. Digestion 2006; in press.