

**MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**Klinická aplikace nových vyšetřovacích metod jícnu:
24hodinové multikanálové impedance a pH-metrie jícnu
u refluxní choroby jícnu**

HABILITAČNÍ PRÁCE

Brno 2019

MUDr. Jiří Dolina, Ph.D.

Interní gastroenterologická klinika

Fakultní nemocnice Brno

Abstrakt

Úvod: Refluxní choroba jícnu (RCHJ) je multifaktoriální onemocnění s heterogenními projevy. Cílem práce bylo zhodnotit přínos 24hodinové multikanálové impedance a pH-metrie jícnu (MII-pH) k objektivizaci patologického refluxu do jícnu.

Metody: Do práce bylo zahrnuto 130 pacientů s endoskopicky prokázanou RCHJ v rámci již plánovaného antirefluxního zákroku na jícnu pro toto onemocnění, dále 100 pacientů, kteří byli referováni na naše pracoviště z plicních a alergologických ambulancí pro podezření na extraezofageální reflux (EER), další skupinu tvořilo 100 pacientů s laryngeální symptomatologií nebo chrapotem, kteří byli referováni z ORL. U všech nemocných bylo provedeno vyšetření MII-pH a manometrie jícnu (HRM) a vyplnili dotazník zjišťující kvalitu spánku se zavedenou sondou. Pro vyhodnocení výsledků byly použity standardní statistické metody – parametrické (ANOVA, Tukeyův test) i neparametrické (Kruskall-Wallis ANOVA, Mann-Whitney a Wilcoxonův test). Normalita a homogenita dat byla ověřována pomocí Shapirova-Wilkova a Kolmogorovova-Smirnovova testů, homogenita rozptylu jednotlivých parametrů mezi skupinami byla testována Levenovým testem. McNemarův a Fisherův exaktní testy byly použity pro hodnocení dat v rámci kontingenčních tabulek.

Výsledky: Vyhodnocení DM skóre pro kyselý patologický reflux dosahovalo u pacientů s RCHJ významně vyšších hodnot v porovnání se skupinou ORL i s plicním onemocněním ($p < 0,001$). Hodnoty slabě kyselého refluxu byly významně vyšší u pacientů ORL v porovnání s pacienty s RCHJ ($p < 0,001$) i s pacienty s plicním onemocněním ($p < 0,01$). Významně vyšší zastoupení nekyselého refluxu bylo zjištěno u skupiny ORL v porovnání se skupinou RCHJ ($p < 0,01$). Analýza složení refluxátu prokázala, že skupina ORL dosahovala vyšších hodnot tekutého i smíšeného skupenství refluxu v porovnání s pacienty s plicním onemocněním ($p = 0,019$; $p = 0,008$). U ORL skupiny byly také pozorovány významné rozdíly pro kyselý plynný reflux, pro všechny složky WAR refluxu a pro nekyselý plynný reflux ($p < 0,001$, $p < 0,025$, $p < 0,001$). U jícnové manometrie jsme zjistili, že významně nižších hodnot dosahovala průměrná amplituda u nemocných RCHJ v porovnání s pacienty s plicním onemocněním ($p = 0,039$). Neprokázali jsme signifikantní rozdíly ve stacionárním tlaku LES ani v amplitudách primární peristaltiky pod TZ (přechodová zóna). Rovněž u jednotlivých skupin pacientů nebyly zjištěny vážné typy dysmotilit jícnu. Analýza odpovědí v dotazníku kvality spánku se zavedenou sondou prokázala statisticky významné zkrácení doby spánku o jednu hodinu oproti stavu před zavedením sondy ($p < 0,001$). Zjistili jsme také významný vliv vyšetření na kvalitu spánku a prodloužení doby usínání ($p < 0,001$), zvýšení četnosti nočního buzení, jehož hlavními důvody byly bolesti v krku, močení a stres z vyšetření ($p < 0,001$).

Závěr: Práce prokázala významný rozdíl ve složení refluxátu mezi skupinami pacientů s RCHJ a obecně skupinou s EER. Potvrdili jsme, že MII-pH je v současnosti nejvhodnější vyšetřovací metodou patologického refluxu do jícnu, která přispívá významnou měrou k diagnostice a terapii RCHJ. Tato metoda je však spojena s určitým dyskomfortem vyšetřovaných pacientů.

Klíčová slova

RCHJ, EER, impedance a pH-metrie jícnu, manometrie jícnu

Abstract

Background: *The Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is a multifactorial disease with heterogeneous symptoms. The aim of this work was evaluating the contribution of 24-hour esophageal multichannel intraluminal impedance and pH monitoring (MII-pH) to confirming diagnosis of pathological esophageal reflux.*

Methods: *The study included 130 patients with GERD endoscopically proven in preparation of a planned anti-reflux surgery for this disease, as well as 100 patients referred to our department from pulmonary and allergology departments for suspected extraesophageal reflux (EER). Another group consisted of 100 patients who have been referred from ENT with LPR laryngeal symptomatology or hoarseness. All patients were examined using MII-pH and esophageal manometry (HRM) and filled-in a questionnaire concerning their sleep quality with the probe inserted. Standard statistical methods – both parametric (ANOVA, Tukey test) and non-parametric (Kruskall-Wallis ANOVA, Mann-Whitney and Wilcoxon test) – were used to evaluate the results. The normality and homogeneity of the data was verified by the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests, the homogeneity of the variance of the individual parameters between the groups was tested by the Levene test. McNemar's and Fisher's exact tests were used to evaluate data within the pivot tables.*

Results: *Evaluation of the DM score for pathological acid reflux was significantly higher in patients with GERD compared to the ENT and pulmonary patients ($p < 0.001$). Mild acid reflux values were significantly higher in ENT patients compared to both GERD patients ($p < 0.001$) and in patients with pulmonary diseases ($p < 0.01$). A significantly higher proportion of non-acid reflux was found in the ENT group compared to the GERD group ($p < 0.01$). Analysis of the refluxate composition showed that the ENT group had higher liquid- and mixed reflux values compared to patients with pulmonary diseases ($p = 0.019$; $p = 0.008$). Significant differences in acid gaseous reflux, all WAR reflux components, and non-acid gaseous reflux were also observed in the ENT group ($p < 0.001$, $p < 0.025$, $p < 0.001$). The esophageal manometry found lower values of the mean amplitude in the GERD patients compared to patients with pulmonary disease ($p = 0.039$). No significant differences were found in the stationary LES pressure or in the amplitudes of the primary peristalsis under the TZ (transition zone). Also, no serious types of esophageal motility disorders were found in individual patient groups. The sleep quality with probe survey showed a statistically significant reduction in sleep time by one hour compared to pre-probe state ($p < 0.001$). We have also found a significant effect on the sleep quality and on the time to falling asleep ($p < 0.001$), increasing frequency of waking-up at night, mainly caused by sore throat, urination and stress from the examination ($p < 0.001$).*

Conclusions: *The work showed a significant difference in the composition of refluxate between the GERD and the general EER patient groups. We have confirmed that the MII-pH is currently the most suitable method of examining pathological esophageal reflux, and that it significantly contributes to the diagnosis and therapy of GERD. This method is however associated with some discomfort of the patients being examined.*

Keywords

GERD, EER, esophageal impedance and pH monitoring, esophageal manometry

Prohlašuji, že jsem habilitační práci vypracoval samostatně
s využitím zdrojů uvedených v soupisu literatury.

.....

podpis autora

Poděkování

Poděkování patří všem kolegům kliniky IGEK, kteří mě vždy podporovali a jsou mojí velkou zpětnou vazbou nejen při plnění pracovních povinností. Rovněž pracovišti Funkční laboratoře Endoskopického centra FN Brno a Institutu biostatistiky a analýz LF MU v Brně, bez jejichž pomoci by práce nevznikla. Zvláště bych chtěl poděkovat prof. Aleši Hepovi za naše dlouholeté přátelství a mentorství, rovněž mému prvnímu přednostovi prof. Petru Dítě, který mi umožnil práci na naší klinice a přivedl k oblasti onemocnění jícnu, dále již zesnulé asistentce Haně Tesákové, která byla u mých prvních lékařských krůčků na klinice, a zesnulému doc. Ferdinandu Ryšavému za shovívavost a lidský přístup k nám, kdysi mladým začínajícím lékařům na klinice. Nelze vyjmenovat všechna jména kolegů a kolegyň, kteří mají zásluhu na předkládané práci, neboť bych jistě některá jména opomněl. Zkráceně - děkuji Vám všem.

Soukromé a největší poděkování patří mé rodině, která mě vždy podporuje a vytváří zázemí pro můj odborný růst.

Obsah

1	Úvod	8
2	Přehled stavu problematiky	9
2.1	Jícen – anatomicko-fyziologické poznámky.....	9
2.2	Refluxní choroba jícnu – RCHJ	10
2.2.1	Definice	10
2.2.2	Epidemiologie refluxní choroby jícnu	12
2.2.3	Kvalita života u refluxní choroby jícnu	12
2.2.4	Ekonomický dopad	13
2.2.5	Průběh onemocnění, progresse a komplikace RCHJ	14
2.2.6	Patogeneze RCHJ	15
2.2.7	Symptomatologie RCHJ	23
2.2.8	Diagnostika.....	27
2.2.9	Terapie	32
3	Cíl práce.....	40
4	Metodika (výběr pacientů, metodika statistického hodnocení, metodika vyšetření)	41
4.1	Metodika statistického hodnocení výsledků MII-pH.....	41
4.2	Metodika statistického hodnocení výsledků manometrie jícnu (HRM)	42
4.3	Metodika statistického hodnocení výsledků dotazníkového šetření.....	42
4.4	Vlastní metody práce	43
4.4.1	MII-pH – Multikanálová impedance a pH-metrie jícnu	43
4.4.2	HRM (High Resolution Manometry) – manometrie o vysokém stupni rozlišení	46
5	Výsledky.....	51
5.1	Výsledky 24hodinové MII-pH.....	51
5.1.1	Popisná statistika souboru pacientů MII-pH	51
5.1.2	Srovnání pH-metrie jícnu	53
5.1.3	Srovnání multikanálové impedance jícnu.....	53

5.2	Výsledky HRM jícnu – před zavedením sondy MII-pH.....	59
5.2.1	Popisná statistika a statistické porovnání manometrie jícnu	59
5.3	Výsledky dotazníkového šetření kvality spánku u pacientů se zavedenou sondou MII-pH.....	61
5.3.1	Základní charakteristiky pacientů s refluxní chorobou jícnu a zavedenou sondou	61
5.3.2	Hodnocení kvality spánku před a po zavedení sondy.....	63
6	Diskuze	88
7	Závěr.....	99
8	Soupis literatury a pramenů.....	100
9	Seznam zkratk.....	113
10	Seznam obrázků.....	115
11	Seznam tabulek.....	117

1 Úvod

Zavedení nových vyšetřovacích metod v diagnostice onemocnění jícnu přináší v současnosti řadu pozitivních informací a umožňuje prohlubování našich znalostí. Zároveň je však nutno kriticky posuzovat každou jednotlivou indikaci tak, aby nedocházelo k tzv. nadužívání vyšetření, a kriticky zhodnotit jejich účelnou indikaci, neboť ne nepodstatnou se nám jeví i stránka financování.

V práci bude hodnocen přínos metody objektivizace patologického refluxu do jícnu – 24hodinová multikanálová impedance a pH-metrie jícnu (MII-pH). V současné době se jedná o objektivní a komplementární vyšetření u podezření na přítomnost patologického refluxu do jícnu.

Vyšetření pacientů s podezřením na refluxní chorobu jícnu (RCHJ) je standardně prováděno ezofagogastroduodenoskopií. Při negativním nálezu je indikováno klasické 24hodinové monitorování pH jícnu, které dokáže kvantifikovat expozici jícnu patologickému kyselému refluxátu a vyhodnotit korelaci mezi symptomy a kyselým refluxem do jícnu, nedokáže však dostatečně identifikovat epizody refluxu o pH mezi 4-7 a více než 7. Multikanálová impedance a pH-metrie jícnu v sobě nese velký potenciál ve vyšetřování patologického refluxu a rovněž i přesnější stratifikaci pacientů na léčbě. Přínos nové metody vyšetření je možno předpokládat nejen na úrovni diagnostiky refluxu, ale i pro poznání patogeneze onemocnění a terapie.

V multifaktoriální patogenezi RCHJ se předpokládá významný vliv poruch motility jícnu, jejímž základním vyšetřením je rovněž ezofagogastroduodenoskopie, RTG pasáž jícnem a endosonografie jícnu. Z poměrně mladých vyšetřovacích metod je nutno uvést scintigrafii jícnu a manometrii jícnu.

2 Přehled stavu problematiky

2.1 Jícen – anatomicko-fyziologické poznámky

Jícen je svalová trubice, přibližně 20 cm dlouhá, lokalizována v zadním mediastinu. Hlavní funkcí jícnu je facilitace transportu stravy z úst do žaludku. Funkčně je rozdělen do 3 částí - horní jícnový svěrač (UES), tělo jícnu a dolní jícnový svěrač (LES). Jícen je vystlán mnohvrstevným dlaždicovým slizničním epitelem. Svalovina jícnu se skládá z vnitřní cirkulární vrstvy a podélné vnější. V horní třetině se na skladbě svaloviny podílejí vlákna příčně pruhovaná, ve střední jsou přítomna jak hladká, tak příčně pruhovaná, a v distální části již jen hladká svalová vlákna.

Cirkulární svalovina v oblasti přechodu jícnu do žaludku zřejmě tvoří dolní jícnový svěrač (LES), který je tzv. funkčním svěračem a nikoliv přesně anatomicky definovatelnou strukturou. LES uzavírá kardií a zabraňuje společně s dalšími strukturami, jako jsou brániční hiátus, fundus žaludku atd., zpětnému toku obsahu žaludku do jícnu. V průběhu jícnu jsou tři fyziologická zúžení: první zúžení (15 cm od řezáků) v místě přechodu hltanu do jícnu je způsobeno úpravou cirkulární svaloviny dolního svěrače hltanu a podílí se na něm rovněž podslizniční venózní pleteň. Druhé zúžení (24 cm od řezáků) je v místě bifurkace trachey. Jícen je uložen mezi arcus aortae, tracheou a levým bronchem. Třetí zúžení (35-40 cm od řezáků) je v místě průchodu jícnu bránicí. Inervace jícnu je zabezpečena IX., X. a XII. hlavovým nervem a ganglion cervicale superior. Z cévního zásobení jsou klinicky významné vv. oesophageae odvádějící krev do vv. thyroideae inf, v. azygos, v. hemiazygos, vv. gastricae. V dolní části jícnu vzniká spojení s řečištěm v. portae. Mízní cévy z krčního oddílu směřují do nn.lymphatici cervicales prof., z hrudního oddílu do nn.lymphatici mediastinales post. a tracheobronchiales, z břišního oddílu do nn.lymphatici gastrici sin.¹

Hlavní funkcí jícnu je koordinovaný transport potravy do žaludku, antirefluxní bariérová funkce, event. v případě potřeby facilitace zvracení nežádoucího obsahu žaludku. Polykací akt je souhrn reflexních mechanismů, v průměru trvá 8-10 s a skládá se ze tří navzájem navazujících fází – ústní, hltanové a jícnové. Fyziologickými komponentami motility jícnu jsou koordinované excitace a inhibice cirkulární a longitudinální svaloviny jícnu.

Návaznost peristaltiky jícnu na motilitu žaludku se vzájemnou provázaností a zpětnými vazbami je neoddelitelnou součástí trávicích pochodů. Na druhou stranu jsou poruchy motility

žaludku velmi často provázeny i poruchami koordinace polykacího aktu a součinnosti oblasti LES.

2.2 Refluxní choroba jícnu – RCHJ

2.2.1 Definice

Gastroezofageální reflux (RCHJ, GERD) je definován jako zpětný tok žaludečního obsahu do jícnu. Reflux sám o sobě ještě neznamení onemocnění, pokud nevyvolává symptomatologii. Patologickým se stává, když vyvolává soustavnou symptomatologii nebo vyvolává objektivizovatelné změny. V případě, že jsou přítomny již makroskopické známky zánětu v distální části jícnu, hovoříme o **makroskopické ezofagitidě**. Pokud jsou známky zánětu prokazatelné pouze v histologických odběrech z viditelně nepostiženého jícnu, hovoříme o tzv. **mikroskopické ezofagitidě** nebo také o **NERD**=Non-erosive-esophageal-reflux-disease.²

Extraezofageální reflux (EER) je stav, kdy refluxát proniká nad horní jícnový svěrač (UES) do oblasti dutiny ústní, hltanu, horních a dolních dýchacích cest. Při dlouhodobé nebo často opakované expozici kyselým žaludečním obsahem dochází k slizničnímu poškození a vzniku patologických změn jako je např. leukoplakie a pachydermie, poruchy chuti, zvýšená salivace, aftózní stomatitida a angulární cheilitida, hyperplazie kořene jazyka, zubní eroze, chronická rinosinitida, sekretorická otitida, faryngitida, laryngitida, laryngospasmus, granulom hlasivek, glotická a subglotická stenóza, globus pharyngeus, karcinom hrtanu, aspirace, chraptot, zahlenění, záchvatovitý až chronický kašel, bronchiální astma, CHOPN, idiopatická plicní fibróza, bronchiektázie, tracheobronchiální stenóza, spánková apnoe, halitóza, a nekardiální bolesti na hrudi. Dle různých studií se lze domnívat, že RCHJ a EER jsou dvě nezávislé nemoci s podobnými i rozdílnými rizikovými faktory, symptomy, patofyziologií a odpovědí na terapii. Například obezita je silný nezávislý rizikový faktor pro RCHJ, ale není asociovaná s EER. Chrapot je jedním z nejčastějších příznaků EER, ale je raritní při RCHJ, a naopak pyróza je typická pro RCHJ, ale postihuje pouze 6 % pacientů s EER.³ Sliznice jícnu dokáže tolerovat až 50 refluxních epizod za den bez poškození a vyvolání vážné refluxní symptomatologie, naproti tomu hrtan vykazuje poškození již po třech expozicích za týden.^{2,3} Pacienti s RCHJ dále mají refluxní epizody většinou vleže na zádech, naproti tomu pacienti s EER hlavně ve vzpřímené pozici.⁴ Poškození sliznice při EER nemusí být v důsledku působení kyselého prostředí jako u RCHJ, ale patologické změny mohou být vyvolány účinkem pepsinu a žlučových kyselin. Pepsin je maximálně aktivní při pH 2, ale může

způsobovat poškození i při vyšším pH, protože je kompletně deaktivován až při pH 6,5. Avšak i při tomto pH je ještě stále stabilní a může být reaktivován při snížení pH. Ireverzibilně inaktivován je až při pH 8. Pepsin byl experimentálně prokázán v epitelálních buňkách laryngeální sliznice, do kterých je receptorově-mediovaně endocytován. Intracelulárně je transportován do Golgiho aparátu a lysozomů, kde je při pH 5 a 4 reaktivován a může způsobovat poškození buněk. V buňkách jícnu nebyl pepsin prokázán, jedinou výjimkou jsou pacienti s Barrettovým jícnem, kde je předpoklad, že přítomnost pepsinu v epitelových buňkách je důvodem metaplázie.^{5,6,7}

Byla pozorována korelace mezi přítomností pepsinu v epitelálních buňkách laryngu a deplecí protektivního laryngeálního proteinu karboanhydrázy III (CAIII),⁸ který je zodpovědný za produkci bikarbonátu a neutralizaci žaludečních šťáv. Rozdílná je situace v epitelu jícnu, kde je exprese CAIII po expozici kyselým žaludečním obsahem zvýšená.^{8,9} Také byla pozorována trvale zvýšená hladina CAIII v zadní laryngeální komiseře spolu s raritním výskytem poškození způsobeným refluxem,⁹ takže se vysoká hladina CAIII jeví jako protektivní faktor. Zároveň bylo pozorováno zvýšení exprese 25 stresových genů po expozici pepsinem, ze kterých vykazuje nejvyšší korelaci pokles hladiny Sep 70 (squamous epithelial stress protein) a také zvýšená exprese cytokinů zánětlivé reakce jako IL1 α , TNF, IL8, INF γ , CCL20 a CCL25.¹⁰

V kyselém a slabě kyselém refluxátu jsou rovněž přítomny primární žlučové kyseliny jako kyselina cholová, taurocholová a glykocholová a sekundární deoxycholová a taurodeoxycholová, a jsou nebezpečné hlavně v rozmezí slabě kyselého pH mezi 4 až 7, kdy většina žlučových kyselin existuje v bifázickém stavu mezi ionizovanou a neionizovanou formou. Neionizovaná forma difunduje přes mukózu efektivněji a je víc škodlivá. Byl popsán možný destruktivní účinek na lipidové membrány buněk a uvolnění histaminu zodpovědného za symptomatologii.¹¹ V kyselém prostředí se vzájemně potencuje účinek pepsinu a žlučových kyselin, zejména těch konjugovaných s taurinem. V zásaditém prostředí dochází k potenciaci účinku trypsinu a nekonjugovaných žlučových kyselin.^{12,13} Problematika patologického působení refluxátu nejen na sliznici jícnu, ale i proximálně navazujících částí trávicího traktu je značně heterogenní. V korelaci s těmito poznatky je i značná rozdílnost symptomatologie pacientů s RCHJ a EER a rovněž i terapeutický efekt zdánlivě jednotného onemocnění.

2.2.2 Epidemiologie refluxní choroby jícnu

V 16 epidemiologických studiích s RCHJ, uvedených v PubMed a Embase od roku 2004 do roku 2011, které definovaly toto onemocnění jako pyrózu nebo regurgitaci o frekvenci alespoň 1x týdně, byla prevalence mezi 8,8–25,9 % v Evropě a 18,1–27,9 % v USA.¹⁴ Bylo konstatováno, že výskyt RCHJ nezávisí na věku, ale jeho prevalence stoupá od 40. roku života. Vyskytuje se téměř stejně u obou pohlaví, i když ke vzniku komplikací jsou více náchylní muži (výskyt ezofagitidy 2-3:1, Barrettova jícnu 10:1).² Refluxní ezofagitida se vyskytne asi u 5–30 % pacientů s RCHJ, NERD je diagnostikovaný u 60–70 % pacientů. Barrettův jícen se vyskytuje asi u 10–20 % pacientů s RCHJ, ale je možné jej diagnostikovat i u pacientů asymptomatických.¹⁵

Populační studie ukázaly, že pokud jde o výskyt RCHJ, mohou existovat rozdíly mezi různými etnickými skupinami. Vyšší výskyt příznaků refluxu byl pozorován v hispánské skupině pacientů ve srovnání s bělochy.¹⁶ V mnohonárodnostní populaci v Malajsii byla trvale spojena s refluxní chorobou indická etnická příslušnost.¹⁷

Epidemiologie extraezofageálních symptomů a jejich vztahu s refluxní chorobou jsou obtížně posuzovatelné. Studie jsou založeny na asociacích mezi astmatem, laryngitidou, chronickým obstrukčním onemocněním dýchacích cest a příznaky RCHJ, ale příčinné souvislosti nelze z těchto vztahů vyvodit. U pacientů s diagnózou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) je větší pravděpodobnost, že mají diagnózu RCHJ ve srovnání s jedinci bez diagnózy CHOPN.¹⁸ Ve studii s 1628 pacienty z databáze praktických lékařů bylo identifikováno s první diagnózou chronické obstrukční choroby dýchacích cest, a následně srovnáno s 4391 pacientem s diagnózou první diagnózy RCHJ. Za více než 5 let sledování bylo relativní riziko RCHJ u pacientů s diagnózou CHOPN 1,46 (95% CI 1,19-1,78).^{18,19}

2.2.3 Kvalita života u refluxní choroby jícnu

Kvalitu života můžeme definovat jako pacientem subjektivně vnímaný vliv jeho nemoci a její léčby na každodenní život, fyzické, psychické a sociální fungování a pohodu. Kvalitu života lze měřit pomocí obecných měřítek, jako je například dotazník SF-36 a PGWS (Psychological General Well-Being Scale). Kvalita života měřená generickými nástroji kvality života, jako je SF-36 a PGWS, je u pacientů s RCHJ významně snížena.²⁰ Nedávná populační studie pacientů s refluxními příznaky zjistila, že 6 % pacientů mělo každodenní příznaky refluxu (pálení žáhy a/nebo regurgitace), 14 % jednou týdně a 20 % méně než jednou týdně v průběhu předchozích 3 měsíců.²¹ Ve srovnání s pacienty bez refluxních příznaků bylo zaznamenáno

klinicky významné zhoršení kvality života (> 5 bodů) ve všech osmi oblastech SF-36 pro pacienty s denními příznaky a v pěti oblastech u pacientů s týdenní symptomatologií.²² Ve studii provedené u 1011 pacientů s RCHJ v Německu a ve Švédsku byla kvalita života měřena dotazníky EUROQol5. Pacienti s RCHJ zaznamenali významné zhoršení kvality života a snížení hodnot korelovalo se závažností symptomů.²³

2.2.4 Ekonomický dopad

Nezanedbatelným aspektem takto rozšířené nemoci je rovněž dopad na ekonomiku každého zdravotnického systému. Na nákladech se podílejí přímé náklady na diagnostiku a léčbu, ale také nepřímé náklady ve formě absencí pacientů nemocných s RCHJ. Dosti alarmující data, která analyzovala lůžkové náklady na léčbu RCHJ v USA v letech 1998-2005,^{23,24} pocházejí z Agentury pro politiku zdravotní péče a výzkumu (Agency for Health Care Policy and Research). Počet hospitalizovaných pacientů s primární nebo sekundární diagnózou RCHJ se zvýšil o 216 %, z 995 402 v roce 1998 na 3 141 965 v roce 2005. Hospitalizace dospělých s primární diagnózou RCHJ se snížila o 2,4 %, ze 77 783 v roce 1998 na 75 888 v roce 2005. Osm pacientů z každého 1000 hospitalizací s diagnózou RCHJ mělo Barrettův jícn. Průměrné náklady na pobyt v nemocnici s primární diagnózou RCHJ byly 5616 dolarů v roce 1998 a 6545 dolarů v roce 2005. Celkové nemocniční náklady pro všechny hospitalizace s diagnózou RCHJ se zvýšily o 22 % z 509 milionů dolarů v roce 1998 na 622 milionů dolarů v roce 2005.²² Kanadský zdravotní systém spotřeboval v letech 2004-5 v průměru 6915 amerických dolarů na každého ze 7554 pacientů, kteří měli primární diagnózu onemocnění jícnu včetně přidružených komplikací, v celkové výši činily náklady 52 235 910 amerických dolarů.²⁴ Z analýz nákladnosti konzervativní léčby RCHJ činily prodeje inhibitorů protonové pumpy (PPI) 13,6 miliardy USD a předepisování léků této terapeutické skupiny vzrostlo o 5 %.²⁴ Pokles nákladovosti léčby lze předpokládat jen díky zavádění generických molekul PPI, které mají významně nižší cenu než originální preparáty. Rovněž je třeba vyčkat vyhodnocení efektu nových molekul PPI a jejich vlivu na systém zdravotnictví. Zajímavé je srovnávání dopadu konzervativní léčby RCHJ a chirurgické léčby.^{23,25} Ve studii Arguedas a kol.²⁶ autoři revidovali dříve publikované analýzy, které předpokládaly, že operace byla nákladově efektivní. Když znovu analyzovali model s 10letým časovým rámcem, pomocí nově dostupných údajů z randomizovaných kontrolovaných studií a přidáním kvality života jako výsledku, zjistili, že medikamentózní léčba měla cenu 8 798 amerických dolarů a přidanych 4,59 let života, zatímco chirurgický přístup byl poněkud dražší (10 475 dolarů) a méně efektivní (4,55 roků života).²⁶ Systematický přehled dopadů

RCHJ na produktivitu práce byl proveden v roce 2006. Studie byly provedeny v sedmi zemích a zahrnovaly osm různých studovaných populací. Výsledky těchto studií ukazují, že pracovní nepřítomnosti v souvislosti s RCHJ byly časté a v rozmezí od < 1 % do 7 %.²⁷

2.2.5 Průběh onemocnění, progresse a komplikace RCHJ

RCHJ je chronicky probíhající relabující onemocnění. Klasickým relapsem nemoci je relaps při ukončení konzervativní léčby, která i v současné době není kauzální, ale pouze symptomatická. Klasicky onemocnění probíhá v izolovaných epizodách (cca 46 % nemocných), u 31 % je průběh rekurentní non-progresivní, z toho pozorujeme rekurence stejného stupně v 80 % a rekurence nižšího stupně ve 20 %.²⁸

Nejčastějšími komplikacemi RCHJ jsou striktury jícnu (4-20 %), ulcerace (2-7 %), krvácení (1-2 %) a Barrettův jícen (10-15 %). Mezi nejvýznamnější komplikace RCHJ patří Barrettův jícen, jakožto prekanceróza adenokarcinomu jícnu. Incidence adenokarcinomu jícnu se v některých zemích rychle zvyšuje, i když absolutní roční riziko vzniku adenokarcinomu zůstává na nízké úrovni 0,4 %.²⁹ Švédská epidemiologická studie ukazuje, že se riziko adenokarcinomu zvýšilo (OR 7,7) u pacientů s dlouhotrvajícími refluxními příznaky.³⁰ Rovněž lze konstatovat, že riziko adenokarcinomu jícnu se zvyšuje nárůstem frekvence symptomů (více než třikrát týdně) a délkou trvání symptomů (více než 10-20 roků).

Z pohledu vztahu a vývoje mezi neerozivním subtypem RCHJ a refluxní ezofagitidou, respektive jejich přechodu, je významná studie, která sledovala pacienty léčené v Německu. Poukázala na fakt, že pacienti mohou přecházet mezi non-erozivní refluxní chorobou a erozivní ezofagitidou.³¹ 25 procent pacientů s neerozivní ezofagitidou na počátku studie bylo zhoršeno na stupeň A nebo B dle LA klasifikace ezofagitidy a 0,6 % do skupin C nebo D LA klasifikace; u 1,6 % pacientů, kteří měli LA A nebo B, nemoc pokročila do stupně C nebo D. Na stranu druhou u 61 % pacientů non-erozivní refluxní choroba ustoupila; 42 % pacientů, kteří měli stupeň C nebo D, regredovalo do skupin A nebo B a 50 % regredovalo do non-erozivní refluxní choroby. Pacienti s ezofagitidou stupně C nebo D měli největší riziko vzniku Barrettova jícnu (5,8 %) ve srovnání s pacienty se stupněm onemocnění A a B (1,4 %) a s pacienty s non-erozivní refluxní chorobou (0,5 %). Frekvence některých komplikací jako např. jícnové striktury, v posledním desetiletí poklesla, a tato změna koresponduje s dostupností léčby inhibitory protonové pumpy.³²

2.2.6 Patogeneze RCHJ

Patogeneze refluxní choroby jícnu je multifaktoriální. Onemocnění se projeví vždy, pokud dojde k porušení ekvilibria faktorů protektivních a agresivních.

Mezi faktory protektivní, neboli **antirefluxní bariéry**, řadíme dolní jícnový svěrač (LES), intraabdominální segment jícnu, bránici, freno-ezofageální ligamenta, slizniční rozetu, Hissův úhel. Porušení těchto složek bráničních patologickému refluxu je významným faktem i pro rozhodování o tom, zda pacienta s RCHJ ještě léčit konzervativně, či zda již přistoupit k chirurgické léčbě. Za nejdůležitější faktor prevence gastroezofageálního refluxu byl považován LES schopný udržet dostatečně vysoký tlak v oblasti ezofagogastrické junkce (EGJ). V současné době panuje představa, že antirefluxní bariéra sestává z vnitřního LES tlaku, vnějšího tlaku na LES bráničními krury, a ostrého Hissova úhlu.

2.2.6.1 Faktor dolního jícnového svěrače (LES)

LES je 3-4cm segment tonicky se kontrahující hladké svaloviny v EGJ. Za normálních okolností je LES obklopen bráničními krury. Klidový tlak LES, nejlépe měřen na konci expira, kolísá u normálních jedinců v rozmezí od 10 do 30 mm Hg relativně k měřenému intragastrickému tlaku. Tonus LES rovněž kolísá během dne. Nejvyšší tlak se vyskytuje ve fázi III migrujícího motorického komplexu, v jehož průběhu může překročit 80 mm Hg. Bezprostředně po jídle tlak LES obvykle klesá. Geneze tlaku v LES je vlastností jak samotné hladké svaloviny, tak jeho vnější inervace. Tlak dolního jícnového svěrače je ovlivněn faktory myogenními, nitrobřišním tlakem, žaludeční distenzí, peptidy, hormony, potravinami a mnoha léky. Relaxace dolního jícnového svěrače jsou běžné a vyskytují se hlavně při polknutí k umožnění průchodu bolusu stravy do žaludku. Kromě toho může dojít k relaxaci LES během takzvané TLESR (přechodné relaxace LES), která se vyskytuje méně často, asi 3-6krát za hodinu, a je definována jako náhlý pokles tlaku v LES neindukovaného polykáním. TLESR jsou považovány za fyziologický mechanismus, který umožňuje odventilování plynu ze žaludku, známý také jako říhání. Tento reflex říhání působí jako ochranný mechanismus, který zabraňuje shromažďování nadměrného množství plynu v žaludku.³³

Reflexní dráha na TLESR je vagovagální reflexní, která začíná aktivací receptorů žaludku především v oblasti subkardiální.³⁴ Smyslové signály ze žaludku jsou promítnuty do mozku prostřednictvím aferentních sensorických vláken n.vagu³⁵ a jeho končící synapse v nucleus tractus solitarius (NTS).³⁶ Signály z NTS nepřecházejí do EGJ přímo, ale jsou předávány do kaudální části dorsálního jádra n.vagu.³⁷ Tato centrální dráha, která moduluje TLESR, je

sdílána jak LES, tak bránicí.³⁸ Bránice je inervována nejen eferentními zakončeními n.vagu, ale také bráničním nervem.³⁹ Místa mozkového kmene odpovědná za tuto dvojí inervaci je třeba ještě definovat. Eferentní motorické signály z mozku do LES a bránice jsou vedeny pomocí motorického traktu n.vagu⁴⁰ a dále jsou motorické signály přenášeny přes myenterický plexus, odkud jsou dále distribuovány do těla jícnu a LES.⁴⁰

Bylo zjištěno, že v neuromodulaci TLESR hraje roli mnoho excitačních a inhibičních neurotransmiterů a receptorů, včetně oxidu dusnatého, opioidů, anticholinergik a neuropeptidu CCK.⁴¹ Z těchto neurotransmiterů jsou jakožto potenciální cíle pro terapeutické intervence zajímavé kyselina gama-aminomáselná (GABA), metabotropní glutamátové receptory (mGluR) a kanabinoidní receptor 1 (CBR1).

Přechodné relaxace LES jsou charakterizovány čtyřmi různými událostmi. Jednání ve vzájemné shodě těchto událostí má za následek úplnou relaxaci EGJ. Prvním a nejvýznamnějším krokem během TLESR je uvolnění vnitřní části LES.⁴² Druhý krok je relaxace bráničních krur.^{15,43} Třetím krokem je potlačení peristaltiky jícnu⁴² a čtvrtým je kontrakce podélné svaloviny distálního jícnu vedoucí ke zkrácení délky jícnu.⁴⁴ Byla vyslovena hypotéza, že kontrakce podélné svaloviny distálního jícnu může být primární události vedoucí k relaxaci LES,⁴⁵ ale tuto hypotézu je třeba ještě prokázat a ověřit.

Uvolnění EGJ během TLESR je ukončeno primární peristaltikou nebo častěji sekundární peristaltikou.⁴⁶ Polknutím vyvolaná primární peristaltika je charakterizována relaxací horního jícnového svěrače (UES) s kontrakcí hltanu a peristaltika jícnu začne postupovat po celé délce jícnu. Sekundární peristaltika je definována jako vlna v jícnu, která není spojena s relaxací UES a je výsledkem roztažení jícnu, často vyplývající z gastroezofageálního refluxu. Počty TLESR se mohou v průběhu dne značně lišit. Postprandiální perioda se vyznačuje čtyř až pětinasobným zvýšením zastoupení TLESR a zvýšením podílu TLESR doprovázejícího reflux.⁴⁷ Počet TLESR, stejně jako výskyt refluxu spojeného s TLESR, může také ovlivňovat poloha těla. Počet TLESR je vyšší v poloze na pravém boku než na levém boku.⁴⁸ Nelze však stoprocentně tvrdit, že TLESR je ve spojení s RCHJ hlavní patogenetický faktor, jelikož řada studií prokazuje podobnou míru TLESR u zdravých i nemocných s RCHJ. Důležitým kofaktorem dělícím nemocné od zdravých se zdá spíše schopnost rozlišit vedení vzduchu nebo tekutiny v oblasti LES. U pacientů s RCHJ je ve srovnání se zdravými jedinci přítomen mírně vyšší transsfinkterický tlakový gradient před a během TLESR.⁴⁹ Dalším navrženým kofaktorem je compliance junkce (EGJ), označovaná také jako roztažitelnost EGJ. Pacienti

s RCHJ se vyznačují zvýšením compliance EGJ, která by mohla vysvětlit ztrátu diskriminace mezi vzduchem a kapalinou.⁵⁰ Compliance EGJ je zvýšena u pacientů s RCHJ s hiátovou hernií ve srovnání s pacienty s RCHJ bez hiátové hernie.⁵¹

2.2.6.2 Faktor bránice

Otvor v bránici, kterým jícen přechází do břišní dutiny (hiatus esophagei) je ve tvaru kapky. Při absenci hiátové hernie je v tomto místě LES obklopen bránicí, tj. pravým bráničním crus. Zejména při nádechu přispívají struktury bránice k udržení kompetence ezofago-gastrické junkce (EGJ). Z tohoto pohledu jsou brániční krura funkčně označována jako zevní sfinkter, a hladká svalovina LES vnitřní svěrač.

2.2.6.3 Faktor Hissova úhlu

Třetí složku antirefluxní bariéry v EGJ tvoří Hissův úhel, který formuje muskulární ohyb vytvořený vstupem jícnu do žaludku podél malého zakřivení žaludku. S tímto anatomickým uspořádáním zvýšený intraabdominální nebo intragastrický tlak stlačuje subdiafragmatickou část jícnu. Taková anatomická dispozice má zabránit otevření EGJ a refluxu během období zvýšení nitrobřišního tlaku.

2.2.6.4 Hiátová hernie (HH)

Hiátová hernie (HH) představuje stálou oblast střetů, zda se jedná o důležitý faktor nebo nezávislou patologii jícnu. Studie Lina, Kahrilase a Sloana¹ prokazující sníženou clearanční schopnost jícnu u pacientů s HH však neprokazují, jaký vliv má HH na celkovou dobu expozice patologickému obsahu v distální části jícnu v průběhu 24hodinového měření intraezofageálního pH. Její přítomnost, rozsah a fixovanost však jistě ovlivní naše rozhodnutí v terapii RCHJ. V roce 1971 Cohen a Harris publikovali článek, ve kterém oznámili, že příznaky refluxu korelují s nízkým tlakem v LES spíše než s přítomností hiátové kýly.⁵² Hiátová kýla není jevem „všechno nebo nic“. Takzvaná fyziologická hernie (také známá jako phrenická ampula), je přítomna pouze při polykání, kdy zkrácení jícnu vede k posunutí Z-linie proximálním směrem. Toto posunutí je menší než 2 cm. Redukovaná hiátová kýla je kýla, která je větší než 2 cm, ale která je vidět pouze při polknutí; mezi polknutím je Z-linie na úrovni bránice. Neredukovaná hiátová hernie je definována jako kýla větší než 2 cm a Z-linie se mezi jednotlivými polknutími nevrátí do normální polohy. V okamžicích, kdy je přítomna hiátová hernie, je antirefluxní účinek bránice v malpozici a proto je oslaben.¹

2.2.6.5 Povaha refluxátu

Povaha refluxátu je závažným faktorem v etiopatogenezi RCHJ. Hlavními parametry, které zřejmě určují poškození sliznice jícnu, je pH refluxátu a doba expozice. Refluxát v jícnu není monokomponentní, ale složený z více složek trávicích šťáv a enzymů, které jeví značnou variabilitu v účinnosti vzhledem k pH. S povahou refluxátu významně souvisí i doba jícnové expozice patologickému refluxátu, která je prokazatelně nezávislým parametrem korelujícím jak s rozvojem RCHJ, tak se závažností slizničních změn. V případě, že dochází na podkladě poruchy motility jícnu a žaludku sekundárně i k narušení luminální očisty jícnu, lze předpokládat rozvoj refluxní choroby jícnu.

Mezi další poruchy motility trávicího traktu u RCHJ, které mohou vést k patologickému refluxu do jícnu, řadíme i poruchu antro-pylorické koordinace, která se ve svém důsledku manifestuje zpomalenou žaludeční evakuací. V minulosti publikované studie o vztahu zpomalené evakuace žaludku a RCHJ však neprokázaly kauzální vztah mezi expoziční dobou kyselého refluxátu a opožděnou evakuací žaludku. Ani úprava rychlosti žaludečního vyprázdnění prokinetiky nevedla ke snížení počtu kyselých refluxních epizod do jícnu.⁵³ Prozatím nebyla publikována studie, která by popsala vliv žaludeční evakuace na slabě kyselé refluxní epizody. V popředí současného zájmu je úloha proximálního žaludku v patogenezi RCHJ, protože již dříve zmiňované TLESR jsou spouštěny distenzí proximální části žaludku. Motorická reakce z proximálního žaludku na jídlo se vyznačuje relaxací následovanou postupným oživením žaludečního tonu. Bylo zjištěno, že pacienti s RCHJ se vyznačují zpožděným nástupem tonisace žaludku po jídle ve srovnání se zdravými kontrolami.⁵⁴ Navíc bylo vyprazdňování z proximálního žaludku, ale nikoliv z distálního žaludku, významně zpožděné u pacientů s RCHJ ve srovnání se zdravými kontrolami. Kromě toho koreluje množství kyselých refluxních epizod s retencí pasáže v proximálním žaludku.⁵⁵ Hypoteticky vzato může zpožděné vyprazdňování proximálního žaludku způsobit změnu v poloze postprandiálního „rezervoáru nebo kapsy“ kyseliny (viz níže) a mít vliv na asociaci TLESR s refluxem. Až do nedávné doby se předpokládalo, že žaludeční kyseliny, které jsou vylučovány po jídle, se okamžitě smísí s požitým jídlem do jedné homogenní směsi. Pufrovací účinek mnoha složek stravy vede k postprandiálnímu zvýšení pH v žaludku. Nicméně Fletcher a kol. zjistili, že hodnota pH v těle žaludku byla výrazně vyšší (pH 4,7) než je pH refluxátu jícnu (pH 1,6).⁵⁶ V dalších pH studiích byla zjištěna tzv. „kapsa“, lépe rezervoár nepufrované kyseliny, který leží na vrcholu homogenizovaného tučného jídla. Tento takzvaný rezervoár kyseliny prochází od kardie do distálního jícnu.⁵⁶ Uložení tohoto

rezervoáru kyseliny u pacientů s RCHJ se liší od zdravých kontrol, tj. supradiafragmatická lokalizace se vyskytovala více u pacientů s RCHJ, zejména u těch s velkou HH (hiátovou hernií) a silně koreluje s kyselým refluxem.⁵⁷ Je-li rezervoár lokalizován pod bránicí, je pouze 7-20 % TLESR doprovázeno kyselými refluxními epizodami. Dokonce i při refluxních epizodách, které jsou způsobené jinými než TLESR mechanismy, má poloha rezervoáru kyseliny stále velký význam.

2.2.6.6 Další významné rizikové faktory rozvoje RCHJ

Z důležitých zevních faktorů je třeba jmenovat léky (anestetika, anticholinergika, betablokátory, benzodiazepiny, blokátory Ca-kanálů, dopamin, nitráty, opiáty, progesteron, prostaglandiny, teofyliny), potraviny (strava bohatá na živočišné tuky, cibule, česnek, čerstvé pečivo, čokoláda, pepermint), syčené nápoje, alkohol, kouření, obezita, horizontální poloha těla.

Vliv polohy na reflux versus vliv spánku na reflux

V literatuře je uváděno, že poloha vleže na pravém boku je spojena se zvýšením doby expozice kyseliny v distálním jícnu ve srovnání s polohou na levém boku.⁵⁸ Doba trvání refluxních epizod není ovlivněna polohou těla. Se změnou polohy z vertikální do horizontální souvisí i mnohdy navazující fyziologický děj – spánek. Vliv spánku na rozvoj RCHJ je studován řadou autorů. Studie prokázaly, že až 79 % pacientů s RCHJ má zkušenosti s nočními příznaky, 65 % ze všech pacientů s RCHJ má zkušenost s nočními i denními příznaky⁵⁹⁻⁶² a odhaduje se, že 13 % pacientů s RCHJ má pouze noční příznaky. Recentní studie naznačují obousměrný vztah mezi RCHJ a spánkem. Bylo prokázáno, že RCHJ nepříznivě ovlivňuje spánek probouzením pacientů během noci, nebo pravděpodobněji tím, že vede k několika krátkým amnestickým probouzením, jejichž důsledkem je fragmentace spánku. Současně spánková deprivace sama o sobě může nepříznivě ovlivnit RCHJ zvýšením vnímání intraezofageální kyselosti (jícnová hypersenzitivita) a potenciálně zvýšením expozice jícnu kyselinou.⁶³ Ve skutečnosti je zde potenciální „circulus vitiosus“, ve kterém RCHJ vede ke špatné kvalitě spánku, která pak zvyšuje vnímání intraezofageálních podnětů a to dále zhoršuje RCHJ.⁶⁴ Bylo prokázáno, že noční reflux je spojen s agresivnější prezentací RCHJ (erozivní ezofagitida, komplikace RCHJ, Barrettův jícen a adenokarcinom jícnu).^{30,65-70} Kromě toho mají tyto pacienti vyšší prevalenci orofaryngeálních, laryngeálních a plicních projevů.⁷¹ Špatná kvalita spánku a různé poruchy spánku byly nedávno přidány do rostoucího seznamu extraezofageálních projevů RCHJ.⁷² A co je nejdůležitější, celková kvalita života

pacientů s nočním pálením žáhy se zdá být výrazně horší než kvalita života pacientů s pálením žáhy pouze během dne.⁶¹

Negativní vliv refluxátu je během noci augmentován několika proměnnými aspekty: snížením tvorby slin, počtu polknutí, primární a sekundární jícnové peristaltiky, vyprazdňování žaludku a vědomého vnímání refluxních epizod.⁵⁹ Normální jícnové obranné mechanismy jsou klíčové pro prevenci slizničního poškození během kyselých refluxních epizod.

Spánek zhoršuje clearance jícnu pro kyseliny u pacientů s RCHJ i u zdravých kontrol.⁷³ Bylo prokázáno, že doba clearance je signifikantně prodloužena během spánku ve srovnání s obdobím probouzení, navíc bez ohledu na pH nebo objem refluxátu.^{74,75} V bdělém stavu provokuje kontakt sliznice jícnu s kyselinou reakci charakterizovanou zvýšenou sekrecí slinného bikarbonátu, zvýšením průtoku slin a zvýšenou frekvencí polykání. Tyto fyziologické mechanismy slouží k posunu refluxátu aborálně z distálního jícnu do žaludku a také k neutralizaci pH v lumen jícnu. Během spánku sekrece slin a jejich tok prakticky absentuje⁷⁶ a frekvence polykání je výrazně snížena z 25 polknutí za hodinu během bdělého stavu na přibližně pět za hodinu během spánku.⁷⁷

Tlak horního jícnového svěrače (UES) postupně klesá s prohlubující se fází spánku, což má za následek zvýšené riziko refluxu, který může dosáhnout hrtanu, hltanu a dýchacích cest.^{78,79} Přejídná relaxace dolního jícnového svěrače (LES) a gastroezofageální reflux se vyskytují primárně při přechodném probuzení ze spánku nebo když jsou pacienti plně při vědomí.⁸⁰ Clearance jícnu pro kyselinu a ochrana dýchacích cest jsou závislé na sekundární jícnové peristaltice a kontraktilním reflexu jícn-horní jícnový svěrač (esophago-upper esophageal sphincter contractile reflex - EUCR).⁸¹⁻⁸³ Míra sekundární jícnové peristaltiky (definovaná jako non-deglutitivní jícnová peristaltika iniciovaná distenzí jícnu)⁸⁴ se postupně zmenšuje s prohlubující se fází spánku a úplně chybí během spánku s pomalými vlnami.^{80,85}

Ve studii Dickmana a kol. autoři porovnali hlavní znaky kyselých refluxních epizod během period ve vzpřímené poloze, poloze vleže v bdělém stavu a poloze vleže ve spánku.⁸⁶ Období ležení v bdělém stavu a ve spánku bylo odhadnuto pacienty, jejich partnery nebo jinými rodinnými příslušníky pomocí dokumentace času, kdy šli v noci na lůžko, kdy usnuli a kdy se probudili. Autoři prokázali, že průměrné procento celkového času s $\text{pH} < 4$, frekvence kyselých refluxních epizod a počet vnímaných refluxních epizod byly podobné ve svislé poloze a v období vleže v bdělém stavu, a byly výrazně vyšší v poloze vleže během spánku. Autoři dospěli k závěru, že vzhledem k podobnému vzorci refluxu ve svislé poloze a v poloze

vleže za bdělého stavu by měla být analýza pH rozdělena na období bdění a spánku spíše než na období ve vzpřímené pozici a období ležení. Výsledky této studie byly později podpořeny recentně publikovanou studií, která prokázala, že období ležení je heterogenní.^{87,88} Expozice jícnu kyselinou byla nejvyšší během prvních 2 hodin spánku.⁸⁸ To je dále zdůrazněno u pacientů s Barrettovým jícnem ve srovnání s pacienty s erozivní ezofagitidou nebo NERD s abnormálním pH testem. Pacienti s Barrettovým jícnem měli nejvyšší hodnoty expozice jícnu kyselinou po dobu spánku. Zvýšení expozice jícnu kyselinou v průběhu prvních hodin spánku je pravděpodobně ovlivněno mimo jiné také krátkým časem mezi večeří a ulehnutím ke spánku. Bylo prokázáno, že čas mezi večeří a ulehnutím kratší než 3 hodiny výrazně zvyšuje riziko u pacientů majících zkušenosti s gastroezofageálním refluxem bez ohledu na fenotyp prezentace RCHJ (erozivní ezofagitida nebo NERD).⁸⁹ Studie provedená Piesmanem a kol. také ukázala, že konzumace jídla 2 hodiny před spaním byla výrazněji spojena s refluxem vleže ve srovnání s jídlem konzumovaným 6 hodin před ulehnutím.⁹⁰ Přítomnost hiátové hernie, vyšší Body Mass Index (BMI) a erozivní ezofagitida zvýšily pravděpodobnost vzniku refluxu vleže. Riziko pálení žáhy během spánku zvyšují jiné faktory jako je alkohol a/nebo sycené nápoje a benzodiazepiny před spaním.⁹¹

Obezita

Obezita a kontrola hmotnosti si zaslouží zvláštní pozornost. Hromadící se důkazy naznačují, že obezita se zdá být jednou z příčin epidemie RCHJ v posledních dvou desetiletích. Epidemiologické údaje naznačují, že mezi zvyšujícím se indexem tělesné hmotnosti (BMI) a frekvencí příznaků refluxu je určitý vztah.⁹² Nicméně pozitivní přínos hubnutí na snížení příznaků RCHJ nebyl v klinických studiích prokázán.^{93,94} Celkově lze říci, že váha důkazů naznačuje, že obezita a RCHJ jsou na sobě závislé. Výsledky studií o působení kyseliny v jícnu měřené 24hodinovým sledováním pH u obézních jedinců nejsou zcela jednoznačné.⁹⁵⁻⁹⁸ Nedávné údaje ukazují, že proximální rozsah refluxátu v jícnu je vyšší u obézních jedinců.⁹⁹ Rovněž se obezita asociuje se zvýšeným výskytem TLESR, asociace je přítomna pro zvýšení Body Mass Indexu (BMI) i pro obvod pasu.¹⁰⁰ Je zjištěno, že hiátová hernie se častěji vyskytuje u pacientů s obezitou než u pacientů s normálním BMI. Zvýšený intragastrický tlak může podporovat rozvoj hiátové kýly vlivem axiálního tlakového napětí přes bránici.¹⁰¹⁻¹⁰³ Kromě podpory rozvoje hiátové kýly má zvýšený intragastrický tlak u obézních také tendenci podporovat reflux. Zejména během inspira koreluje zvýšení intragastrického tlaku a gastroezofageálního tlakového gradientu se zvýšeným BMI. Změny, zmiňované výše, jsou v užším vzájemném vztahu s obvodem pasu. Stručně řečeno, pro obézní

pacienty je více pravděpodobný vysoký výskyt TLESR, hiátové hernie, zvýšený intragastrický tlak a zvýšený gastroezofageální tlakový spád. Všechny tyto faktory usnadňují reflux. Dvě metaanalýzy potvrdily souvislosti a prokázaly, že riziko vzniku refluxních symptomů u lidí s nadváhou a obezitou je o 43 až 94 % vyšší než u pacientů s normální hmotností.^{92,104}

Rovněž bylo prokázáno zvyšující se riziko vzniku lézí jícnu v závislosti na nárůstu hmotnosti u obezních pacientů. U pacientů s BMI vyšším než 25 kg/m² bylo OR 1,76 pro vznik erozivní ezofagitidy a 2,02 pro adenokarcinom jícnu ve srovnání se skupinou pacientů s normální hmotností.⁹² Čtyři prospektivní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studie porovnávajícíesomeprazol a jiné inhibitory protonové pumpy našly slabé, ale statisticky významné zvýšení rizika u obezních pacientů pro ezofagitidy kategorie C a D (Los Angeles), ale nikoli pro stupně A a B.¹⁰⁵ V case-control studii, která hodnotila případy s Barrettovým jícnem a dvěma kontrolními skupinami (pacienti s normální hmotností a pacienti s RCHJ, ale bez Barretova jícnu), bylo zjištěno, že obvod břicha je nezávislým rizikovým faktorem pro Barrettův jícen. Nebyl zjištěn žádný vztah mezi Barrettovým jícnem a BMI.¹⁰⁴ Studie o vlivu snížení hmotnosti nechirurgickými metodami na refluxní příznaky, endoskopické nálezy nebo monitorování pH však přinesly poněkud neuspokojivé výsledky.^{93,106}

2.2.7 Symptomatologie RCHJ

Příznaky patologického refluxu jsou velmi heterogenní. Obecně schematicky je lze dělit na jícnové a mimojícnové. Za archetyp symptomatologie patologického refluxu je považována pyróza a regurgitace šťáv. I když jsou tyto příznaky specifické, vykazují malou senzitivitu pro diagnózu RCHJ.

Tabulka 1. Symptomatologie jícnová - procentuální zastoupení u RCHJ

Symptomatologie	Procentuální zastoupení
pyróza	73-83 %
regurgitace	66 %
dysfagie	40 %
odynofagie, globus, ructus, bolesti na hrudi	pod 5 %

Patogeneze pálení žáhy

Koncepční model pyrózy navržený v roce 2002 Fassem a Tougasem¹⁰⁷ je reprezentativním přehledem mechanismů zahrnutých ve vjemech z jícnu jako takových. Z mechanického pohledu škodlivé stimuly aktivují nociceptivní receptory.¹⁰⁸ Aktivace těchto receptorů generuje signály, které jsou přenášeny do centrální nervové soustavy cestou vagových či spinálních nervů. Zda jsou stejné cesty zapojeny i u neerozivní refluxní choroby jícnu a funkčního pálení žáhy, není jasné; případné rozdíly by mohly přispět k vysvětlení rozdílů v terapeutické odpovědi na potlačení kyselé sekrece. Kromě drah aktivovaných chemickými stimuly, jakožto i nepatrným množstvím žluče či kyseliny, mohou aferentní vagové nervy hrát roli i v percepci distenze jícnu. Převažuje názor, že zejména u funkčního pálení žáhy je nutné zvážit poruchu viscerální percepce jako hlavního faktoru zapojeného v patogenezi onemocnění.¹⁰⁷ Do hypersenzitivity je zahrnuta allodynie (definovaná percepcí stimulů, které nejsou normálně vnímány, jako například drobné změny intraluminálního jícnového pH), a hyperalgesie (bolest větší než očekávaná u daného podnětu). Oba fenomény mohou být zapojeny do projevů funkčního pálení žáhy. Navíc „hypersenzitivita jícnu“ může zahrnovat periferní, centrální a psychologické faktory, které mohou působit nezávisle, nebo spíše současně.

Mezi další faktory potenciálně zapojené do patogeneze jícnových symptomů patří i hormonální dráhy. Samozřejmě nejčastějším spouštěčem pálení žáhy je konzumace stravy, což naznačuje, že některé složky potravin, zejména tuky, mohou provokovat příznaky přes hormonální dráhy. Například Meyer a kol.¹⁰⁹ prokázali, že infuze tuku do duodena u pacientů

s refluxem snižuje latenci výskytu pálení žáhy v odpověď na infuzi kyseliny do jícnu a zvyšuje závažnost symptomů. Přestože interpretace tohoto fenoménu zůstává otázkou, byla navržena teorie, že cholecystokinin a jiné neurotransmitery, jako calcitonin gene related peptide (CGRP), či substance P, mohou ovlivnit percepci v jícnu jak periferní (vagovou) tak centrální transmisí. Úloha mozkové kůry ve zpracování signálů z jícnu byla nedávno zkoumána v několika studiích používajících záznam kortikálních potenciálů, evokovaných distenzí balonku či přítomností kyseliny v jícnu¹¹⁰ a novějšími zobrazovacími technologiemi jako je pozitronová emisní tomografie (PET) a funkční magnetická rezonance.^{111,112} Tyto studie silně poukázaly na to, že centrální zpracování jícnových signálů po škodlivém či fyziologickém (normálně nebolestivém) stimulu může být odlišné u zdravých subjektů a u pacientů s refluxní chorobou jícnu či funkčním pálením žáhy. Zdá se, že pacienti s funkčním pálením žáhy jsou citlivější k mechanickým či chemickým stimulům než pacienti s neerozivní refluxní chorobou jícnu. Navíc může odpověď receptorů citlivých na tlak výrazně ovlivnit fenomén senzitivace chemoreceptorů reagujících na kyselinu, což naznačuje interakci mezi těmito dvěma typy receptorů v procesu jícnové hyperalgezie.¹¹³

Bez ohledu na jícnové stimuly zahrnuje obecně uznávaná teorie patogeneze pálení žáhy buď penetraci noxy přes porušenou sliznici (u refluxní ezofagitidy) nebo epitel jícnu díky zvýšené permeabilitě epitelové bariéry. Porušení bariéry je důsledkem chronického vystavení mukózy noxe (u refluxní choroby jícnu většinou kyselině) vracející se ze žaludku.

Tato tzv. penetrační teorie je podepřena pozorováním nárůstu mezibuněčného prostoru mezi epiteliemi u erozivní ezofagitidy i neerozivní refluxní choroby jícnu. Předpokládá se, že tyto morfologické změny umožní noxám refluxátu dosáhnout nervových zakončení pod vrstvou epitelu. Nicméně role dilatovaného mezibuněčného prostoru u funkčního pálení žáhy byla nedávno zpochybněna důležitou studií Vela a kol.¹¹⁴ Tito autoři použili pH impedanci (pro detekci kyselého a nekyselého refluxu) a elektronovou mikroskopii (ke změření mezibuněčných prostor) u pacientů s pálením žáhy refrakterním k PPI terapii. Pacienti byli pečlivě zařazeni do fenotypů dle kritérií ROME III a následně porovnání se zdravými kontrolami. Zatímco střední mezibuněčná vzdálenost u pacientů s refluxní chorobou jícnu v porovnání s kontrolní skupinou narostla, nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi pacienty s funkčním pálením žáhy a zdravými kontrolami. Dále 9 % pacientů s funkčním pálením žáhy mělo mezibuněčnou vzdálenost větší, než byla norma (v porovnání s 60 % pacientů s refluxní chorobou jícnu).¹¹⁴

2.2.7.1 Symptomatologie mimojícnová

Nedávno se spektrum klinických projevů prisuzovaných RCHJ přesunulo nad rámec typických jícnových příznaků pálení žáhy a regurgitace a nyní zahrnuje různé mimojícnové-extraezofageální projevy, které se zaměřují na příznaky respirační a příznaky lokalizované do hrtanu. Schematicky lze symptomatologii dělit na symptomy z **oblasti hlavy a krku** (pocit sucha v krku, pálení v ústech, ztráta chuti, halitosa, otalgie, cervikální bolest, globus, chrapot, stridor, laryngospasmus, apnoe, zubní kaz), z **oblasti dýchacích cest a plic** (bronchitida, pneumonie, absces, chron. obstrukční nemoc plicní, astma bronchiale) a symptomy při **postižení n.vagus** (bradykardie, bronchokonstrikce). Některé epidemiologické studie zjistily souvislost mezi RCHJ a astmatem,¹¹⁵ chronickým kašlem¹¹⁶ a zánětem laryngu.¹¹⁷ Nicméně stále nelze z těchto studií odvodit příčinnou souvislost. Montrealský konsensus uznal asociace mezi RCHJ a astmatem, chronickým kašlem a laryngitidou, přičemž uznává, že tyto poruchy mají často multifaktoriální etiologii a gastroezofageální reflux může být spíše kofaktorem než příčinou. Montrealský konsensus rovněž uznal vzácnost extraezofageálních symptomů vyskytujících se v izolaci, bez doprovodných typických příznaků RCHJ.²

Různé studie ukazují, že RCHJ a EER jsou dvě propojené, ale specifické nemoci s rozdílnými rizikovými faktory, symptomy, patofyziologií a odpovědí na terapii. Například obezita je silný nezávislý rizikový faktor pro RCHJ, ale není asociovaná s EER. Chrapot je jedním z nejčastějších příznaků EER, ale je raritní při RCHJ, a naopak pyróza je typická pro RCHJ ale postihuje pouze 6 % pacientů s EER.³ Jícen dokáže tolerovat až 50 refluxních epizod za den bez poškození, naproti tomu hrtan vykazuje poškození již po třech expozicích za týden.^{4,5} Pacienti s RCHJ mají refluxní epizody většinou vleže na zádech, naproti tomu pacienti s EER hlavně ve vzpřímené pozici. Dalším velkým kontrastem je odpověď na antirefluxní terapii. Pacienti s RCHJ odpovídají na terapii PPI jednou denně rapidním ústupem příznaků do jednoho týdne – na rozdíl od pacientů s EER, kde je zapotřebí podání dvakrát denně a zlepšení přichází až po měsíci léčby.⁶ V neposlední řadě pacienti s EER mají větší prevalenci Barrettova jícnu oproti pacientům s RCHJ.⁷ Výsledky studií naznačují, že poškození způsobené EER není následkem působení kyselého prostředí jako u RCHJ, ale také pepsinu a žlučových kyselin. Problematika složení refluxátu byla již zmíněna v kapitole 2.2.1.

Významně ohroženou skupinou pacientů v důsledku patologického refluxu do jícnu je skupina pacientů s terminálním plicním onemocněním, u kterých je zvažována transplantace

plic. I přes prodlužující se dobu přežití v posttransplantační době je stále doba přežití u pacientů po transplantaci plic významně nižší, než u jiných orgánových transplantací. Významnou příčinou rejekce plicního transplantátu je syndrom obliterující bronchiolitidy (BOS). Jsou známy některé důležité rizikové faktory rozvoje BOS, jednak s alloimunitně-dependentním mechanismem (počet a závažnost akutních rejekcí a lidských leukocytárních antigenových neshod), infekce (CMV) a ischemisace byly popsány jakožto alloimunitně nezávislé faktory. V nedávné době však bylo poukázáno rovněž na vysoce pravděpodobnou souvislost rejekcí, respektive rozvoje BOS, s aspiracemi sekundárně při preexistujícím onemocnění jícnu – refluxní chorobě jícnu a poruše motility jícnu. Je velmi obtížné prokázat primární nebo pouze aditivní příčinnou souvislost patologického refluxu do jícnu s rejekcí štěpu, avšak významným prvkem se jeví včasná diagnostika a léčba refluxu v rámci preventivních opatření u všech pacientů před transplantací plic.^{118,119}

Možnosti ověření vztahu patologického refluxu a symptomů v ambulantních podmínkách

Rozvoj nových vyšetřovacích metod (ambulantního monitorování pH a impedance) nám umožnil konstatování, že expozice kyseliny jícnu není jediným faktorem, jež se podílí na vzniku příznaků refluxu.

Příspěvek ambulantního měření pH v diagnostickém repertoáru umožnil nejen kvantifikovat závažnost expozice kyseliny jícnu, ale také posoudit časové souvislosti mezi příznaky a epizodami refluxu žaludečních šťáv. Za účelem popsání tohoto vztahu mezi refluxem a symptomy bylo vyvinuto několik indexů. Předpokládá se, že index SAP – (pravděpodobnost přidružení-asociace příznaku) navržený Weustenem¹²⁰ má drobné nedostatky. Pro výpočet SAP je měření pH za 24 hodin rozděleno do 2min. časových rámců a výskyt refluxu v těchto obdobích je vztahován ke vzniku symptomů v těchto intervalech. Dále je vypočtena pravděpodobnost, že symptomy jsou spojovány s refluxem. SAP je považován za pozitivní při hodnotách > 90 %. Použití indexu SAP ukázalo, že expozice kyseliny jícnu není úzce spjata s počtem příznaků refluxu u pacienta a že kyselá expozice a pozitivní asociace příznaků refluxu jsou do značné míry nezávislé jevy. V případě, že je jícen pacienta vystaven fyziologickému žaludečnímu refluxu kyselin a není současně korelace mezi příznaky a refluxními epizodami (negativní SAP), je tento stav klasifikován jako „funkční pálení žáhy“. Pokud je přítomen „fyziologický“ reflux a obtěžující refluxní symptomy se zdají být v korelaci s tímto refluxem, je tento stav u pacienta označen jako „ke kyselině citlivý jícen“.

Ambulantní monitorování pH a impedance tímto způsobem významně rozšiřuje diagnostické okno a lze lépe posuzovat hraniční stavy mezi organickým onemocněním a funkčními nemocemi.¹²⁰⁻¹²²

2.2.8 Diagnostika

Diagnostické možnosti testování RCHJ zahrnují posouzení symptomů (například anamnézy nebo patientských dotazníků specifických pro RCHJ), odpověď na HCl-supresní léčbu (obecně s inhibítorem protonové pumpy - PPI), vyšetření poškození sliznice jícnu způsobených účinky kyseliny (endoskopií), popis patologického refluxu při dlouhodobém ambulantním monitorování pH nebo impedancí a pH. V klinické praxi je diagnóza RCHJ často založena na prezentaci symptomů spolu s dobrou odpovědí na léčbu PPI. Zatímco test s PPI je rozumný a jednoduchý v příslušné oblasti zdravotnictví (například v primární péči), je důležité mít na paměti některá omezení z hlediska senzitivity a specifity.

Po pečlivé anamnéze typických příznaků RCHJ je v rámci diagnostiky k dispozici velký počet ověřených dotazníků včetně konkrétních příznakových stupnic, posouzení kvality života u RCHJ a kombinovaných nástrojů k posouzení jak příznaků, tak kvality života. Dotazníky mohou být užitečné, ale obecně mají podobnou specifitu a senzitivitu ve srovnání s klinickým vyšetřením gastroenterologem, a proto je jejich role často u klinických studií omezena. Studie s použitím PPI (tzv. terapeutický test) v délce trvání 2-4 týdnů je neinvazivní, jednoduchou a rozumnou volbou pro podporu diagnózy RCHJ. V případě, že pacient má jasnou odezvu na léčbu, lze předpokládat, že je přítomna RCHJ.

Výhradou ke způsobu, kterým je tento „test s PPI“ prováděn, je fakt, že není standardizován. Studie vyhodnocující tento přístup používaly různá dávkování PPI (jednou nebo dvakrát denně), variabilní trvání léčby (1-4 týdny nebo i déle), a různé definice toho, co představuje pozitivní test (například zlepšení o 50 % ve srovnání se 100 % zlepšením). Kromě toho bylo metaanalýzou několika studií, které hodnotily diagnostické schopnosti krátkodobého režimu podávání PPI (1-4 týdny) v porovnání s jinými testy zjištěno, že senzitivita PPI testů byla 78 % a specifita 54 %.² Tímto způsobem může být oddálena exaktní diagnóza například eozinofilní ezofagitidy, Barrettova jícnu event. i karcinomu.

Z našeho pohledu je horní endoskopie v ČR indikována vždy pro svou vysokou dostupnost, zvláště když klinický obraz zahrnuje alarmující příznaky, jako je dysfagie, krvácení nebo hubnutí. Endoskopie je výtěžná pro diagnózu RCHJ, pokud je přítomna erozivní ezofagitida,

ale tato se vyskytuje pouze u přibližně 30 % neléčených pacientů¹²³ a dokonce ještě u menší části pacientů po léčbě PPI. Náhodné biopsie poskytující důkazy o RCHJ u pacientů s normálním endoskopickým vyšetřením se nedoporučují, protože konvenční histologie má pro diagnózu RCHJ nedostatečnou hodnotu.

Přímým měřením gastroezofageálního refluxu sledováním pH (zavedeným katetrem nebo bezdrátově), lze zjistit, zda se do jícnu vrací patologické množství žaludečních šťáv a zda je zjistitelný vztah mezi příznaky a refluxními epizodami. Sledování impedance a pH umožňuje měření jak kyselého, tak i nekyselého refluxu (WAR při pH > 4); tyto skutečnosti mohou být klinicky důležité u pacientů s přetrvávajícími symptomy přes kyselinu-supresivní terapii.

2.2.8.1 RTG diagnostika RCHJ

Diagnóza RCHJ nemůže být v současnosti založena na výsledcích rentgenového vyšetření jícnu. I když baryové dvoukontrastní vyšetření jícnu může odhalit známky ezofagitidy, celková senzitivita pro ezofagitidu je velmi nízká.¹²⁴ Nález refluxu barya ze žaludku do jícnu, s nebo bez provokativních manévrů, může u pacientů s RCHJ chybět; naproti tomu reflux barya lze nalézt pomocí provokačních manévrů u některých zdravých jedinců.^{125,126} RTG vyšetření polykacího aktu baryem může být užitečné, pokud má pacient dysfagie, protože může odhalit strukturní abnormality, jako je striktura nebo prstenec. Nicméně, RCHJ na jeho základě nemůže být diagnostikována.

2.2.8.2 Endoskopie a biopsie jícnu

Horní endoskopie umožňuje přímou vizualizaci stavu sliznice jícnu u pacientů s příznaky RCHJ. Endoskopie může odhalit erozivní ezofagitidu, striktury nebo Barrettův jícen. Nález erozivní ezofagitidy poskytuje přesnou diagnózu RCHJ. Nejpoužívanější systém pro popis závažnosti ezofagitidy je klasifikace Los Angeles, navazující na předchozí klasifikační systém dle Savary-Millera.¹²⁷ Normální endoskopie nicméně nevyklučuje RCHJ a zhruba dvě třetiny pacientů s pálením žáhy a regurgitacemi bude mít negativní endoskopii bez erozí.¹²⁸ Alternativou k běžným endoskopiím jsou ultratenké endoskopy a kapslová endoskopie;¹²⁹ při těchto vyšetřeních je možné se vyhnout sedaci a jsou tedy obecně bezpečnější a účinnější, ale problémem může být tolerance pacientem, stejně tak jako nemožnost získání bioptického materiálu u kapslové endoskopie jícnu.

Histologické nálezy, svědčící pro RCHJ, zahrnují hyperplazii bazálních buněk, zvýšení délky papil a infiltraci neutrofilů a eozinofilů. Diagnostická výtěžnost těchto nálezů je spíše nízká,

protože často chybí u pacientů s RCHJ, přitom mohou být tyto změny přítomny u zdravých kontrol.¹³⁰ Z tohoto důvodu se u pacientů s normální endoskopií nedoporučuje získání náhodné biopsie z distálního jícnu jakožto prostředku k diagnostice RCHJ.¹³¹ Mnohdy však náhodná biopsie z distální a proximální části jícnu může zachytit u pacientů bez jasné diagnózy nález eozinofilní ezofagitidy (EoE).¹³²

2.2.8.3 Jícnová manometrie

Jícnová manometrie je neinvazivní, objektivní, avšak pouze doplňková vyšetřovací metoda v diagnostice RCHJ. Vyšetření často odhalí poruchu peristaltiky u pacientů s RCHJ a někteří, ale rozhodně ne všichni pacienti s RCHJ mohou mít hypotonní dolní jícnový svěrač (LES).¹³³ Tato zjištění však nejsou specifická a diagnózu RCHJ nelze stanovit na základě manometrického nálezu. Manometrii je vhodné provést před 24hodinovým zavedením pH-metrického nebo impedančního katetru pro ambulantní monitorování refluxu. Kromě toho by měla být manometrie jícnu provedena vždy před antirefluxní chirurgií. Manometrie by měla být provedena k vyloučení aperistaltiky u sklerodermie nebo achalázie, protože obě tyto diagnózy představují kontraindikace pro fundoplikaci. Přítomnost snížené peristaltiky (nespecifická dysmotilita jícnu) spolehlivě nepředpovídá postfundoplikační dysfagie.¹³⁴

2.2.8.4 Ambulantní monitorování refluxu

Ambulantní monitorování refluxu do jícnu je nejpřesnějším prostředkem k potvrzení diagnózy RCHJ. Tento test kvantifikuje reflux měřením expozičního času kyseliny v jícnu nebo počtu refluxních epizod, což umožní zkoumání časové souvislosti mezi refluxními epizodami a vykazovanými příznaky.

Pro kvantifikaci expozice distálního jícnu patologickému obsahu jsou dostupné následující metody: Konvenční 24hodinová pH-metrie jícnu transnazálním katetrem, bezdrátová 24hodinová pH-metrie jícnu a nejnověji kombinace 24hodinové pH-metrie a multikanálové impedance jícnu. Prozatím neexistuje žádný mezioborový konsenzus o tzv. „optimální“ technice monitoringu, protože neexistují randomizované studie. Z literatury jsou dostupná zjištění, že čím delší – prolongovanější – je doba měření intraezofageálního pH, tím je záchyt patologické expozice refluxátu vyšší.¹³⁵

2.2.8.5 Ambulantní 24hodinová pH-metrie

Prvním, kdo publikoval studii o prolongovaném měření intraezofageálního pH u RCHJ, byl v roce 1969 Spencer, ale normativy pro tuto metodu byly stanoveny až v roce 1970 Johnsem

a DeMeesterem.¹³⁶ Konvenční ambulantní monitorování pH se provádí pomocí transnazálně zavedeného katetru, který zaznamenává pH jícnu v průběhu 24 hodin, s pH elektrodou umístěnou 5 cm nad proximální okraj dolního jícnového svěrače. Refluxní epizoda je definována poklesem pH na hodnotu nižší než 4,0. Z měření je možno odvozovat množství dat. Kromě pH jícnu i procento doby s pH < 4 (svislé, vleže, a celkový čas), počet refluxních epizod, počet refluxních epizod delších než 5 min. a nejdelší refluxní epizodu. Další hodnoty a indexy budou diskutovány v dalších částech práce. Není pochyb, že 24hodinová pH-metrie je stále významnou metodou pro průkaz patologického pH v jícnu, a to hlavně u pacientů, kteří nemají endoskopické známky zánětu jícnu, ale trpí tzv. neerozivní refluxní nemocí jícnu (angl. NERD). Tato skupina pacientů tvoří až 50 % všech endoskopovaných. Konvenčně prováděné 24hodinové měření pH v jícnu má ovšem stále určité limitace. První je senzitivita vyšetření. Bylo zjištěno, že až 23 % vyšetřených pacientů s endoskopicky prokázanou ezofagitidou mělo dobu expozice kyselému prostředí v distální části jícnu (EAE) v normálních hodnotách. Problém je jistě multifaktoriální a může zahrnovat například změnu pacientova chování, stravovacích stereotypů, mezidenní variabilitu pH profilu, technické problémy pH-katetru a v neposlední řadě i výskyt refluxu nad konvenčně uznávanou patologickou hladinu pH pro jícen – pH 4. Nelze rovněž přehlédnout významný nárůst pacientů, kteří přicházejí k vyšetření již po léčbě PPI nebo je jejich vysazení nedostatečně dlouhé. V takových případech lze očekávat výsledky z 24hodinové pH-metrie zcela fyziologické a řadu pacientů je možno takto podhodnotit.^{136,137}

2.2.8.6 Metoda Bravo

Metoda **BRAVO** (Medtronic, Inc.) – bezdrátová kapsle – přináší některé výhody: 1. lepší tolerabilitu vyšetření, 2. možnost až tří denního záznamu intraezofageálního pH. Nevýhodou nové metody je poměrně vyšší cena vyšetření a dále fakt, že stále neřeší přítomnost slabě kyselého a zásaditého refluxu.¹³⁶

Pro detekci přítomnosti žluče v jícnu byla vyvinuta metoda spektrofotometrického snímání bilirubinu – **Bilitec 2000** (Medtronic, Inc.). 24hodinové snímání vedlo k většímu porozumění patofyziologii refluxní choroby jícnu, když jasně prokázalo vyšší výskyt duodeno–gastroezofageálního refluxu (DGER) u pacientů s erozivní ezofagitidou a Barrettovým jícnem.¹³⁷ Bilirubin přítomný ve žluči má specifickou charakteristiku při 450 nm. Validace měření in vitro potvrdila dobrou korelaci koncentrace celkového bilirubinu v aspirátu žluče

se spektrofotometricky stanoveným bilirubinem pomocí přístroje Bilitec.^{136,138} V současnosti je však přístroj využíván pouze několika pracovišti v Evropě, spíše pro výzkumné účely.

Z výše uvedeného výčtu metod k měření intraezofageálního pH vyplývá, že i když jsme schopni endoskopicky vyloučit erozivní typ refluxní choroby jícnu pomocí 24hodinové pH-metrie a event. odhalit skupinu pacientů z tzv. podskupiny NERD, stále nejsme schopni se dostatečně přesně vyjádřit k další dosti rozsáhlé skupině našich pacientů. Tato skupina pacientů by se dala charakterizovat dle Portské klasifikace jako skupina se suspektním patologickým refluxem slabě kyselým (pH mezi 4-7) nebo alkalickým (pH nad 7). V případě, že nedisponujeme přístrojem Bilitec, je v současnosti k dispozici metodika **multikanálového monitorování impedance jícnu a pH metrie (MII-pH)**. Mezi prioritní indikace této metody řadíme:

1. pacienty s klasickou refluxní symptomatologií, negativním průkazem makroskopické ezofagitidy, negativním nálezem na 24hodinové pH-metrii jícnu,
2. pacienty s extraezofageální symptomatologií (kašel, asthma), kteří již byli v minulosti vyšetřováni (endoskopie, pH-metrie) s negativními nálezy nebo již prokázaným patologickým nálezem vyšší expoziční doby pro pH pod 4 v distálním jícnu ke stanovení proximálního šíření patologického refluxu,
3. pacienty předléčené PPI nebo na léčbě PPI, v případě, že je podezření ze selhávání HCl-supresivní terapie,
4. pediatrické pacienty, u nichž je často dieta alkalická, pufrující a tudíž maskující patologický kyselý reflux,
5. pacienty před laparoskopickou fundoplikací v případě, kdy si operatér není 100% jist, zda u pacienta nepřevažuje spíše funkční jícnový problém, například sklon k extrémní aerofagii.

Tento stav by pro pooperační období znamenal značný dyskomfort pro pacienta a v neposlední řadě i možnou nutnost dalšího řešení pro chirurga. Do nedávné doby jsme nemohli podat tak objektivní obraz o pacientovu vzoru polykání a typu refluxu žádnou jinou vyšetřovací metodou. V neposlední řadě je možno spatřovat benefit impedance i pro tzv. funkční nemoci jícnu.¹³⁹ Sledování impedance-pH má určitá omezení. Je to metoda s použitím katetru, který, stejně jako konvenční testování pH, může vést k nepohodlí pacienta a změnám

v chování při testování. Rovněž interpretace záznamu impedance-pH zabere více času v porovnání s pH-metrií.

2.2.9 Terapie

Obecně lze dělit terapii RCHJ na konzervativní a chirurgickou. Mezi konzervativní postupy řadíme terapii medikamentózní a režimová opatření. Chirurgickou částí řešení RCHJ je antirefluxní operace. Mimo tyto dvě základní skupiny se v současnosti dostávají do popředí některé alternativní endoskopické metody.

2.2.9.1 Konzervativní léčba

Úprava životního stylu

Existuje mnoho doporučení týkajících se terapie RCHJ změnou životního stylu. Obecně platí, že tyto lze rozdělit do tří kategorií:

- vyhnout se potravinám, které mohou vést k refluxu – pravděpodobně uvolněním dolního jícnového svěrače (káva, alkohol, čokoláda, mastné potraviny)
- vyhnout se kyselým potravinám, které mohou vyvolat pálení žáhy přímým dráždivým účinkem na sliznici jícnu (citrusy, sycené nápoje, kořeněná jídla)
- přijmout způsob chování, které snižuje jícnovou expozici kyselině snížením výskytu refluxu nebo posilovat proces clearance kyseliny (hubnutí, odvykání kouření, zvýšení hlavové části lůžka a neuléhání dříve než 2-3 hodiny po jídle).

Důkazy na podporu těchto doporučení jsou obecně slabé, avšak individuální empirie s jednotlivými doporučeními, která reflektují jednotlivé případy, se zdá relevantní a účinná.¹⁴⁰

Medikamentózní léčba

Patogeneze příznaků RCHJ a refluxní ezofagitidy sdílejí některé společné prvky, ale také několik nezávislých faktorů. Řada pacientů se symptomy pyrózy nemá při endoskopickém vyšetření zjistitelnou ezofagitidu a tento fakt je ještě více patrný u skupiny pacientů s atypickými mimojícnovými symptomy. Zaměření na jednotlivé prvky v patofyziologii RCHJ je základem léčby RCHJ. V obecném pohledu je nutné dělit léčbu na akutní a chronickou, dlouhodobou. Předem je důležité vzít jako fakt, že v současnosti žádná medikamentózní terapie není kauzální. Kauzální léčbou by bylo dosažení snížení počtu

přechodných relaxací dolního jícnového svěrače (TLESR) a obnovení účinné anti-refluxní bariéry. Nepochybně významnou složkou léčení obtíží by mělo být i ovlivnění viscerální senzitivity. Ideální udržovací léčba by měla být na nejnižší dávce, nutné pro úlevu od symptomů. Bez ohledu na lékařská poučení a doporučené postupy většina pacientů medikuje léčbu on-demand nebo intermitentně tak, jak vyžaduje kontrola vlastní symptomatologie. Nejefektivnějším konzervativním léčebným způsobem pacientů s RCHJ je podávání PPI. Na základě údajů ze šesti randomizovaných kontrolovaných studií byl terapeutický efekt zlepšení léčbou PPI > 50 % v porovnání s placebem a zlepšení bylo dosaženo v 56-85 % RCHJ- pozitivních pacientů a pouze u 0-17 % pacientů RCHJ-negativních.^{141,142} Kontroverzním tématem v oblasti managementu onemocnění zůstává atypická nebo extraezofageální manifestace RCHJ. Alternativní strategií léčby RCHJ je inhibice refluxu. U vztahu chronického kašle s refluxem je zvláště zajímavý výsledek nedávné Cochrane recenze zkoumající účinnost léčby. Bylo zde identifikováno devět studií s dospělými pacienty, srovnávající PPI s placebem se zahrnutou metaanalýzou. Nebyl pozorován žádný významný rozdíl v účinku mezi PPI a placebem v celkovém řešení kašle (OR 0,46, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,19-1,15). Pacienti na PPI vykazovali mírné, ale významné zlepšení kašle v použitém skóre po 2-3 měsících léčby PPI (v případě spojených dat mezi studii).¹⁴³

Paradoxně, i když je sekrece žaludeční kyseliny u pacientů s RCHJ obvykle normální, je letalita žaludeční šťávy pro epitelové buňky jícnu klíčovou událostí v patogenezi ezofagitidy a, v menší míře, ve výskytu symptomů. V důsledku toho je léčebný postup zaměřen dominantně na inhibici sekrece kyseliny. Suprese HCl však kauzálně neléčí refluxní chorobu. Léky tlumící sekreci HCl napomáhají léčbě RCHJ spíše nepřímým způsobem. Z toho vyplývá, že účinnost nejužívanější skupiny léků – inhibitorů protonové pumpy (PPI) – se značně liší s projevy onemocnění, v závislosti na míře, do jaké jsou tyto projevy způsobeny kyselinou. Racionální použití látek, které tlumí sekreci HCl v žaludku, vyplývá ze znalosti fyziologických regulací. Sekrece HCl intragastricky je závislá na a) působení acetylcholinu (ACH) v důsledku neuronální stimulace n.vagus, b) endokrinní stimulaci gastrinem uvolněným z G-buněk antra žaludku a parakrinní stimulaci histaminem, který se uvolňuje ze žírných buněk. Podstatná část účinku a) i b) je zprostředkována uvolněným histaminem. V parietálních buňkách žaludeční sliznice histamin stimuluje H₂-histaminové receptory, které jsou pozitivně spojeny s adenylátcyklázou (zvyšuje se tvorba cAMP). Prostaglandiny naopak aktivitu tohoto enzymu inhibují. Vlastní sekrece vodíkových iontů je zprostředkována protonovou pumpou-H-K-ATPázou, která secernuje do žaludečního lumen kationty vodíku a

do buňky čerpá draselné ionty. Dalšími stimuly pro aktivaci protonové pumpy jsou gastrin a ACH, které stimulují pumpu prostřednictvím Ca^{+} . Sekrece H^{+} na luminální straně umožňuje nahromadění žaludeční HCl v koncentraci až 0,1 N. V lumen žaludku je pak běžným pH hodnota mezi 1 a 2. Povrchové epitelové buňky secernují hlen a bikarbonát, které oba mají protektivní efekt na žaludeční sliznici. Podnětem pro jejich zvýšenou sekreci jsou prostaglandiny a také ACH.¹⁴⁰

Z dostupných léků, které potlačují produkci HCl , se využívají 1) anticholinergika (M1 parasympatolytika), 2) H_2 blokátory a 3) inhibitory protonové pumpy (PPI).

1) Anticholinergika-selektivní parasympatolytika

Snížení sekrece HCl lze dosáhnout i selektivním antagonismem M1 receptorů, vedoucím k potlačení uvolnění acetylcholinu a tím i sekundárně histaminu z parakrinních buněk. Používanou látkou z této skupiny byl pirenzepin (Gastrozem, Gastrozepin). Pro léčbu acidopeptických onemocnění se v současnosti již neužívá.

2) H_2 blokátory – H_2 antihistaminika

H_2 blokátory jsou látky, které antagonizují účinek histaminu na H_2 receptorech, což vede k poklesu tvorby HCl stimulované histaminem nebo jinými podněty (acetylcholinem, gastrinem aj.). Stupeň inhibice odpovídá plazmatické koncentraci léku. Nežádoucí účinky nejsou časté a patří mezi ně cefalea, nauzea, exantem, pruritus, myalgie, ztráta libida, impotence, gynekomastie (inhibice androgenních receptorů a zvýšená sekrece prolaktinu), poruchy krevetvorby a jaterní funkce. Antihistaminika se po perorálním podání dobře absorbují a maximum koncentrace dosahují za 1-2 hodiny po podání, biologická dostupnost je udávána v 50 %. Jsou metabolizována játry a mají vztah k cytochromu P-450. H_2 blokátory mají po 72 hodinách tendenci k tvorbě tolerance, která vede ke zdvojnásobení dávky H_2 blokátoru, aby byla udržena intragastrická hladina alespoň $pH > 4$ u pacientů s předchozím užíváním. Skupina H_2 blokátorů je stále na trhu, ačkoli je jejich efekt nesrovnatelně nižší oproti progresivně se rozvíjející skupině PPI. V současnosti nejsou H_2 blokátory doporučovány pro akutní léčbu refluxní choroby jícnu, rovněž se prokázala výrazně nižší účinnost v udržení remise onemocnění.

3) Inhibitory protonové pumpy – PPI

PPI jsou nejúčinnější antisekretoricky působící látky. Potlačují sekreci HCl bez ohledu na typ původního stimulačního podnětu, protože jde o inhibici cílového sekrečního mechanismu v parietálních buňkách žaludku, sekrece pepsinu není ovlivněna, pouze druhotně je snížena jeho aktivita vlivem alkalického pH. Látky typu omeprazolu, jako prvního účinného léku této kategorie, jsou prolátky, které jsou krevní cestou přenášeny k buňkám žaludeční sliznice. Vylučují se parietálními buňkami do lumen v bezprostřední blízkosti H-K-ATPázy. Vlivem secernovaných H⁺ se prolátky mění na reaktivní metabolity, které reagují s SH skupinami protonové pumpy. Ta je tak ireverzibilně blokována a její funkce se obnoví až po syntéze nového enzymu. Blokáda transportu H⁺ do lumen žaludku trvá po jedné dávce asi 24 hodin a plně vymizí za 4-5 dnů. Nejvyšší účinek mají PPI v okamžiku, kdy je parietální buňka maximálně stimulována. K tomuto stavu většinou v žaludku dochází po jídle po delším lačnění (snídaně po nočním lačnění). Z tohoto důvodu by se měly PPI podávat v ranních hodinách před jídlem. Absorpce po p.o. podání je rychlá, biologická dostupnost je asi 70 %, vazba na proteiny je silná – 95 %. Rozklad látky v játrech probíhá s poločasem 30-90 min. Metabolity jsou vylučovány ledvinami a částečně žlučí, u lansoprazolu převážně žlučí. Biologická dostupnost je zvýšena u pacientů vyššího věku a u nemocných s poškozenými jaterními funkcemi, ale prakticky se nemění při renální insuficienci. V současné době jsou na trhu PPI k dispozici tyto druhy: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol a esomeprazol. Studie, které srovnávaly omeprazol, lansoprazol a pantoprazol, dospěly k závěrům, že tyto přípravky jsou téměř shodné ve farmakokinetice, způsobu účinku, účinnosti, tolerabilitě a bezpečnosti podávání. Rozdílnost jednotlivých typů PPI je ve většině publikovaných studií spatřována převážně v rychlosti nástupu účinku a nikoliv například v procentu vyléčených pacientů nebo procentu pacientů v dlouhodobé remisi. Novější typ PPI esomeprazol je prvním isomerem omeprazolu a svojí jedinečnou strukturou vykazuje dle provedených studií asi o 13 % vyšší účinnost ve srovnání s omeprazolem. Vývoj skupiny inhibitorů protonové pumpy se dále zaměřuje nejen k novým molekulám, ale rovněž k možnosti nových lékových forem, aby bylo možno rozšířit indikační skupiny těchto léků například pro pacienty se sníženou schopností polykání – vývoj orálních suspenzí, granulátů a pod.¹⁴⁰

PPI obecně vykazují nízké procento výskytu vedlejších nežádoucích účinků. Nejčastějším příznakem je cefalea, průjemy, infekce HCD, flatulence, nauzea a vomitus. Jejich výskyt se však signifikantně neliší od skupiny H₂ blokátorů a placebo. Mezi možné vedlejší účinky je

možno zařadit i popisované snížení hladiny vitamínu B12, které bývá příležitostně popisováno u dlouhodobé léčby pacientů s Zollinger-Ellisonovým syndromem. Tomuto faktu předcházíme monitoringem hladiny B12 a jednoduchou suplementací.

Lékové interakce takto rozšířené lékové skupiny jsou známé – např. u omeprazolu je známá léková interakce mezi bizmutem a claritromycinem, kdy se zvyšuje absorpce a vrcholová koncentrace. Dále může prodlužovat eliminaci diazepamem, warfarinu a fenytoinu. U pacientů na teofylinech nebo propranololu nebyly interakce zaznamenány. Lansoprazol, rabeprazol a pantoprazol nemají signifikantní interakce s warfarinem, teofyliny a diazepamem. Všeobecný efekt PPI, tedy zvýšení pH intragastricky, však může nepřímo ovlivnit vstřebávání některých léků, např. ketokonazolu, ampicilinu a Fe-preparátů. Biologická dostupnost lansoprazolu je významně redukována, pokud je podáván s jídlem, zatímco ostatní PPI – omeprazol a rabeprazol – tuto skutečnost nevykazují. Je však doporučováno jejich podávání nalačno.¹⁴⁰

Snížení počtu TLESR

TLESR jsou dominantním mechanismem refluxu u většiny pacientů s RCHJ. V důsledku toho je farmakologická inhibice TLESR atraktivním terapeutickým cílem pro RCHJ a koncepčně může být v léčbě regurgitace účinnější než PPI. Baklofen, agonista GABA_B, inhibuje vagovou dráhu pro TLESR jak centrálně tak i periferně.¹⁴⁴ Vzhledem k tomu, že lék prochází přes hematoencefalickou bariéru mozku, vykazuje neurologické nežádoucí účinky (ospalost, závratě), které omezují jeho použití pro RCHJ v klinické praxi. Z tohoto důvodu se vyvíjejí noví agonisté GABA_B ve snaze omezit tyto nežádoucí účinky. Experimentálně arbaclofen placarbil, pro-drug farmakologicky aktivní R-izomer baclofenu, snižuje počet postprandiálních refluxních epizod.¹⁴⁵ Podobně lesogaberan, nový agonista GABA_B, prokázal snížení postprandiálních TLESR.¹⁴⁶

Zvýšení clearance kyseliny

Pacienti se symptomy RCHJ vykazují zhoršený efekt očištění (clearance) objemu kyseliny z jícnu.¹⁴⁷ Může to být důsledkem jak menší peristaltické funkce, tak účinky například hiátové kýly. Snížením doby kontaktu refluxátu se sliznicí můžeme dosáhnout i poklesu symptomatologie. Metody nebo postupy, které by mohly mít příznivý vliv, zahrnují elevaci hlavové části lůžka a vyhýbání se časnému ulehnutí po najezení. Režimová opatření se doporučují v kombinaci s prokinetiky nebo protektivy sliznice jícnu. Prozatím však nedosahují účinnosti srovnatelné s PPI.

Prokinetika

V ideálním případě by měla prokinetika zvýšit jícnovou clearanci zvýšením peristaltiky. Bohužel žádné takové léky nejsou v současné době k dispozici. Alternativním přístupem je podpora vyprazdňování žaludku, která může mít sekundární efekt na snížení výskytu TLESR. Z dostupných prokinetik je k dispozici metoclopramid, který může zlepšit žaludeční vyprazdňování.¹⁴⁸ Nicméně nejsou k dispozici žádné kvalitní údaje, které podporují používání metoclopramidu buď v monoterapii nebo v podpůrné léčbě u jícnové nebo při podezření na mimojícnovou symptomatologii RCHJ. Vzhledem k profilu toxicity léku je aktuální doporučení proti použití metoclopramidu v RCHJ, protože případná rizika převyšují potenciální přínosy.¹⁴⁹ Jediným relativně vhodným preparátem na českém trhu je itoprid, jehož účinnost na léčbu refluxní choroby jícnu nebyla ověřena žádnou validní studií, má však, ve srovnání s metoclopramidem, relativně nízké procento centrálních nežádoucích účinků.

Slizniční ochrana

Snížená propustnost sliznice jícnu pro lumenální obsah může snížit toxické účinky refluxátu na sliznici jícnu. Rebapimid by mohl zvyšovat žaludeční epiteliální bariéru.¹⁵⁰ V souladu s touto hypotézou byla kombinace rebamipidu a lansoprazolu 15 mg pro udržení dlouhodobého zmírnění příznaků u pacientů s ezofagitidou LA klasifikace stupně A a B účinnější než samotný lansoprazol 15 mg.¹⁵¹

Další eventualitou slizniční ochrany je stimulovaná sekrece slizničních ochranných faktorů. Hydrogenuhlčitan, mucin, epidermální růstový faktor (EGF), transformační růstový faktor alfa (TGF-alfa) a prostaglandin E2 jsou přítomny ve slinách a jícnovém sekretu. Z látek, které zvyšují objem slinné a jícnové sekrece, byl sledován tegaserod, agonista receptoru serotonin 5-hydroxytryptaminu 4. V randomizované studii zahrnující 88 pacientů s chronickou zácpou a RCHJ nebo dyspepsií indukovala kombinace tegaserodu a esomeprazolu kompletní úlevu od pálení žáhy u 85 % pacientů oproti 40 % u samotného esomeprazolu a 47 % u samotného tegaserodu.¹⁵² Lék je v ČR pouze na mimořádný dovoz a hlavní indikační skupinou je obštipace.

Viscerální hypersenzitivita a tzv. alternativní způsoby léčby

U některých pacientů s erozivní ezofagitidou a zejména u neerozivní refluxní choroby jícnu je zvýšena citlivost na podněty. To může být demonstrováno roztažením balónku v jícnu nebo perfuzí kyselinou (Bernsteinův test). Hypersenzitivní pacienti mají snížený práh pro vnímání

těchto podnětů a snížený práh pro zažívání bolesti ve srovnání se zdravými dobrovolníky.¹⁵² Stejná pozorování byla provedena u pacientů s funkční bolestí na hrudi.¹⁵² Určitou pomocí mohou být antidepressiva, která mohou zvyšovat práh pro vnímání a dyskomfort z oblasti jícnu. Nutno však zvážit, zda řada vedlejších nežádoucích účinků spíše nemůže zhoršit průběh RCHJ – například efekt na zpomalení žaludeční evakuace a celý tranzit tráveniny pacientem. Pomocným terapeutickým přístupem je hypnoterapie, která snižuje psychickou tíseň a byla navržena jako alternativní terapie, zvláště u pacientů s atypickými příznaky RCHJ. V randomizované studii zahrnující 28 pacientů s nekardiální bolestí na hrudi byla navozena globální úleva od bolesti u pacientů léčených hypnoterapií častěji, než tomu bylo u kontrolního souboru (80 % oproti 23 %, $p = 0,008$). Stejně tak se hypnoterapie zdála být prospěšným způsobem léčby v případě pacientů s pocitem globu. Další možnou alternativní metodou léčby například u pacientů, u kterých selhala léčba PPI, je akupunktura. Na výsledky hodnotící efekt těchto postupů je třeba vyčkat.

2.2.9.2 Chirurgie a endoskopická léčba, chirurgická fundoplikace

V kontrolovaných studiích je antirefluxní chirurgie při kontrole pálení žáhy a kyselé regurgitace stejně účinná jako léčba PPI. Mezi obecné indikace chirurgické léčby řadíme selhání konzervativní terapie, těžké komplikace refluxní choroby jícnu včetně rekurentních respiračních infekcí. Zvláště vhodné je zvážit provedení fundoplikace u pacientů s přetrvávající regurgitací. Indikaci antirefluxní operace ovlivní:

1. funkční stav jícnu (propulsivní síla, atd),
2. délka jícnu,
3. přítomnost hypersekrece,
4. zpomalené žaludeční vyprazdňování,
5. obecné operační riziko (věk, přidružená onemocnění).

Randomizovaná studie **LOTUS** srovnávající laparoskopickou antirefluxní chirurgii s léčbou esomeprazolem u pacientů s chronickou RCHJ prokázala dobrý efekt chirurgické léčby. Během prvních 3 let sledování byly jak laparoskopická fundoplikace tak terapie PPI podobně účinné v dosažení úplné remise symptomů.¹⁵³ Odhadované počty remisí po 5 letech byly vyšší u esomeprazolu než ve skupině laparoskopické fundoplikace (92 % versus 85 %, $p = 0,048$).¹⁵⁴ Z dalších specifických příznaků byla sledována regurgitace, která byla signifikantně horší ve skupině konzervativní terapie než v operační skupině (13 % oproti 2 %, $p = 0,008$).

$p < 0,001$) Dysfagie, nadýmání a flatulence byly významně častější ve skupině fundoplikace než ve skupině léčené PPI.¹⁵⁴ V důsledku toho by potenciální přínos antirefluxní operace měl být zvážen s ohledem na možný nepříznivý výskyt nových příznaků navazujících na operaci, zvláště dysfagii, nadýmání, neschopnosti říhnutí a pooperačních střevních příznaků (nadýmání, plynatost, průjem, bolesti břicha). Dalším důležitým požadavkem na antirefluxní operaci je přítomnost těžší dysmotility jícnu. K antirefluxní operaci je potřeba přistupovat uvážlivě, po dokonalém vyšetření.^{155,156} Vhodný je multioborový přístup a komunikace gastroenterologa s chirurgem, respektive s chirurgickým centrem s vyšším počtem provedených operací.

2.2.9.3 Nové způsoby antirefluxní terapie

V současné době existují dvě terapeutické metody, obě určené k obnově kompetentnosti v oblasti ezofagogastrické junkce, které stále procházejí hodnoceními v klinických studiích nebo schvalovacích procesech: transorální bezincizní fundoplikace (TIF) s přístrojem EsophyX® a zařízení LINX® augmentace – posílení svěrače.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ V jejich prospěch hovoří, že jsou navrženy tak, aby byly reverzibilní. Předpokládá se, že budou způsobovat méně nežádoucích účinků nežli laparoskopická fundoplikace. Potenciálně představují přechodnou terapii mezi stávajícími medikamentózními postupy a chirurgickými přístupy v řešení RCHJ.

3 Cíl práce

Využití 24hodinové multikanálové impedance a pH-metrie jícnu pro diagnostiku pacientů s refluxní chorobou jícnu (RCHJ).

Pracovní subhypotézy:

1. Rozdíl v charakteru patologického refluxu mezi skupinami pacientů s klasickou RCHJ, a tzv. EER
2. Vliv samotného zavedení sondy k 24hodinovému sledování impedance a pH-metrie na spánek pacientů. Tolerance sondy resp. compliance k vyšetření.

4 Metodika (výběr pacientů, metodika statistického hodnocení, metodika vyšetření)

Práce souhrnně hodnotí provedená vyšetření ambulantní 24hodinovou multikanálovou jícnovou impedancí a pH-metrií (MII-pH).

Z celkového počtu 1200 vyšetření MII-pH, která byla prováděna ve funkční laboratoři IGEK v letech 2012–2018, bylo do práce zahrnuto 330 pacientů. Z nich 130 pacientů s endoskopicky prokázanou RCHJ v rámci již plánovaného antirefluxního zákroku na jícnu pro RCHJ (skupina RCHJ), dále 100 pacientů, kteří byli referováni na naše pracoviště z ORL ambulancí s laryngeální symptomatologií nebo chrapotem (skupina ORL) a třetí skupinu 100 pacientů tvořili pacienti z plicních a alergologických ambulancí pro podezření na extraezofageální reflux (skupina plicní).

Skupina pacientů s RCHJ měla provedenu horní endoskopii. U všech pacientů skupiny 1-3 bylo před zavedením pH–impedanční sondy provedeno také vyšetření motility jícnu metodou HRM z důvodu objektivizace vzdálenosti horní hranice LES od nosu a vyloučení závažné dysmotility jícnu. Po vyšetření motility jícnu byla zavedena sonda pro 24hodinovou ambulantní multikanálovou impedanci a pH–metrii jícnu (MII-pH). Současně byl všem vyšetřeným pacientům podán dotazník, týkající se subjektivního hodnocení kvality spánku se zavedenou sondou. Po 24hodinovém záznamu impedance a pH jícnu byl záznam nejdříve vizuálně zkontrolován, doplněna data z deníku pacienta a poté provedena automatická analýza dat. Pacienti byli na základě získaných výsledků informováni o dalším terapeutickém postupu a režimových opatřeních.

4.1 Metodika statistického hodnocení výsledků MII–pH

V rámci analýzy byly srovnávány parametry pH-metrie a impedance jícnu mezi třemi skupinami pacientů, které tvořili pacienti s typickým gastroezofageálním refluxem (RCHJ), pacienti s otorhinolaryngologickým onemocněním (ORL) a pacienti s plicním onemocněním.

Nekyselý reflux byl kategorizován do podoby binární proměnné a spolu s pohlavím pacienta byl sumarizován pomocí absolutních a relativních četností. Kategoriální proměnné byly mezi skupinami srovnávány pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu.

Pro sumarizaci věku a proměnných týkajících se pH-metrie a impedance jícnu byl použit průměr, směrodatná odchylka (SD), medián, minimum a maximum (min-max). Normalita dat

byla zamítnuta pro většinu srovnávaných parametrů mezi skupinami, a tudíž byly rozdíly v hodnotách pH-metrie a impedance hodnoceny na základě neparametrického Kruskalova-Wallisova testu. Pro bližší porovnání jednotlivých skupin mezi sebou byl použit neparametrický Mannův-Whitneyho test. Výsledky byly vizualizovány pomocí krabicových grafů (tzv. boxploty) a sloupcového grafu.

V tabulkách a grafech jsou tučně vyznačeny p-hodnoty, které jsou statisticky významné na hladině významnosti 5 %.

4.2 Metodika statistického hodnocení výsledků manometrie jícnu (HRM)

V rámci analýzy byly srovnávány parametry manometrie jícnu (HRM) mezi třemi skupinami pacientů, kterými byli pacienti s typickým gastroezofageálním refluxem (RCHJ), pacienti s otorhinolaryngologickým onemocněním (ORL) a pacienti s plicním onemocněním.

Pro sumarizaci proměnných byl použit průměr, směrodatná odchylka (SD), medián, minimum a maximum (min-max).

Normalita pro sledované parametry v jednotlivých skupinách byla ověřována graficky, pomocí Shapirova-Wilkova testu a Kolmogorovova-Smirnovova testu. Homogenita rozptylu jednotlivých parametrů mezi skupinami byla testována Levenovým testem. Na základě potvrzení normality a homogenity dat byla pro srovnání parametrů mezi skupinami použita analýza rozptylu (ANOVA) a pro mnohonásobné porovnání Tukeyova metoda.

V tabulce a grafu jsou tučně vyznačeny p-hodnoty, které jsou statisticky významné na hladině významnosti 5 %.

4.3 Metodika statistického hodnocení výsledků dotazníkového šetření

Při statistickém vyhodnocení průzkumového dotazníku sledovaných spojitých charakteristik pacienta (věku, výšky, hmotnosti a BMI) a odhadu doby spánku byla použita základní popisná statistika, tedy průměr, směrodatná odchylka (SD), medián, minimum a maximum. Ostatní odpovědi z dotazníku byly sumarizovány pomocí absolutních a relativních četností a graficky znázorněny pomocí pruhových nebo sloupcových grafů. Rozdíl v délce usínání před a po zavedení endoskopické sondy byl hodnocen pomocí párového Wilcoxonova testu. Rozdíly v kvalitě spánku, v době usínání, ve frekvenci nočního buzení a v době usínání po vzbuzení před a po zavedení sondy byly hodnoceny pomocí zobecněného McNemarova testu (tzv. McNemar-Bowker test). Vliv vybraných vnějších, vnitřních a demografických faktorů na rozdíl v době usínání před a po zavedení endoskopické sondy byl hodnocen pomocí

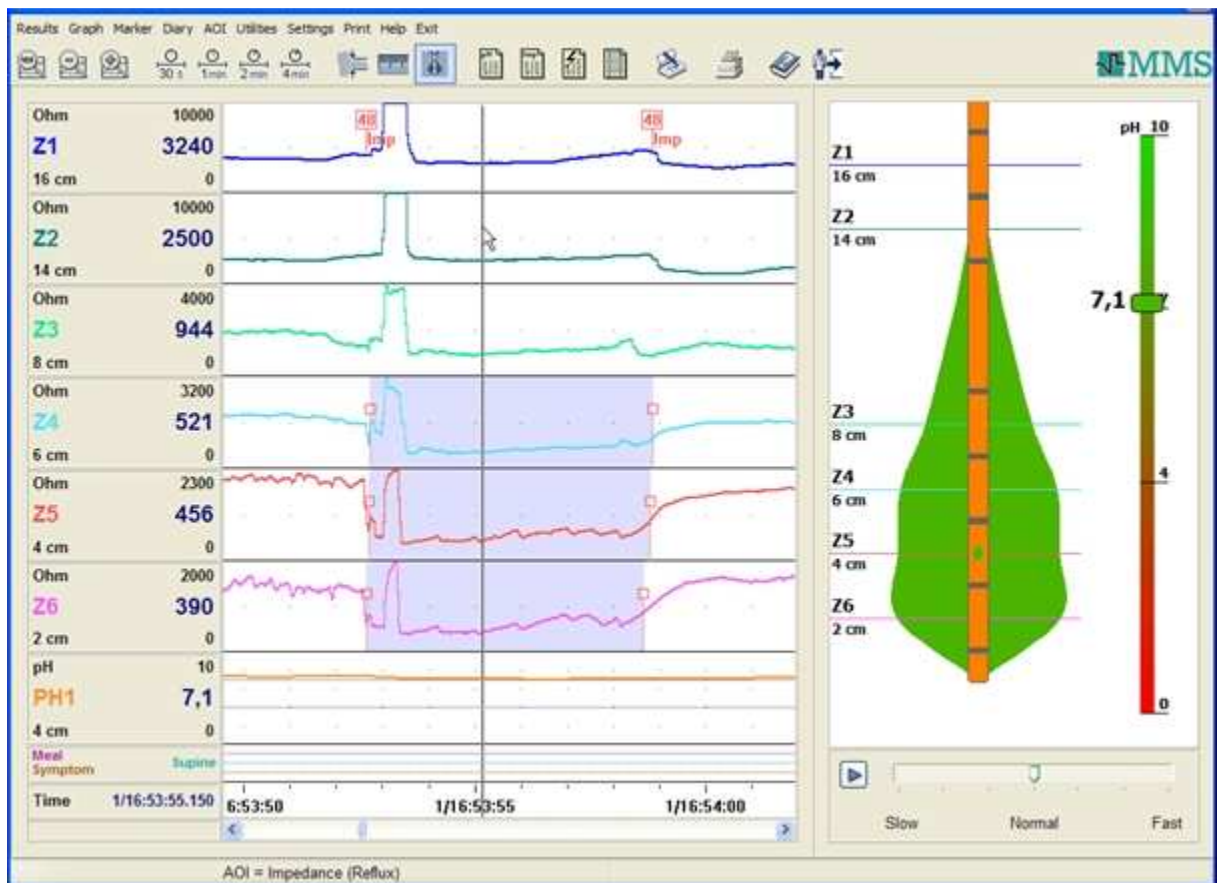
Mannova-Whitneyho testu (v případě 2 kategorií u vybraného faktoru) nebo Kruskalova-Wallisova testu (v případě 3 a více kategorií u vybraného faktoru). U hodnocení kvality spánku, doby usínání, frekvence nočního buzení a doby usínání po vzbuzení byli pacienti podle změny před a po zavedení sondy rozdělení vždy do 3 kategorií: (1) pacienti, u kterých po zavedení sondy nedošlo ke změně, (2) pacienti, u kterých došlo po zavedení sondy ke zhoršení, (3) pacienti, u kterých došlo po zavedení sondy ke zlepšení. Vliv vybraných faktorů na tyto změny byl pak hodnocen pomocí Fisherova exaktního testu.

4.4 Vlastní metody práce

4.4.1 MII-pH – Multikanálová impedance a pH-metrie jícnu

V roce 1991 Silny a kol. jako první publikovali tuto novou metodiku pro detekci pohybu sousta jícnem.¹⁶¹

Impedance z fyzikálního pohledu popisuje zdánlivý odpor a fázový posuv napětí proti proudu při průchodu harmonického střídavého elektrického proudu dané frekvence. V případě, že pár izolovaných elektrod umístíme do jícnu a připojíme je na slabý proud, uzavře se elektrický okruh přes ionty jícnové mukosy a lumen obepínající stěny jícnu. V praxi to znamená, že vodivost v prázdném lumen jícnu je relativně stabilní, elektrický okruh registruje hodnoty 2-4 000 ohmů. Pokud do takového prostředí přijde bolus vzduchu nebo tekutiny, mezi elektrodami se rapidně zlepšší vodivost díky zvyšujícímu se přílivu iontů (tekutina) a impedance klesá, nebo naopak v případě přichozícího vzduchu impedance rapidně vzroste.¹⁶² Pokud bolus opustí měřenou oblast, dochází k restituční fázi a nastolení výchozích hodnot impedance vnitřního prostředí jícnu. Pokud je na katetru uloženo více impedančních senzorů, je možno sledovat i pro- či retrográdní pohyb v jícnu. Polykání je zaznamenáno změnou impedance ve směru prográdním, epizody refluxu jsou vyjádřeny změnou impedance směrem retrográdním.



Obrázek 1. MII-pH – záznam refluxní epizody dle pH klasifikace nekyselého a smíšeného typu

Z1-Z6: kanály pro snímání impedance, pH 1: kanál pH metrický. Modře vybraná epizoda gastroezofageálního smíšeného refluxu do jícnu, charakterizovaná nejprve poklesem impedance v kanálu Z6 s proximálním šířením.

Naše pracoviště jako první v ČR od roku 2007 používá přístroje Ohmega-MMS k simultánní monitoraci 24hodinového pH-profilu jícnu s impedancí jícnu. Přístroj je velikostně i hmotnostně shodný s předešlým modelem k měření pH jícnu. Přístroj je nutno po zadání demografických dat pacienta kalibrovat a tak připravit k měření. K dispozici jsou sondy s 6-8 snímači impedance, pH je měřeno buď antimonovým krystalem s vnitřní referenční elektrodou nebo snímačem ISFET. Ambulantní monitorování impedance-pH může být provedeno různými katetry, které obsahují různý počet měřicích segmentů impedance a pH elektrody v různých konfiguracích. Typický katetr má pH elektrody umístěné 5 cm nad manometricky určeným dolním jícnovým svěračem (podobně jako konvenční testování pH), spolu se šesti nebo více segmenty měření impedance (které se skládají ze dvou kovových kruhových elektrod rozmístěných obvykle 2 cm od sebe) pro detekci změn impedance jícnu. Zavedení měřicí sondy po poučení pacienta a podepsání informovaného souhlasu s výkonem je zcela standardním postupem přes nos. Lokalizaci ověřujeme opět on-line pomocí měření

pH nebo dle předchozí provedené manometrie jícnu s určením horní hranice LES. Po verifikaci uložení a připevnění katetru k nosu a obličeji pacient odchází domů s tradičním poučením o záznamu epizod jídla, ležení a potíží. Během měření nemocný nemusí dodržovat dietu, rovněž není podmínkou vysazení PPI. Vyšetření ukončujeme po proběhnutí 24hodinového záznamu, kdy je vytažena měřící sonda a data jsou transferována do počítače, kde rovněž probíhá zprvu automatická analýza. Vyhodnocení 24hodinového záznamu pH-jícnu nabízí DeMeesterovo skóre, tzv. fraction-time, symptomový index a další možnosti hodnocení refluxátu. Záznam impedance je nutno manuálně projít po jednotlivých vyznačených událostech (alkalický reflux a pod.), protože automatické označování slabě kyselých nebo alkalických refluxních epizod není 100% přesné. Vždy je třeba vyloučit artefakty měření. Pro vyhodnocení impedance je možno použít animaci, která velmi přehledně a dvojrozměrně zobrazuje korelaci polykání, refluxu, aerofagie apod. s naměřeným pH. Multikanálové snímání impedance s pH jícnu nám dovolí hodnotit typ refluxátu dle tzv. Portské klasifikace (kyselý refluxát s pH pod 4, slabě kyselý-WAR s pH mezi 4 a 7 a alkalický s pH nad 7), a rovněž složení polykaného materiálu. Umožňuje rozlišení mezi polykáním vzduchu nebo solidního sousta.¹⁶³ Kromě stanovení přítomnosti refluxu můžeme také prokázat, zda symptomy pacienta přímo souvisejí s refluxem. Nejpoužívanější jsou dvě metody pro vyhodnocení časové souvislosti mezi refluxními epizodami a příznaky, a to Symptomový index (Symptom Index, SI) a Pravděpodobnost přidružení příznaku (Symptom Association Probability, SAP).^{120,122} SI je definován jako procentuální podíl příznaků událostí, které časově souvisejí s refluxními epizodami (počet s refluxem souvisejících symptomů / celkový počet příznaků x 100 %). V případě, že je SI 50 % a vyšší, je označen za pozitivní, což znamená, že příznak se vztahuje k refluxu. SAP se vypočítá rozdělením záznamu pH nebo impedance-pH do dvouminutových segmentů. Je vytvořena tzv. 2x2 kontingenční tabulka s počtem segmentů s příznaky a bez příznaků, a s refluxem nebo bez refluxu; pravděpodobnost, že k pozitivní asociaci mezi refluxem a příznaky došlo více než náhodou, je hodnocena pomocí modifikovaného chí-kvadrátového testu, a hodnota SAP více než 90 % se považuje za pozitivní.¹⁶⁴

4.4.2 HRM (High Resolution Manometry) – manometrie o vysokém stupni rozlišení

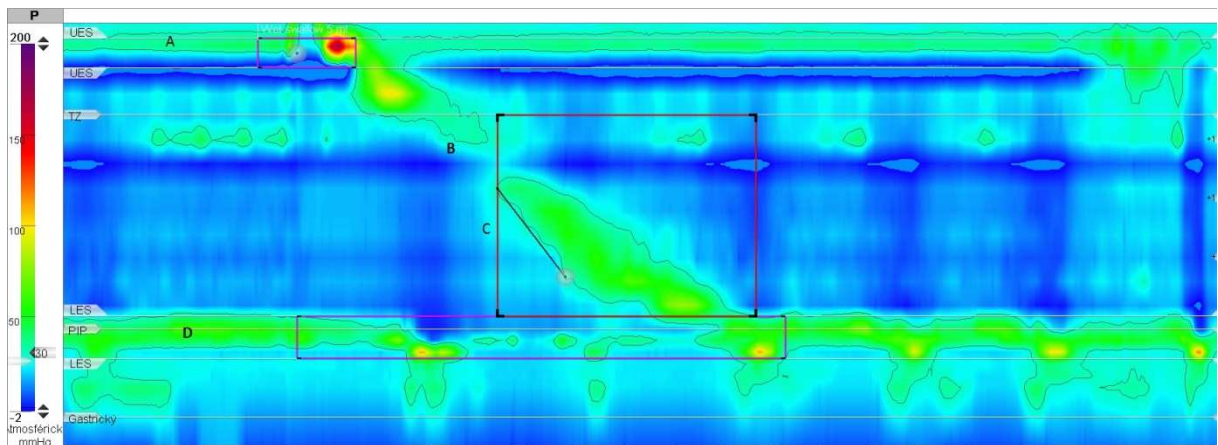
Vyšetření motility jícnu perfuzní jícnovou manometrií patří mezi základní objektivní a komplementární vyšetření motility jícnu u pacientů s častou symptomatologií odynofagie, dysfagie, tzv. nekardiální bolestí na hrudi a dále u RCHJ. Komplexnost procesu vedla k vytvoření a zdokonalení techniky měření tlakových změn v jícnu a LES metodou HRM – High-Resolution-Manometry neboli manometrie s vysokým rozlišením. Současné manometrické systémy, využívající pro měření tlaků v jícnu během polykání 4-8 kanálů, nemohou dostatečně dobře detailně popsat celý prostorový templát tlakových deglutinačních změn. Abnormity motility jícnu mohou postihnout pouze malý segment jícnu a v případě, že senzor není umístěn v dostatečné blízkosti patologických změn, mohou být lehce přehlédnuty.

Nová metoda vyšetření motility jícnu – HRM – je založena na technologickém pokroku. Prvním krokem byla výroba ultratenkého katetru s vysokým množstvím měřících míst. Počet měřících kanálů se dle specifikace pohybuje od 20 do 36. Rovněž je možno katetry vybavit impedančními snímači pro záznam změn intraluminální impedance během polykání jícnem. Katetry jsou v současné době vytvořeny pro oba systémy manometrie – systém vodou-perfundovaný a systém mechano-elektrický.

Druhým krokem bylo vytvoření programu pro zpracování získaných dat, tedy změn tlaků po celé měřené délce jícnu a jejich grafické zpracování v podobě barevných map („plotů“). Každé tlakové hladině je přesně určeno barevné spektrum v podobě isobar, jejichž překrýváním a logickým dokalkulováním je dokončena výsledná mapa intraezofageálních tlakových změn. Průkopníkem tohoto typu zpracování byl dr. Contour.¹³⁵ V záznamu jsou patrné čtyři jasné tlakové segmenty. První reprezentuje jícnovou komponentu skeletální svaloviny, šířící se od horního jícnového svěrače distálně a končící navázáním tubulárního jícnu. Druhou komponentou je hladká svalovina v oblasti zvané přechodová zóna, tedy v místě přepojení. Třetí komponentu tvoří tubulární jícen, který končí v zóně čtvrté, zóně tlaku, který je způsoben multikomponentním působením všech anatomických struktur v oblasti dolního jícnového svěrače (LES).

Systém MMS-HRM je vodou perfundovaný, pomocí nízkotlaké pumpy, která zajišťuje kontinuální setrvalý tlak vodního sloupce. Po jednoduché kalibraci a poučení pacienta je sedícímu pacientovi nosem zaveden katetr (pomocí polykání vody). Samotné zavedení je snazší než zavedení konvenčního 8kanálového katetru, protože vinylový korpus katetru je pacienty lépe tolerován. Vyšetřujícímu je umožněna on-line vizuální kontrola zavedení dle

několika signifikantních bodů: oblasti horního jícnového svěrače, těla jícnu a dolního jícnového svěrače. Po ukotvení katetru páskou k nosu je pacient vyzván k polykání vody a celé vyšetření dále pokračuje. Spočívá v přibližně 10 po sobě následujících polknutích 5-10 ml vody (individuálně upravujeme dle pacienta). Záznam je nahráván, označován průběžnými značkami pro polknutí, event. dalšími dle výběru z bohatého menu. Po ukončení je katetr vytažen a vyšetření ukončeno. Analýzu je možno provést automatickým způsobem vyhodnocením všech polknutí, kdy jsou měřené parametry vybrané počítačem dle označeného polykání, nebo si může vybrat k analýze vhodné sekvence polykání vyšetřující. Pro ilustraci uvádím několik typických nálezů HRM jícnu u našich pacientů – viz obrázky 2.-5.



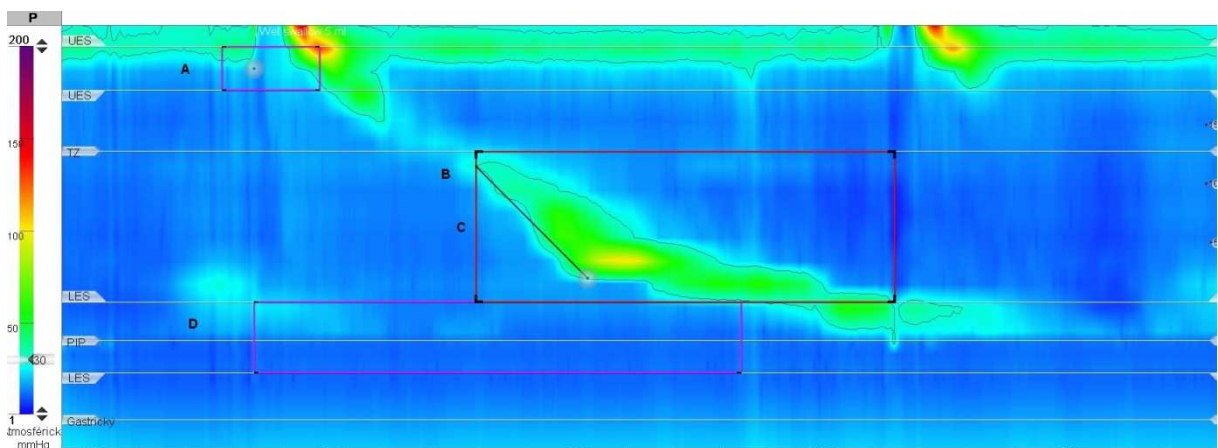
Obrázek 2. Fyziologický nález HRM jícnu

Úsek A oblast horního jícnového svěrače (UES) s relaxací při polknutí

Úsek B přechodová zóna (TZ)

Úsek C peristaltika jícnu

Úsek D oblast dolního jícnového svěrače (LES) s relaxací a restitucí tlaku po polknutí



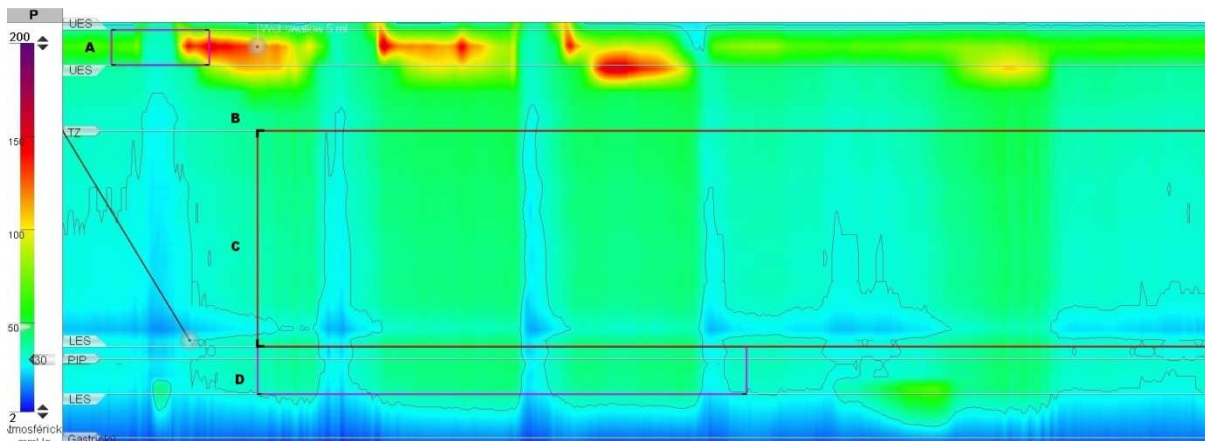
Obrázek 3. HRM jícnu pacienta s RCHJ

Úsek A oblast horního jícnového svěrače (UES) s relaxací při polknutí

Úsek B přechodová zóna (TZ)

Úsek C peristaltika jícnu

Úsek D oblast dolního jícnového svěrače (LES) s relaxací a restitucí tlaku po polknutí



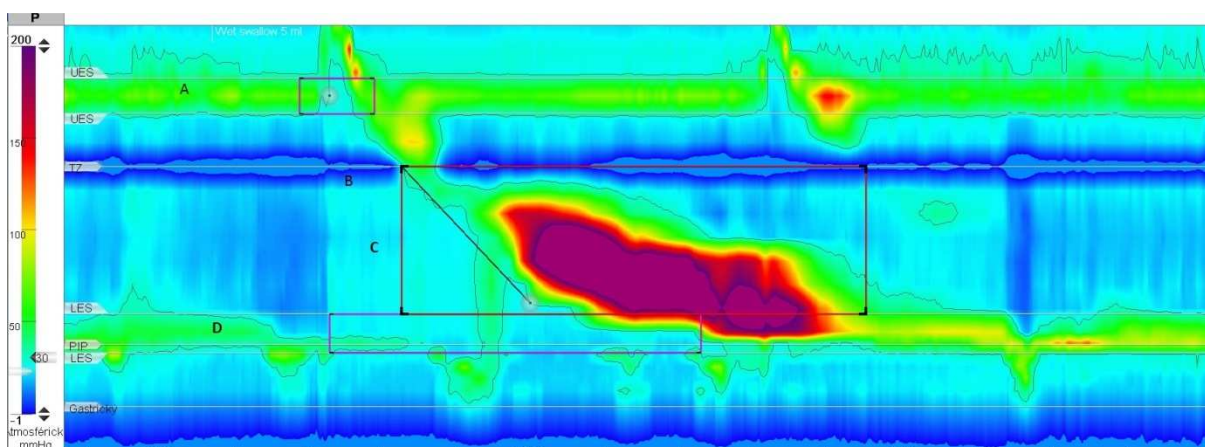
Obrázek 4. HRM jícnu pacienta s achalázií jícnu

Úsek A oblast horního jícnového svěrače (UES) s relaxací při polknutí

Úsek B přechodová zóna (TZ)

Úsek C chybějící peristaltika jícnu

Úsek D oblast dolního jícnového svěrače (LES) bez relaxace při polknutí



Obrázek 5. HRM jícnu pacienta s louskáčkovitým jícnem (hyperkontraktilní jícnem)

Úsek A oblast horního jícnového svěrače (UES) s relaxací při polknutí

Úsek B přechodová zóna (TZ)

Úsek C vysokoamplitudové peristaltické kontrakce, přesahující hodnoty 150 mmHg

Úsek D oblast dolního jícnového svěrače (LES) s relaxací a restitucí tlaku po polknutí

V analýze je možno díky vysokému počtu měřících míst detailněji studovat a popsat řadu fyziologických nebo patologických propulsivních nebo retropulsivních dějů v době polknutí, včetně přesného dynamického zhodnocení relaxace horního jícnového svěrače (UES) a dolního jícnového svěrače (LES). Pro LES je možno provést analýzu basálního tlaku, relaxace LES a to metodikou IRP – integrated relaxation pressure – reprezentující nejnižší 4sekundový kumulativní tlak v deglutitivní periodě. Normální fyziologická hodnota IRP je nižší než 15 mm Hg. V případě, že je naměřena vyšší hodnota než 15 mm Hg, je označena zóna LES nebo lépe zóna esofago-gastrické junkce (EGJ) jako zóna s porušenou relaxací.

Peristaltika v těle jícnu je hodnocena z pohledu fyziologické znalosti. Pouze kontrakce o amplitudě nejméně 30 mm Hg vysoké je schopna posunout sousto distálním směrem a je tedy efektivní. Do praxe ve zpracování dat z peristaltiky v jícnu je předchozí tvrzení převedeno pomocí tvoření isobar s odlišným barevným rozlišením a dále pomocí výpočtu CFV (Contractile Front Velocity) – rychlosti šíření kontrakce, která bývá v rozmezí 7,5-8 cm/s. Ve výsledném zpracování dat jsou jako abnormality při jednotlivém polykání označovány ty kontrakce, které nesplňují limit 30 mm Hg v amplitudě a rychlost jejich šíření v oblasti není delší než 2 cm. Další zajímavý parametr je tzv DCI (Distal Contractile Integral) parametr kvantifikující kontrakci v časoprostorovém úseku integrací délky jícnu, trváním kontrakce a průměrnou hodnotou tlaku. Právě vložení hodnoty trvání kontrakce do indexu DCI je tato hodnota reprezentativnější pro popis peristaltické aktivity jícnu, než například hodnocení průměrných amplitud peristaltiky jícnu ve 4 nebo 6 segmentech. Norma pro DCI je pod 5000 mm Hg.s.cm, louskáčkovitý jícn má DCI mezi 5000 a 8000 mmHg.s.cm a podskupina spastického louskáčkovitého jícnu má hodnoty DCI nad 8000 mmHg.s.cm. Další hodnotou, kterou lze získat z analýzy HRM, je tzv. Intrabolus pressure (tlak sousta, IBP), který je výsledkem tlakové síly jícnu a výsledným tlakem v oblasti junkce nebo LES. Porucha IBP je zřetelně viditelná u jícnové obstrukce.

5 Výsledky

5.1 Výsledky 24hodinové MII-pH

5.1.1 Popisná statistika souboru pacientů MII-pH

Datový soubor se skládal ze tří skupin pacientů s diagnózami týkajícími se: gastroezofageálního refluxu ($N_G = 104$), otorhinolaryngologie ($N_O = 100$) a plicního onemocnění ($N_P = 100$). Z původního počtu 130 pacientů s RCHJ bylo pro technické chyby měření zařazeno 104 pacientů.

Tabulka 2. popisuje zastoupení žen a četnost přítomnosti nekyselého refluxu mezi těmito skupinami. U obou proměnných bylo prokázáno statisticky odlišné zastoupení.

Tabulka 3. sumarizuje a porovnává věk a parametry refluxu (pH-metrie a impedance). Mezi srovnávanými skupinami se statisticky významně lišil věk pacientů, DM skóre, WAR reflux (slabě kyselý reflux), nekyselý reflux, tekutý reflux, smíšený reflux a výška refluxátu.

Tabulka 2. Sumarizace a srovnání zastoupení žen a nekyselého refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)

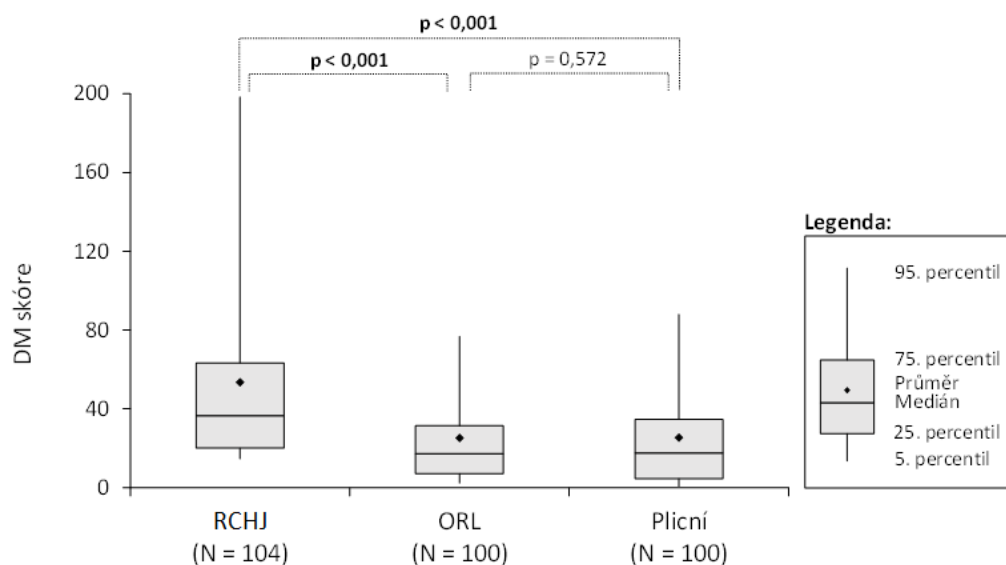
	n	%	p-hodnota
Pohlaví (ženy)			
RCHJ	51	49 %	0,002
ORL	52	52 %	
Plicní	72	72 %	
Nekyselý reflux			
RCHJ	21	20 %	0,029
ORL	37	37 %	
Plicní	29	29 %	

Tabulka 3. Sumarizace a srovnání věku a parametrů refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)

	Průměr	SD	Medián	Min-max	p-hodnota
Věk					
RCHJ	52,0	16,1	55,0	17,0-80,0	0,002
ORL	45,5	15,0	45,5	16,0-73,0	
Plicní	52,5	14,2	53,0	20,0-87,0	
DM skóre					
RCHJ	53,5	54,9	36,6	7,5-300,7	< 0,001
ORL	25,2	29,1	17,2	1,4-210,2	
Plicní	25,4	29,4	17,6	0,2-180,5	
Kyselý reflux					
RCHJ	40,6	29,1	35,5	0,0-139,0	0,077
ORL	38,6	25,8	33,5	0,0-118,0	
Plicní	31,9	24,5	27,0	0,0-99,0	
WAR reflux					
RCHJ	47,4	41,6	42,0	0,0-255,0	< 0,001
ORL	67,4	42,7	58,5	8,0-218,0	
Plicní	50,6	32,3	48,5	0,0-151,0	
Nekyselý reflux					
RCHJ	0,8	2,2	0,0	0,0-12,0	0,023
ORL	4,1	16,1	0,0	0,0-143,0	
Plicní	2,9	12,9	0,0	0,0-110	
Tekutý reflux					
RCHJ	20,0	18,4	15,0	0,0-91,0	0,047
ORL	27,1	29,7	19,0	0,0-169,0	
Plicní	17,5	14,7	15,5	0,0-77,0	
Smíšený reflux					
RCHJ	41,5	32,2	38,0	0,0-181,0	0,032
ORL	47,6	30,2	41,0	0,0-183,0	
Plicní	36,2	23,0	34,5	0,0-119,0	
Plynný reflux					
RCHJ	27,3	25,0	21,0	1,0-180,0	0,140
ORL	35,4	31,3	27,0	3,0-192,0	
Plicní	31,7	27,5	23,0	2,0-148,0	
Výška refluxátu [mm]					
RCHJ	27,6	25,0	20,0	0,0-132,0	0,038
ORL	32,6	23,1	28,5	0,0-146,0	
Plicní	30,8	21,5	27,5	0,0-103,0	

5.1.2 Srovnání pH-metrie jícnu

V hodnotách DM skóre byl mezi skupinami pacientů prokázán statisticky významný rozdíl (viz tabulka 3.). Samostatné porovnání skupin je znázorněno na obrázku 6. pomocí boxplotů. Graf je doplněn příslušnými p-hodnotami. DM skóre dosahovalo u pacientů s RCHJ významně vyšších hodnot v porovnání se skupinou ORL i skupinou s plicním onemocněním ($p < 0,001$).



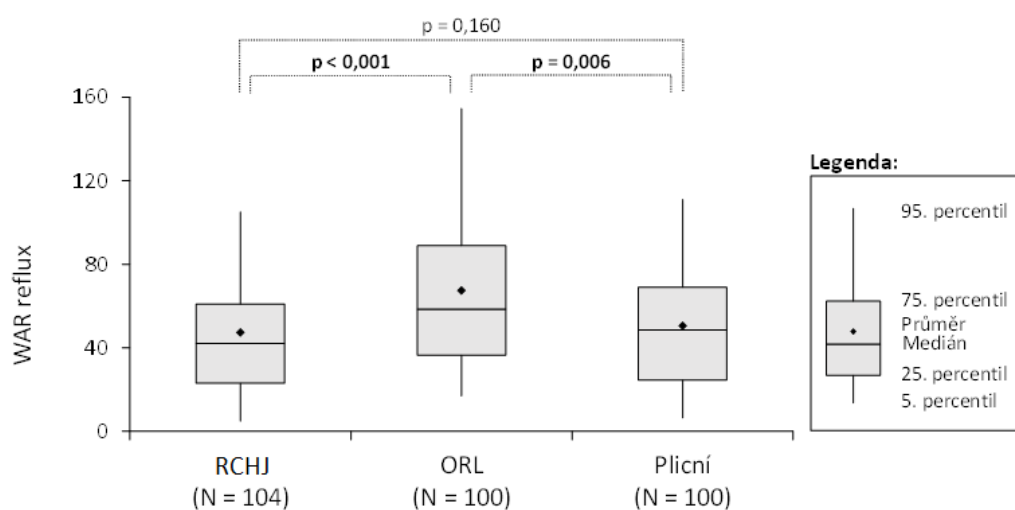
Obrázek 6. Srovnání DM skóre mezi skupinami

5.1.3 Srovnání multikanálové impedance jícnu

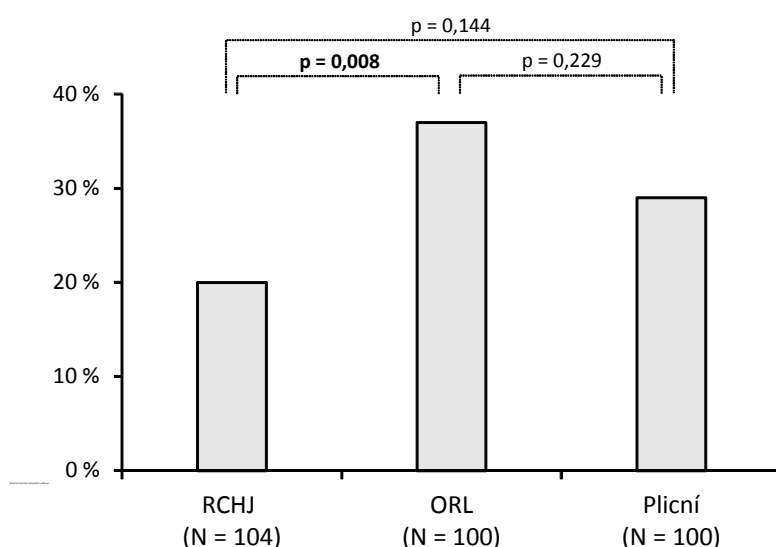
Impedanční charakteristiky byly rozděleny na kvalitu refluxátu (kyselý, WAR a nekyselý), složení refluxátu (kapalný, smíšený a plynný) a výšku refluxátu.

Kvalita refluxátu

Statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů byl prokázán u WAR refluxu a nekyselého refluxu (viz tabulka 2.; tabulka 3.). Samostatné porovnání skupin v hodnotách WAR refluxu je znázorněno na obrázku 7. pomocí boxplotů. Hodnoty WAR refluxu byly významně vyšší u pacientů ORL v porovnání s pacienty s RCHJ ($p < 0,001$) i s pacienty s plicním onemocněním ($p = 0,006$). Relativní četnosti nenulového nekyselého refluxu ve skupinách jsou znázorněny pomocí sloupcového grafu na obrázku 8. Významně vyšší zastoupení nekyselého refluxu bylo zjištěno u skupiny ORL v porovnání se skupinou RCHJ ($p = 0,008$).



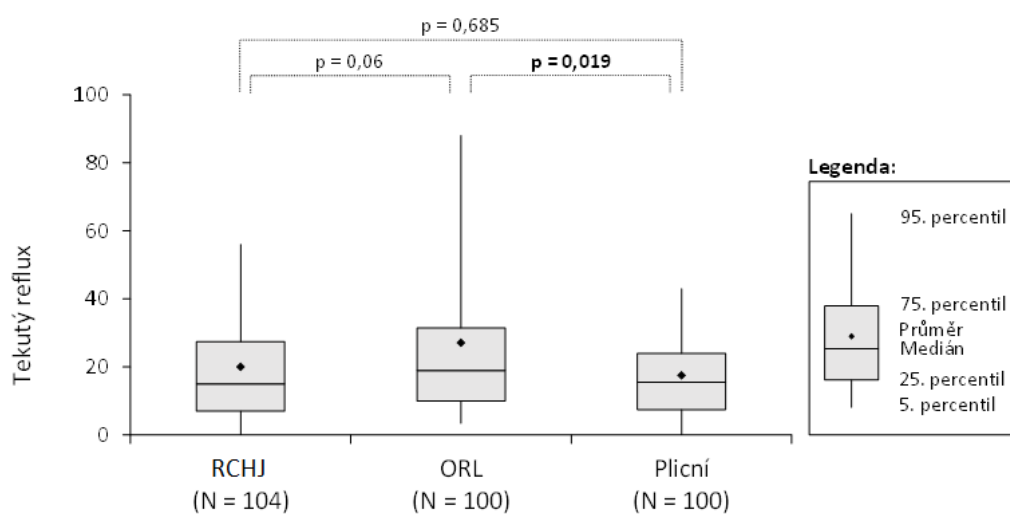
Obrázek 7. Srovnání WAR refluxu mezi skupinami



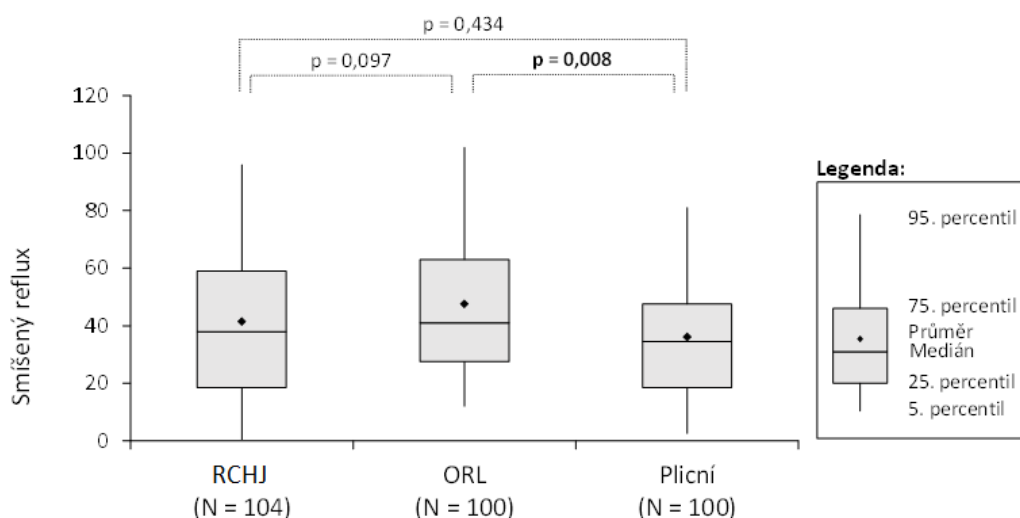
Obrázek 8. Srovnání nekyselého refluxu mezi skupinami

Složení refluxátu

Statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů byl prokázán v četnosti tekutého a smíšeného refluxu. Samostatná porovnání skupin v hodnotách těchto parametrů jsou znázorněna na obrázku 9. a obrázku 10. pomocí boxplotů. Skupina ORL dosahovala vyšších hodnot tekutého i smíšeného refluxu v porovnání se skupinou pacientů s plicním onemocněním ($p = 0,019$; $p = 0,008$).



Obrázek 9. Srovnání tekutého refluxu mezi skupinami



Obrázek 10. Srovnání smíšeného refluxu mezi skupinami

Kvalita a složení refluxátu

V tabulkách 4., 5. a 6. jsou sumarizována složení refluxátu postupně pro kyselý reflux, WAR reflux a nekyselý reflux. Významné rozdíly mezi skupinami byly zjištěny pro kyselý plynný reflux, pro všechny složky WAR refluxu a pro nekyselý plynný reflux.

Tabulka 4. Srovnání složek kyselého refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)

		Průměr	SD	Medián	Min-max	p-hodnota
Kyselý reflux	Tekutý reflux					
	RCHJ	9,2	9,7	7,0	0,0-70,0	0,160
	ORL	10,4	10,5	7,0	0,0-48,0	
	Plicní	8,5	10,5	6,0	0,0-56,0	
	Smíšený reflux					
	RCHJ	25,3	20,1	22,5	0,0-83,0	0,124
	ORL	23,8	17,6	19,5	0,0-89,0	
	Plicní	20,0	17,4	17,5	0,0-68,0	
	Plynný reflux					
	RCHJ	6,1	6,3	4,0	0,0-40,0	0,001
	ORL	4,5	7,2	2,0	0,0-55,0	
	Plicní	3,4	3,9	2,0	0,0-22,0	

Tabulka 5. Srovnání složek WAR refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)

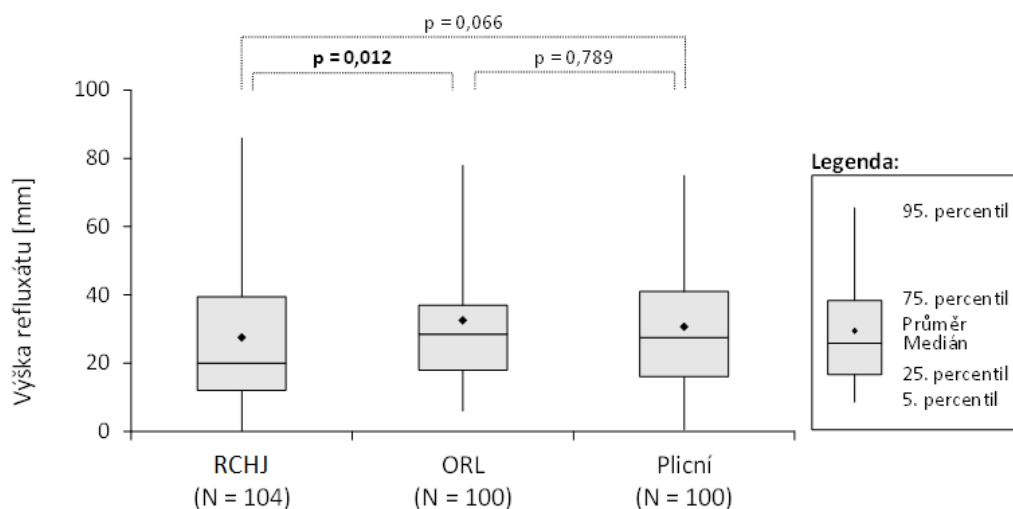
		Průměr	SD	Medián	Min-max	p-hodnota
WAR reflux	Tekutý reflux					
	RCHJ	10,7	13,1	7,0	0,0-52,0	0,012
	ORL	15,7	21,6	10,0	0,0-136,0	
	Plicní	8,6	8,7	7,0	0,0-46,0	
	Smíšený reflux					
	RCHJ	16,0	19,3	12,0	0,0-101,0	0,001
	ORL	23,3	20,5	18,0	0,0-126,0	
	Plicní	15,9	14,2	12,5	0,0-78,0	
	Plynný reflux					
	RCHJ	20,7	20,7	15,5	0,0-136,0	0,025
	ORL	28,4	25,1	21,5	2,0-137,0	
	Plicní	26,1	23,4	19,0	0,0-143,0	

Tabulka 6. Srovnání složek nekyselého refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)

		n	%	p-hodnota
Nekyselý reflux	Tekutý reflux			
	RCHJ	8	8 %	0,125
	ORL	16	16 %	
	Plicní	9	9 %	
	Smíšený reflux			
	RCHJ	12	12 %	0,284
	ORL	12	12 %	
	Plicní	6	6 %	
	Plynný reflux			
	RCHJ	11	11 %	< 0,001
	ORL	34	34 %	
	Plicní	29	29 %	

Výška refluxátu

Výška refluxátu se mezi skupinami pacientů statisticky významně lišila (viz tabulka 7.). Samostatné porovnání skupin je znázorněno na obrázku 11. pomocí boxplotů. V průměru nižší výšky dosahoval reflux u pacientů s RCHJ v porovnání se skupinou ORL ($p = 0,012$).



Obrázek 11. Srovnání výšky refluxátu mezi skupinami

Výška a složení refluxátu

Tabulka 7. sumarizuje výšku pro tekutý, smíšený a plynný reflux. Významný rozdíl mezi skupinami byl zjištěn u výšky tekuté a plynné složky refluxu.

Tabulka 7. Srovnání výšky jednotlivých složek refluxu ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)

		Průměr	SD	Medián	Min-max	p-hodnota
Výška refluxátu [mm]	Tekutý reflux					
	RCHJ	6,2	7,2	4,0	0,0-35,0	0,047
	ORL	4,5	5,8	2,0	0,0-29,0	
	Plicní	4,6	9,6	2,0	0,0-66,0	
	Smíšený reflux					
	RCHJ	10,5	13,0	7,0	0,0-75,0	0,393
	ORL	11,1	13,0	8,0	0,0-91,0	
	Plicní	9,0	9,2	6,0	0,0-44,0	
	Plynný reflux					
	RCHJ	10,9	13,2	5,5	0,0-63,0	< 0,001
ORL	17,0	17,0	12,5	0,0-102,0		
Plicní	17,2	18,0	12,5	0,0-101,0		

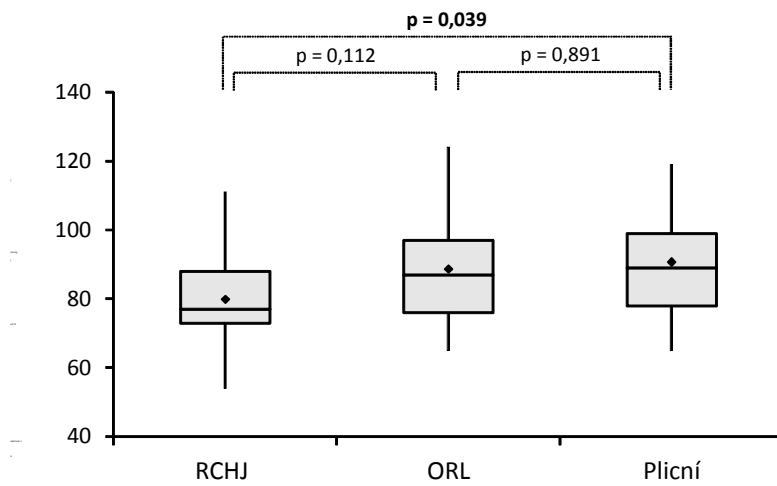
5.2 Výsledky HRM jícnu – před zavedením sondy MII-pH

5.2.1 Popisná statistika a statistické porovnání manometrie jícnu

Tabulka 8. sumarizuje a porovná parametry dolního jícnového svěrače (LES), minimální hodnoty LES, průměrné amplitudy peristaltických kontrakcí nad a pod tzv. přechodovou zónou (TZ) pro pacienty s typickým gastroezofageálním refluxem (RCHJ), pacienty s otorhinolaryngologickým onemocněním (ORL) a pacienty s plicním onemocněním. Všechny skupiny byly stejného početního zastoupení pacientů. Statisticky významný rozdíl mezi skupinami byl prokázán pouze u amplitudy nad TZ ($p = 0,035$). Bližší srovnání tohoto parametru mezi skupinami je znázorněno na obrázku 12. pomocí krabicových grafů (tzv. boxplotů). Významně nižších hodnot dosahovala průměrná amplituda u pacientů s RCHJ v porovnání s pacienty s plicním onemocněním ($p = 0,039$). Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v stacionárním tlaku LES a amplitudách primární peristaltiky pod TZ. Rovněž nebyly zjištěny u jednotlivých skupin pacientů žádné vážné typy dysmotilit jícnu jako například achalazie jícnu, difuzní spasmus jícnu a louskáčkovitý jícn.

Tabulka 8. Sumarizace a porovnání parametrů manometrie jícnu mezi srovnávanými skupinami

	Průměr	SD	Medián	Min-max	p-hodnota (ANOVA)
LES					
RCHJ	14,5	8,0	14,0	2,1-33,0	0,368
ORL	15,1	8,8	14,0	2,2-38,1	
Plicní	12,3	6,1	12,1	3,0-27,0	
Minimální hodnota LES					
RCHJ	4,36	3,24	3,60	0,50-13,00	0,425
ORL	3,44	2,68	3,10	0,70-12,50	
Plicní	3,83	1,92	4,30	0,70-8,00	
Amplituda nad TZ [mmHg]					
RCHJ	79,8	15,6	77,0	54,0-116,0	0,035
ORL	88,7	18,2	87,0	62,0-130,0	
Plicní	90,7	16,1	89,0	65,0-132,0	
Amplituda pod TZ [mmHg]					
RCHJ	57,6	16,5	59,0	30,0-90,0	0,769
ORL	60,3	18,9	54,0	29,0-99,0	
Plicní	57,2	17,3	53,0	31,0-92,0	



Obrázek 12. Srovnání amplitudy nad TZ mezi skupinami (p-hodnoty dle Tukeyovy metody pro mnohonásobné porovnání).

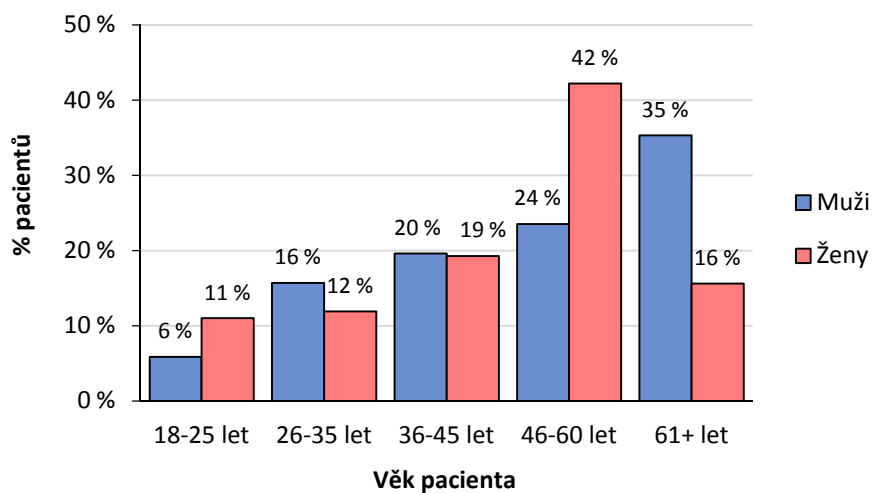
5.3 Výsledky dotazníkového šetření kvality spánku u pacientů se zavedenou sondou MII-pH

5.3.1 Základní charakteristiky pacientů s refluxní chorobou jícnu a zavedenou sondou

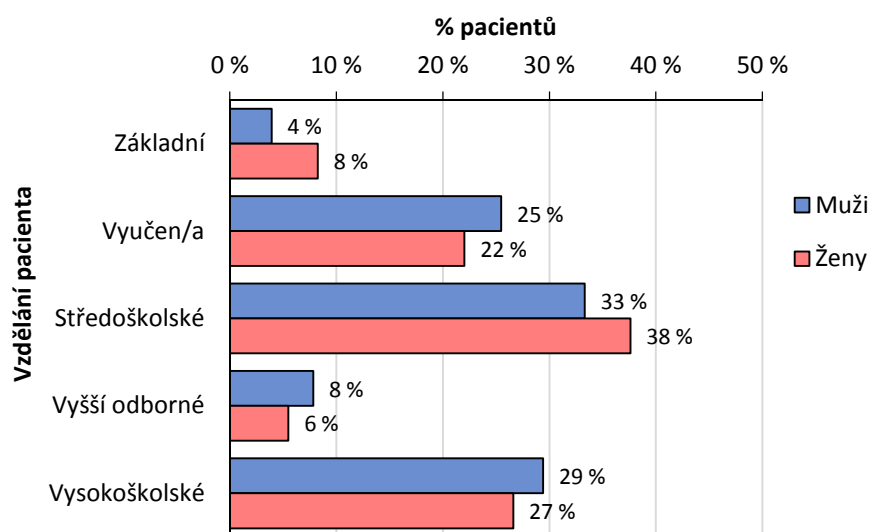
Tabulka 9. sumarizuje základní charakteristiky pacientů s refluxem, u kterých byla zavedena sonda a byla hodnocena kvalita spánku před a po zavedení sondy. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 160 pacientů, z toho 51 mužů (31,9 %) a 109 žen (68,1 %). Na obrázcích 13. a 14. je zobrazen věk pacienta a nejvyšší dosažené vzdělání v závislosti na pohlaví pacienta.

Tabulka 9. Sumarizace demografických ukazatelů pacienta.

Charakteristika	Všichni pacienti (n = 160)		Muži (n = 51)		Ženy (n = 109)	
	Průměr (SD)	Medián (min; max)	Průměr (SD)	Medián (min; max)	Průměr (SD)	Medián (min; max)
Věk pacienta (roky)	47 (14,0)	47 (20; 74)	49 (15,8)	49 (22; 74)	46 (13,1)	47 (20; 72)
Výška pacienta (cm)	170 (8,3)	170 (155; 191)	178 (6,8)	179 (155; 191)	167 (6,1)	165 (156; 186)
Hmotnost pacienta (kg)	78 (17,2)	75 (40;120)	86 (14,0)	85 (59; 120)	74 (17,3)	70 (40; 120)
BMI (kg/m²)	27 (5,4)	26 (15;42)	27 (3,8)	27 (19; 37)	27 (6,0)	25 (15; 42)
	n	%	n	%	n	%
Věkové kategorie	18-25 let	15 9,4 %	3 5,9 %	12 11,0 %		
	26-35 let	21 13,1 %	8 15,7 %	13 11,9 %		
	36-45 let	31 19,4 %	10 19,6 %	21 19,3 %		
	46-60 let	58 36,3 %	12 23,5 %	46 42,2 %		
	61 a více let	35 21,9 %	18 35,3 %	17 15,6 %		
Vzdělání	Základní	11 6,9 %	2 3,9 %	9 8,3 %		
	Vyučen/a	37 23,1 %	13 25,5 %	24 22,0 %		
	Středoškolské	58 36,3 %	17 33,3 %	41 37,6 %		
	Vyšší odborné	10 6,3 %	4 7,8 %	6 5,5 %		
	Vysokoškolské	44 27,5 %	15 29,4 %	29 26,6 %		



Obrázek 13. Grafické znázornění věkových kategorií pacienta v závislosti na pohlaví (n = 160).



Obrázek 14. Grafické znázornění dosaženého vzdělání pacienta v závislosti na pohlaví (n = 160).

5.3.2 Hodnocení kvality spánku před a po zavedení sondy

Tato část se věnuje zpracování konkrétních dotazníkových otázek týkajících se délky spánku (1), kvality spánku (2), doby usínání (3), frekvence nočního buzení (4) a doby usínání po vzbuzení (5) před a po zavedení sondy. Poslední podkapitola (6) sumarizuje výsledky ostatních otázek, které se věnují obecným zvyklostem před usínáním a faktorům, které podle respondenta mohou ovlivňovat kvalitu jeho spánku.

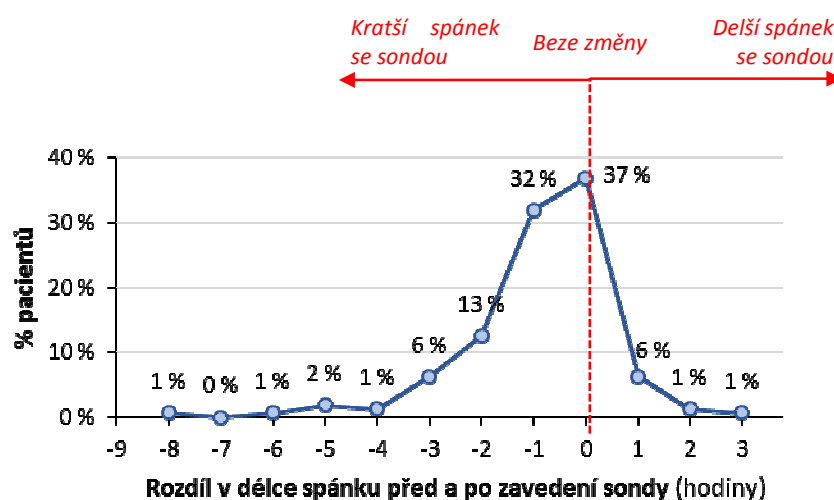
5.3.2.1 Průměrná doba spánku před a po zavedení sondy (otázky 4 a 5 z dotazníku)

Tabulka 10. se věnuje sumarizaci a srovnání průměrné doby spánku před a po zavedení sondy a rozdílu mezi nimi, který je rovněž znázorněn na obrázku 15. Záporná hodnota rozdílu v délce spánku značí, že průměrná doba spánku po zavedení sondy byla u pacienta kratší než před zavedením sondy, tedy došlo ke zhoršení po zavedení sondy.

Před zavedením sondy spali pacienti v průměru 7 hodin denně a po zavedení sondy 6 hodin. Prokázal se statisticky významný rozdíl v délce spánku před a po zavedení sondy, se sondou spí pacienti v průměru téměř o hodinu méně než bez sondy.

Tabulka 10. Sumarizace a hodnocení průměrné doby spánku bez sondy a se sondou (n = 160).

	Průměr (SD)	Medián (min; max)	p-hodnota
Průměrná doba spánku před zavedením sondy	6,9 (0,9)	7 (5; 9)	
Průměrná doba spánku po zavedení sondy	6,0 (1,4)	6 (0; 9)	
Rozdíl v průměrné délce spánku s a bez sondy	-0,9 (1,4)	-1 (-8; 3)	< 0,001



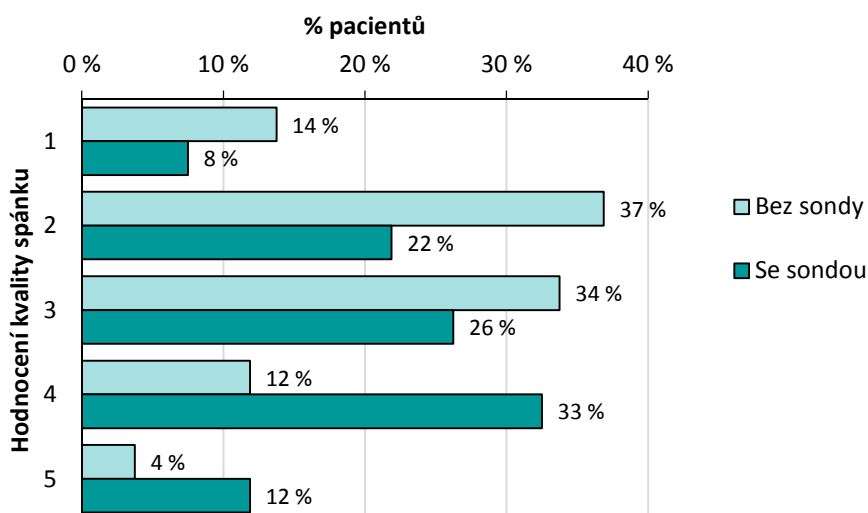
Obrázek 15. Rozložení rozdílů v délce spánku před a po zavedení sondy (n = 160).

5.3.2.2 Hodnocení kvality spánku před a po zavedení sondy (otázky 6 a 7 z dotazníku)

V tabulce 11. a na obrázku 16. je sumarizováno a graficky znázorněno respondentovo hodnocení kvality spánku před a po zavedení sondy. Pacienti hodnotili otázky na škále 1 až 5 (1 = výborná kvalita a 5 = špatná kvalita). Zatímco před zavedením sondy ohodnotilo svou kvalitu spánku známkami 1 nebo 2 dohromady 51 % pacientů, po zavedení sondy to bylo pouze 29 % pacientů. Po zavedení sondy se naopak zvýšil podíl pacientů, kteří ohodnotili kvalitu spánku známkou 4 (o 21 %) nebo 5 (o 8 %).

Tabulka 11. Kvalita spánku před a po zavedení sondy (n = 160).

Kvalita spánku	Bez sondy		Se sondou	
	n	%	n	%
1 = nejlepší	22	13,8 %	12	7,5 %
2	59	36,9 %	35	21,9 %
3	54	33,8 %	42	26,3 %
4	19	11,9 %	52	32,5 %
5 = nejhorší	6	3,8 %	19	11,9 %



Obrázek 16. Kvalita spánku před a po zavedení sondy (n = 160).

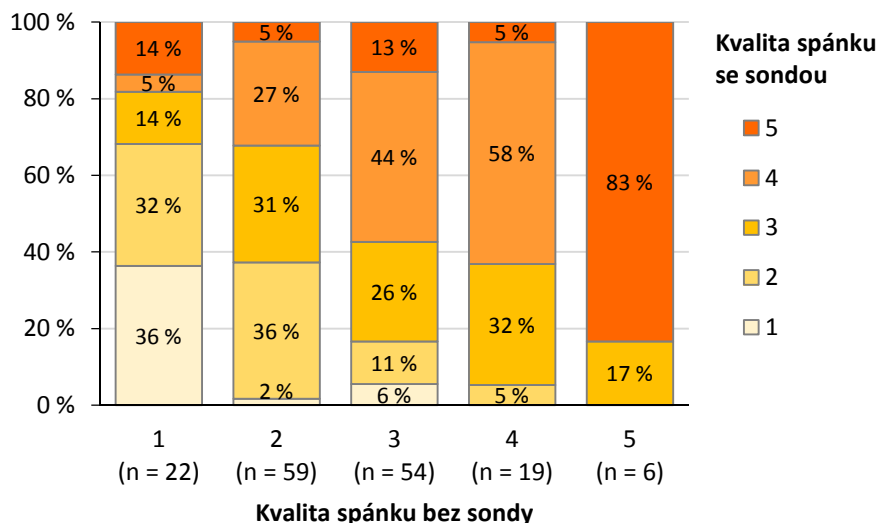
Tabulka 12. charakterizuje vztah mezi kvalitou spánku před a po zavedení sondy. U 37 % ze všech pacientů nedošlo po zavedení sondy k žádné změně v hodnocení kvality spánku (dle počtu a podílu pacientů na diagonále). Celkově došlo u 52 % pacientů ke zhoršení kvality spánku (dle počtu a podílu pacientů nad diagonálou) a u 11 % pacientů bylo pozorováno zlepšení kvality spánku po zavedení sondy (dle počtu a podílu pacientů pod diagonálou). Po zavedení sondy tak u pacientů došlo k statisticky významnému zhoršení kvality spánku.

Vztah mezi kvalitou spánku před a po zavedení sondy je znázorněn na obrázku 17. Například u 36 % pacientů, kteří hodnotili kvalitu svého spánku před zavedením sondy známkou 1 (n = 22), nedošlo ke zhoršení kvality spánku ani po zavedení sondy. 32 % pacientů pak ohodnotilo kvalitu spánku se sondou známkou 2, 14 % pacientů zhoršilo hodnocení o 2 stupně, a u 19 % pacientů se zhoršilo hodnocení o 3 nebo 4 stupně (tedy hodnotili kvalitu spánku se sondou známkou 4 nebo 5).

Tabulka 12. Sumarizace a hodnocení vztahu mezi kvalitou spánku před a po zavedení sondy (n = 160).

Kvalita spánku Bez sondy	Se sondou										p- hodnota
	1		2		3		4		5		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1	8	5,0 %	7	4,4 %	3	1,9 %	1	0,6 %	3	1,9 %	< 0,001
2	1	0,6 %	21	13,1 %	18	11,3 %	16	10,0 %	3	1,9 %	
3	3	1,9 %	6	3,8 %	14	8,8 %	24	15,0 %	7	4,4 %	
4	0	0,0 %	1	0,6 %	6	3,8 %	11	6,9 %	1	0,6 %	
5	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,6 %	0	0,0 %	5	3,1 %	

36,9 %	Pacienti, u kterých nedošlo ke změně v hodnocení kvality spánku po zavedení sondy (n = 59)
51,9 %	Pacienti, u kterých došlo k zhoršení kvality spánku po zavedení sondy (n = 83)
11,3 %	Pacienti, u kterých došlo ke zlepšení kvality spánku po zavedení sondy (n = 18)



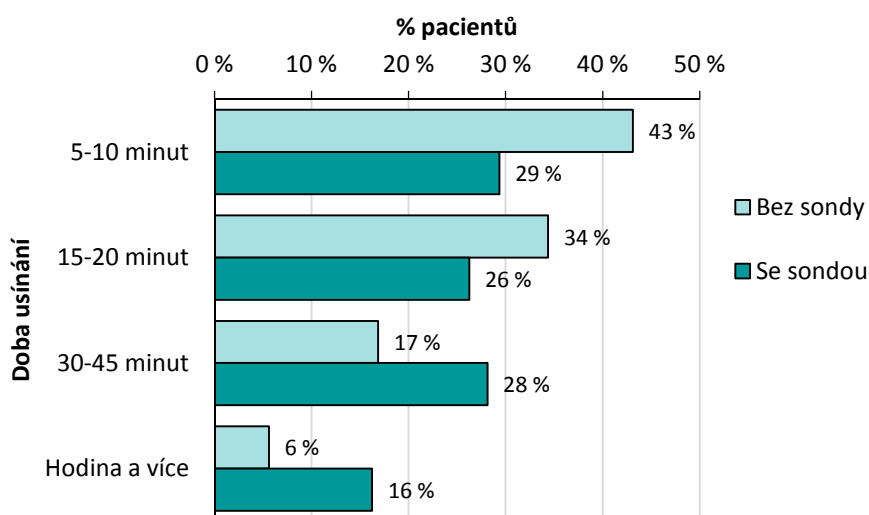
Obrázek 17. Vztah mezi kvalitou spánku před a po zavedení sondy (n = 160).

5.3.2.3 Hodnocení doby usínání před a po zavedení sondy (otázky 8 a 9 z dotazníku)

V tabulce 13. je sumarizována běžná doba usínání pacientů s ohledem na přítomnost sondy, grafické znázornění je zobrazeno na obrázku 18. Bez sondy usínalo do 10 minut 43 % pacientů, po zavedení sondy už pouze 30 % pacientů. Výrazně přibylo pacientů, kterým trvalo usínání hodinu nebo déle (o více než 10 %).

Tabulka 13. Doba usínání před a po zavedení sondy (n = 160).

Doba usínání	Bez sondy		Se sondou	
	n	%	n	%
5-10 minut	69	43,1 %	47	29,4 %
15-20 minut	55	34,4 %	42	26,3 %
30-45 minut	27	16,9 %	45	28,1 %
Hodina a více	9	5,6 %	26	16,3 %



Obrázek 18. Doba usínání před a po zavedení sondy (n = 160).

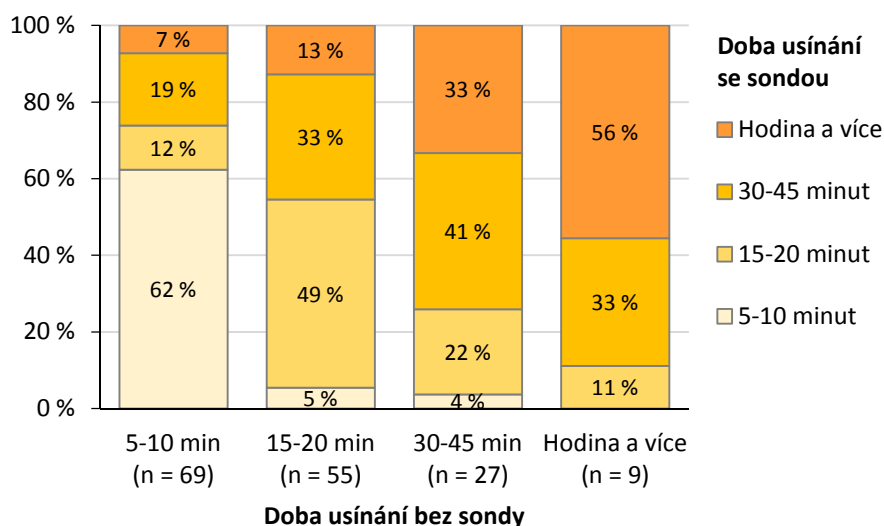
Vztah mezi dobou usínání před a po zavedení sondy je sumarizován a hodnocen v tabulce 14., vzhledem k době usínání bez sondy je pak tento vztah znázorněn na obrázku 19.

U 54 % pacientů nebyla pozorována žádná změna v době usínání po zavedení sondy. Celkem u 38 % pacientů došlo k prodloužení doby usínání, zatímco u 9 % pacientů bylo pozorováno zkrácení doby usínání po zavedení sondy. Po zavedení sondy tak u pacientů došlo k statisticky významnému prodloužení doby usínání.

Tabulka 14. Sumarizace a hodnocení vztahu doby usínání před a po zavedení sondy (n = 160).

Doba usínání Bez sondy	Se sondou								p- hodnota
	5-10 minut		15-20 minut		30-45 minut		Hodina a více		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
5-10 minut	43	26,9 %	8	5,0 %	13	8,1 %	5	3,1 %	< 0,001
15-20 minut	3	1,9 %	27	16,9 %	18	11,3 %	7	4,4 %	
30-45 minut	1	0,6 %	6	3,8 %	11	6,9 %	9	5,6 %	
Hodina a více	0	0,0 %	1	0,6 %	3	1,9 %	5	3,1 %	

53,8 %	Pacienti, u kterých nedošlo ke změně v době usínání po zavedení sondy (n = 86)
37,5 %	Pacienti, u kterých došlo k prodloužení doby usínání po zavedení sondy (n = 60)
8,8 %	Pacienti, u kterých došlo ke zkrácení doby usínání po zavedení sondy (n = 14)



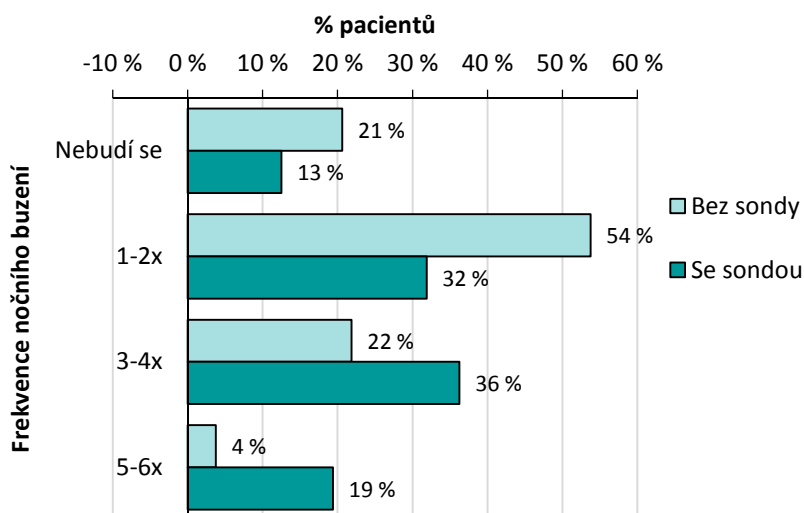
Obrázek 19. Vztah doby usínání před a po zavedení sondy (n = 160).

5.3.2.4 Hodnocení frekvence nočního buzení před a po zavedení sondy (otázky 10 a 11 z dotazníku)

Tabulka 15. a obrázek 20. sumarizují a znázorňují četnost nočního buzení před a po zavedení sondy. Zatímco před zavedením sondy se v noci vůbec nebudilo 21 % pacientů, se sondou to bylo o 8 % pacientů méně, tedy 13 % pacientů. Naopak 5-6krát za noc se bez sondy budila pouze 4 % pacientů, se sondou 19 % pacientů.

Tabulka 15. Frekvence nočního buzení před a po zavedení sondy (n = 160).

Frekvence nočního buzení	Bez sondy		Se sondou	
	n	%	n	%
Nebudí se	33	20,6 %	20	12,5 %
1-2x	86	53,8 %	51	31,9 %
3-4x	35	21,9 %	58	36,3 %
5-6x	6	3,8 %	31	19,4 %



Obrázek 20. Frekvence nočního buzení před a po zavedení sondy (n = 160).

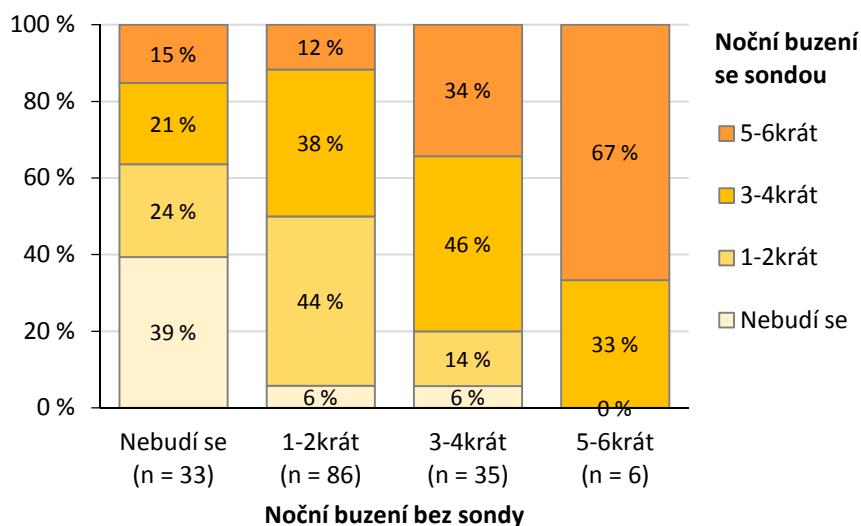
V tabulce 16. je charakterizován vztah četnosti nočního buzení před zavedením sondy a po jejím zavedení. Graficky je tento vztah vzhledem k frekvenci nočního buzení bez sondy znázorněn na obrázku 21.

Celkem 44 % pacientů uvedlo, že po zavedení sondy u nich nedošlo k žádné změně v četnosti nočního buzení. Po zavedení sondy dochází ke statisticky významné změně ve frekvenci nočního buzení. U 47 % pacientů bylo pozorováno zvýšení četnosti buzení a u 9 % pacientů bylo zaznamenáno snížení četnosti nočního buzení.

Tabulka 16. Sumarizace a hodnocení vztahu frekvence nočního buzení před a po zavedení sondy (n = 160).

Frekvence buzení	Se sondou								p-hodnota
	Nebudí se		1-2x		3-4x		5-6x		
Bez sondy	n	%	n	%	n	%	n	%	< 0,001
Nebudí se	13	8,1 %	8	5,0 %	7	4,4 %	5	3,1 %	
1-2x	5	3,1 %	38	23,8 %	33	20,6 %	10	6,3 %	
3-4x	2	1,3 %	5	3,1 %	16	10,0 %	12	7,5 %	
5-6x	0	0,0 %	0	0,0 %	2	1,3 %	4	2,5 %	

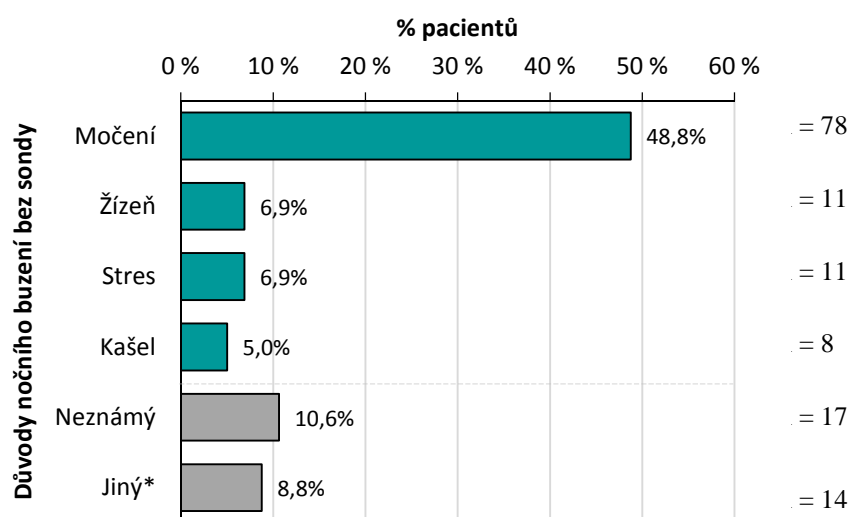
44,4 %	Pacienti, u kterých nedošlo ke změně ve frekvenci nočního buzení po zavedení sondy (n = 71)
46,9 %	Pacienti, u kterých došlo k zvýšení frekvence nočního buzení po zavedení sondy (n = 75)
8,8 %	Pacienti, u kterých došlo k snížení frekvence nočního buzení po zavedení sondy (n = 14)



Obrázek 21. Vztah četnosti nočního buzení před a po zavedení sondy (n = 160).

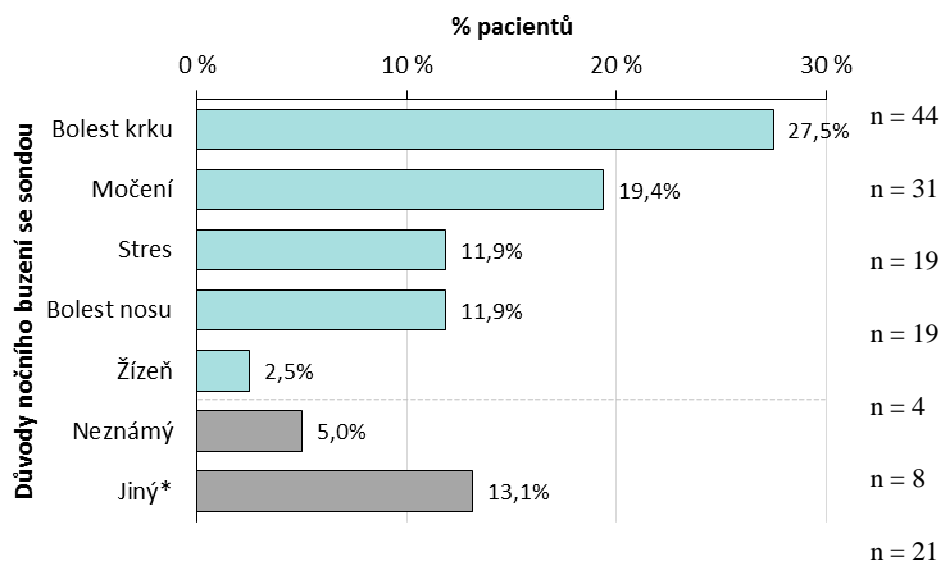
5.3.2.5 Hodnocení důvodů nočního buzení před a po zavedení sondy (otázky 12 a 13 z dotazníku)

Obrázky 22. a 23. prezentují nejčtenější udávané důvody nočního buzení bez sondy a po jejím zavedení. Před zavedením uvedlo nejvíce pacientů (49 %) jako hlavní důvod buzení nutnost močení. Jako nejčastější důvod buzení se sondou pacienti uváděli bolest v krku (28 %).



Obrázek 22. Důvody nočního buzení před zavedením sondy (n = 160)

* Mezi jiné důvody nočního buzení před zavedením sondy patří například sny, hluk, dítě, pes, bolest (ramen, kloubů, žaludku), změna polohy, pálení žláhy nebo sucho v ústech.



Obrázek 23. Důvody nočního buzení po zavedení sondy (n = 160).

* Mezi jiné důvody nočního buzení se zavedenou sondou patří například kašel, obava z odpojení od sondy, úprava polohy přístroje, nepříjemný pocit, hluk, dítě, pes nebo jiné vnější podněty, bolest hlavy a nevolnost, změna polohy, strach ze zaspání, pálení žáhy nebo sucho v ústech.

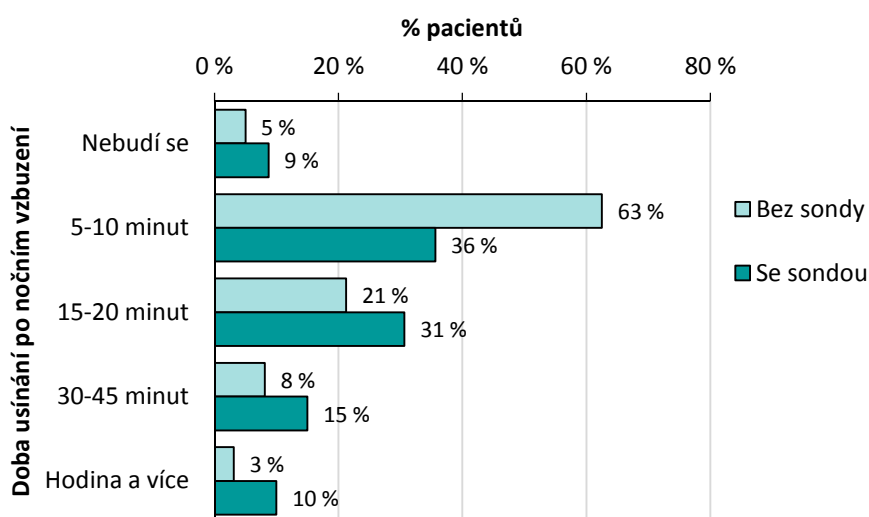
5.3.2.6 Hodnocení doby usínání po nočním vzbuzení před a po zavedení sondy (otázky 14 a 15 z dotazníku)

V tabulce 17. a na obrázku 24. jsou uvedeny výsledky odpovědí pacientů na otázku, jak dlouho jim trvá usínání po nočním vzbuzení před a po zavedení sondy. Počet pacientů, kteří na otázku frekvence nočního buzení (otázky 10 a 11 z dotazníku) odpověděli, že se v noci nebudí, však nesouhlasí s počtem pacientů, kteří tutéž odpověď uvedli u otázky týkající se doby usínání po probuzení (otázky 14 a 15 z dotazníku). Část pacientů tedy v jedné otázce uvedla, že se v noci nebudí, a následně uvedla konkrétní dobu trvání usínání po probuzení.

Téměř 63 % pacientů bez sondy dle uvedených odpovědí usíná po nočním probuzení do 10 minut, zatímco se sondou tutéž odpověď uvedlo jen 36 % pacientů. Naopak déle než hodinu bez sondy usínaly pouze 3 % pacientů, se sondou 10 % pacientů.

Tabulka 17. Doba usínání po nočním probuzení před a po zavedení sondy (n = 160).

Doba usínání po probuzení	Bez sondy		Se sondou	
	n	%	n	%
Nebudí se	8	5,0 %	14	8,8 %
5-10 minut	100	62,5 %	57	35,6 %
15-20 minut	34	21,3 %	49	30,6 %
30-45 minut	13	8,1 %	24	15,0 %
Hodina a více	5	3,1 %	16	10,0 %



Obrázek 24. Doba usínání po nočním probuzení před a po zavedení sondy (n = 160).

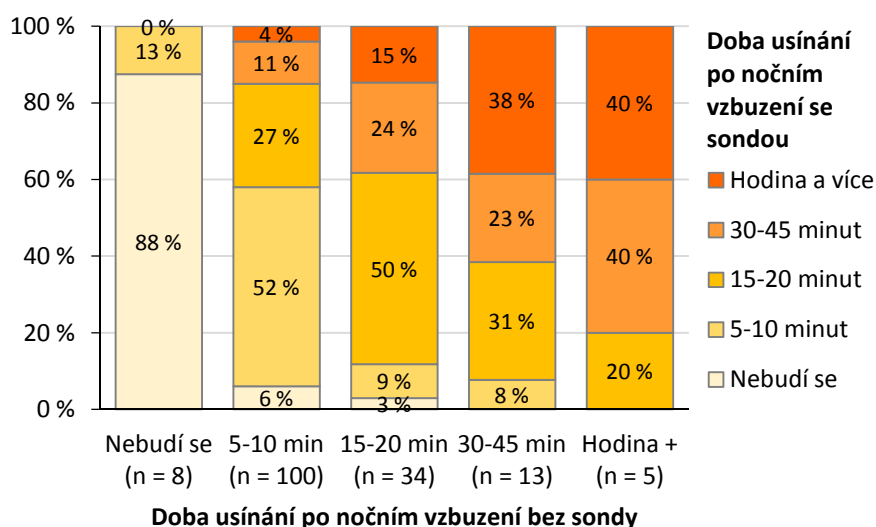
Tabulka 18. charakterizuje vztah doby usínání po nočním probuzení před zavedením sondy a po jejím zavedení. Obrázek 25. pak tento vztah graficky znázorňuje vzhledem k době usínání po nočním probuzení bez sondy.

Celkem 51 % pacientů nepozorovalo změnu v době usínání po nočním probuzení před zavedením sondy a po jejím zavedení. Prokázalo se však, že dochází ke statisticky významné změně v době usínání po vzbuzení po zavedení sondy. U 38 % pacientů došlo k prodloužení této doby, zatímco u 11 % pacientů se tato doba zkrátila.

Tabulka 18. Sumarizace a hodnocení vztahu doby usínání po nočním probuzení před a po zavedení sondy (n = 160).

Doba usínání po vzbuzení	Se sondou										p-hodnota
	Nebudí se		5-10 minut		15-20 minut		30-45 minut		Hodina a více		
Bez sondy	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	< 0,001
Nebudí se	7	4,4 %	1	0,6 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	
5-10 minut	6	3,8 %	52	32,5 %	27	16,9 %	11	6,9 %	4	2,5 %	
15-20 minut	1	0,6 %	3	1,9 %	17	10,6 %	8	5,0 %	5	3,1 %	
30-45 minut	0	0,0 %	1	0,6 %	4	2,5 %	3	1,9 %	5	3,1 %	
Hodina a více	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,6 %	2	1,3 %	2	1,3 %	

- 50,6 % Pacienti, u kterých **nedošlo ke změně** doby usínání po vzbuzení po zavedení sondy (n = 81)
- 38,1 % Pacienti, u kterých došlo k **prodloužení** doby usínání po vzbuzení po zavedení sondy (n = 61)
- 11,3 % Pacienti, u kterých došlo ke **zkrácení** doby usínání po vzbuzení po zavedení sondy (n = 18)

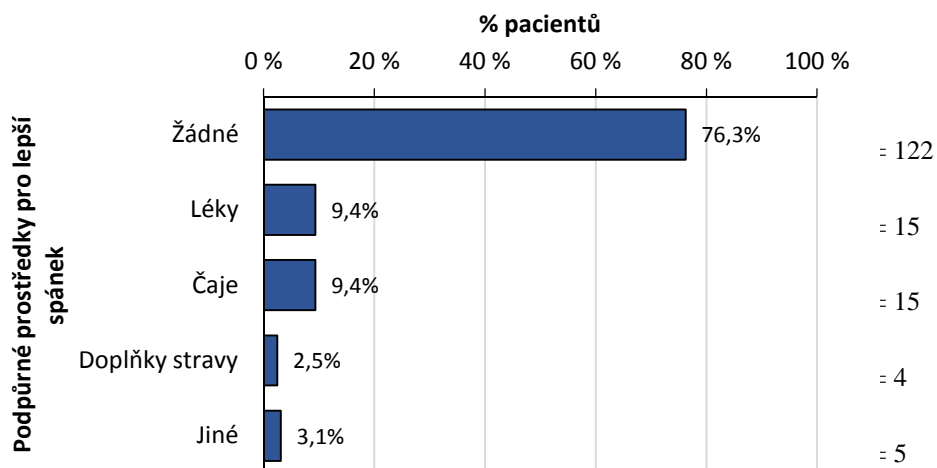


Obrázek 25. Vztah doby usínání po nočním probuzení před a po zavedení sondy (n = 160).

5.3.2.7 Hodnocení ostatních dotazníkových otázek týkajících se možných faktorů ovlivňujících kvalitu spánku (otázky 16–25 z dotazníku)

Léky na spaní a podpůrné prostředky pro lepší spánek (otázka 16)

Na obrázku 26. jsou znázorněny odpovědi pacientů na otázku, zda užívají léky na spaní nebo jiné podpůrné prostředky pro lepší spánek. Celkem 76 % pacientů nic pro lepší spánek neužívá, léky užívá 9 % pacientů a 15 % pacientů užívá jiné podpůrné prostředky.

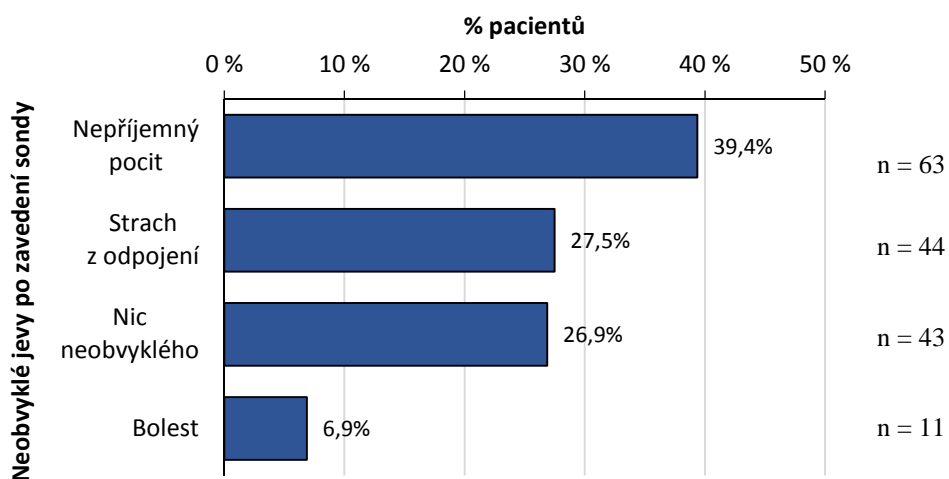


Obrázek 26. Užívání podpůrných prostředků pro lepší spánek (n = 160*).

* Jeden pacient uvedl, že užívá léky i čaje – tento pacient je zahrnut v obou kategoriích.

Neobvyklé jevy po zavedení sondy (otázka 17)

Obrázek 27. prezentuje neobvyklé jevy, které pacienti zaznamenali při usínání po zavedení sondy. Celkem 27 % pacientů nezaznamenalo při usínání se sondou žádné neobvyklé jevy, 40 % pacientů zaregistrovalo nepříjemný pocit, 28 % pacientů mělo strach z odpojení a 7 % cítilo bolest.

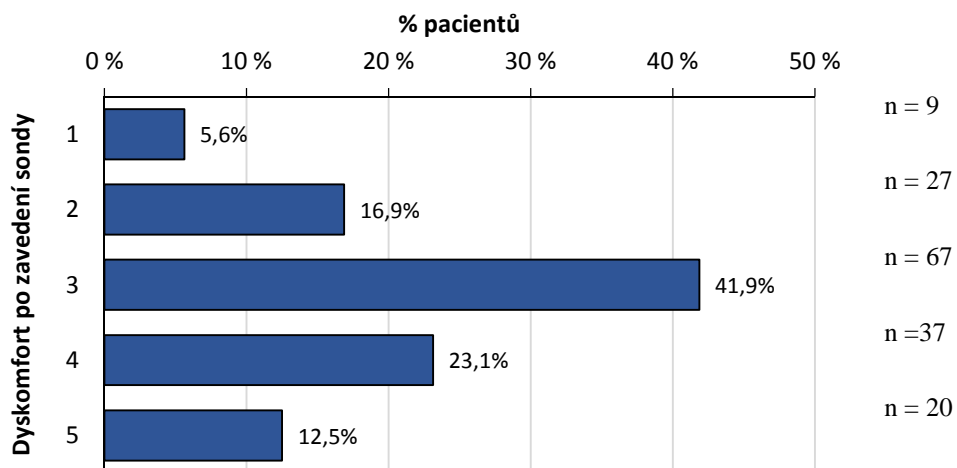


Obrázek 27. Výskyt neobvyklých jevů po zavedení sondy (n = 160*).

* Jeden pacient uvedl, že se u něj objevila bolest a zároveň i strach z odpojení – tento pacient je zahrnut v obou kategoriích.

Dyskomfort (nepohoda) ze zavedenou sondou (otázka 18)

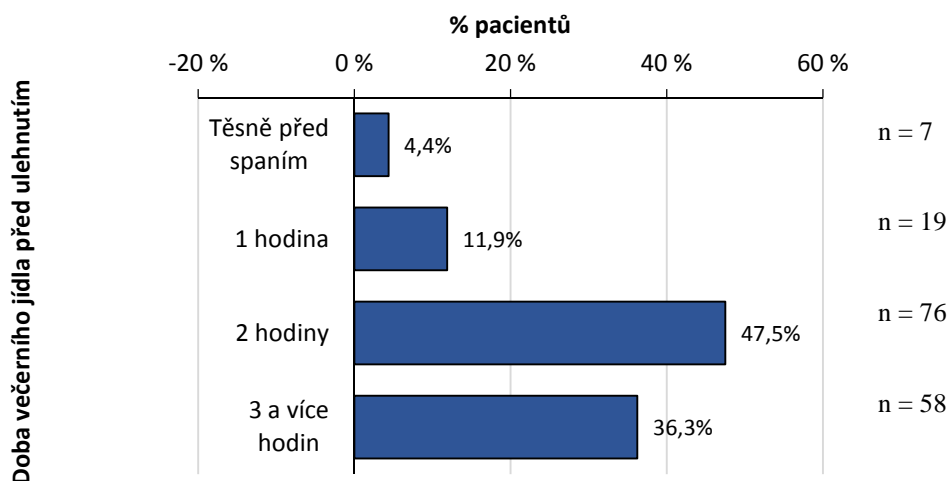
Na obrázku 28. jsou uvedeny odpovědi na otázku týkající se dyskomfortu / nepohody po zavedení sondy, hodnocené na škále 1 až 5 (1 = nejmenší nepohoda a 5 = největší dyskomfort). U pacientů převažuje neutrální pocit po zavedení sondy (42 %, hodnocení 3).



Obrázek 28. Hodnocení dyskomfortu (nepohody) po zavedení sondy (n = 160).

Obvyklá doba večerního jídla před ulehnutím (otázka 19)

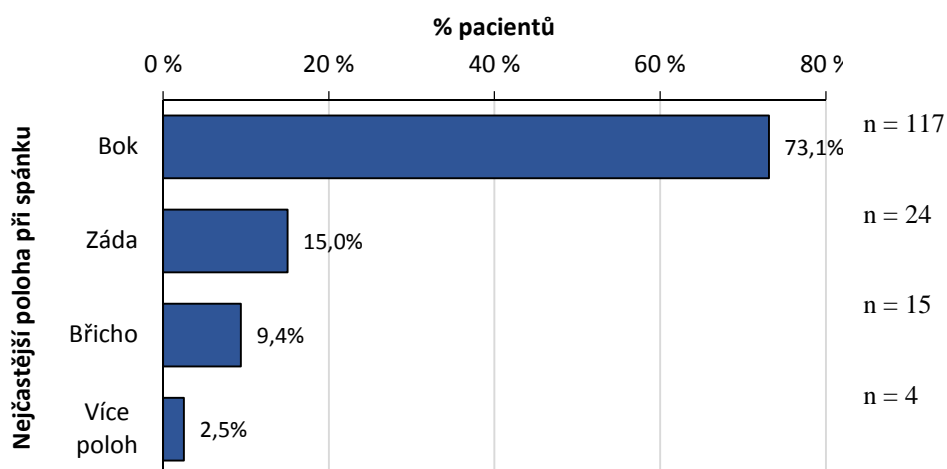
Obrázek 29. znázorňuje jídelní návyky pacientů před spaním. Celkem 84 % pacientů jí poslední večerní jídlo 2 a více hodin před ulehnutím a pouze 4 % pacientů večeří těsně před spaním (tj. méně než hodinu).



Obrázek 29. Obvyklá doba večerního jídla před ulehnutím (n = 160).

Nejčastější poloha při spánku (otázka 20)

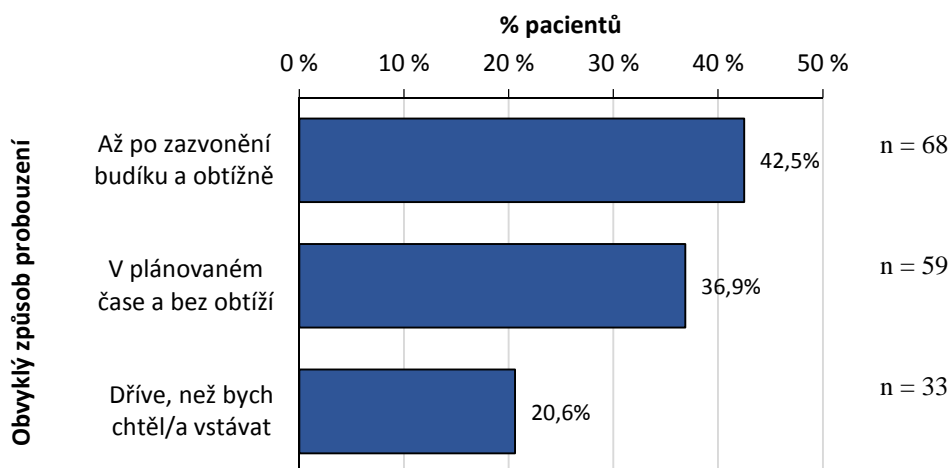
Na obrázku 30. jsou znázorněny odpovědi pacientů na jejich nejčastější polohu při spánku. Nejvíce pacientů (73 %) je zvyklých spát na boku, následuje poloha na zádech (15 % pacientů). Na břicho spí 9 % pacientů a pouze necelá 3 % pacientů uvedla, že spí ve více polohách.



Obrázek 30. Nejčastější poloha při spánku (n = 160).

Obvyklý způsob probouzení (otázka 21)

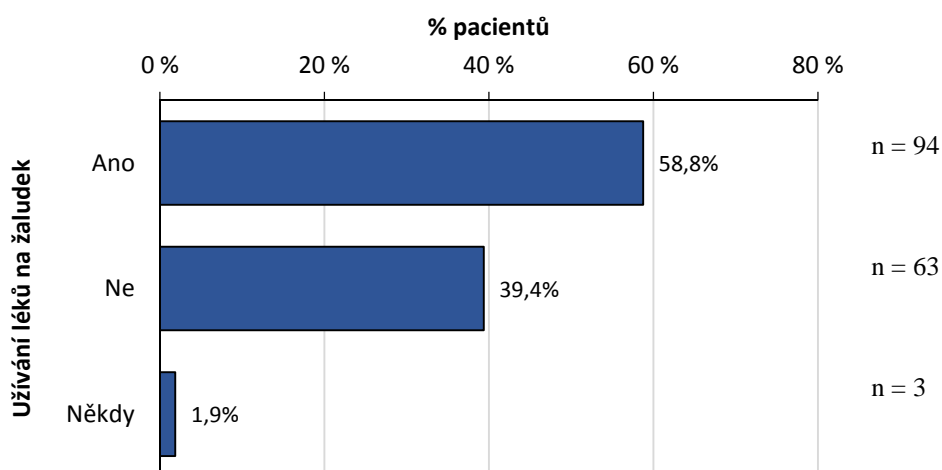
Obrázek 31. prezentuje odpovědi pacientů na jejich obvyklý způsob probouzení. Celkem 42 % pacientů uvedlo, že se budí po zazvonění budíku a obtížně, 37 % pacientů se budí na čas a bez obtíží a 21 % se budí dříve, než by chtěli.



Obrázek 31. Obvyklý způsob probouzení (n = 160).

Užívání léků na žaludek – PPI (blokátory protonové pumpy) léky (otázka 22)

Počet a podíl pacientů užívajících PPI léky je sumarizován a graficky znázorněn na obrázku 32. Přes 60 % pacientů užívá nějaký z léků na žaludek, ať už pravidelně (59 %), nebo jen někdy (2 %).



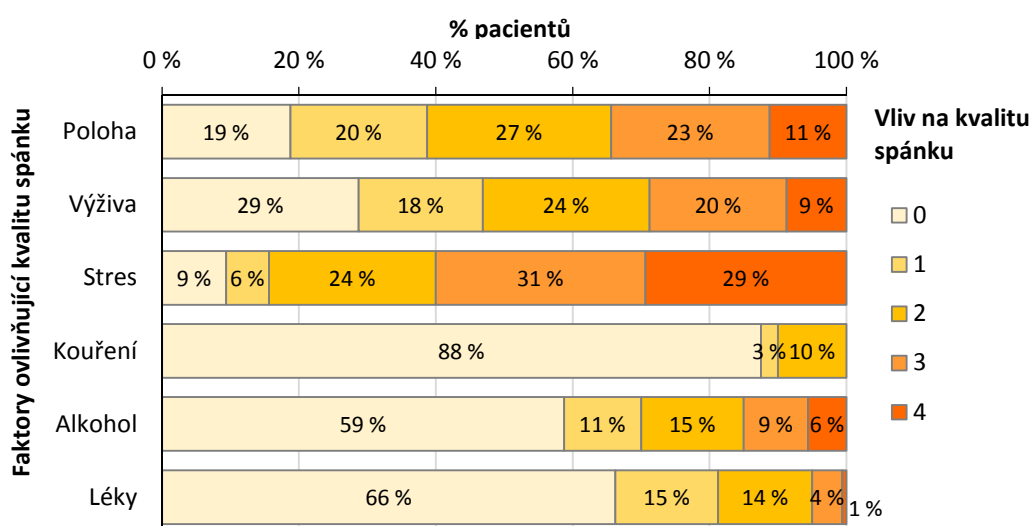
Obrázek 32. Užívání léků na žaludek – PPI (n = 160).

Hodnocení vlivu vybraných faktorů na kvalitu spánku podle pacientů (otázka 23)

Pacienti hodnotili vybrané faktory na škále 0 až 4 podle toho, nakolik podle nich ovlivňují kvalitu jejich spánku. Výsledky jsou sumarizovány v tabulce 19. a graficky znázorněny na obrázku 33. Hodnocení bylo následující: 0 = žádný vliv na kvalitu spánku, 4 = velký vliv na kvalitu spánku. Podle pacientů nejvíce ovlivňuje jejich kvalitu spánku stres, poloha při spaní a výživa. Naopak nejmenší vliv má dle pacientů kouření. Z dotazníku však není patrné, kolik kuřáku mezi pacienty je. Stejně tak u otázky alkoholu a léků nelze poznat, kolik pacientů je vlastně užívá. Tedy vysoký počet pacientů, kteří odpověděli, že na jejich kvalitu spánku nemá kouření, alkohol nebo léky žádný vliv, může být způsoben tím, že se jich tato problematika vůbec netýká.

Tabulka 19. Vliv vybraných faktorů na kvalitu spánku (n = 160).

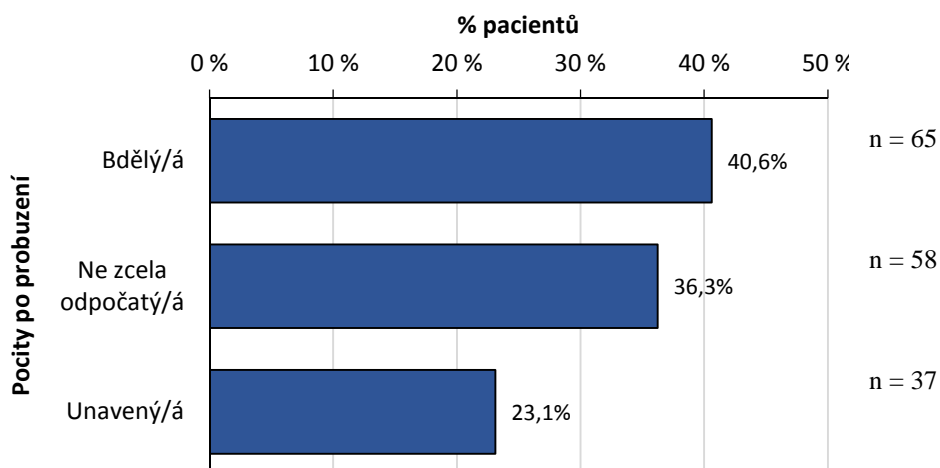
Faktory	Hodnocení vlivu daného faktoru na kvalitu spánku									
	0 = žádný vliv		1		2		3		4 = velký vliv	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Poloha	30	18,8 %	32	20,0 %	43	26,9 %	37	23,1 %	18	11,3 %
Výživa	46	28,8 %	29	18,1 %	39	24,4 %	32	20,0 %	14	8,8 %
Stres	15	9,4 %	10	6,3 %	39	24,4 %	49	30,6 %	47	29,4 %
Kouření	140	87,5 %	4	2,5 %	16	10,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Alkohol	94	58,8 %	18	11,3 %	24	15,0 %	15	9,4 %	9	5,3 %
Léky	106	66,3 %	24	15,0 %	22	13,8 %	7	4,4 %	1	0,6 %



Obrázek 33. Vliv vybraných faktorů na kvalitu spánku (n = 160).

Pocity po probuzení (otázka 24)

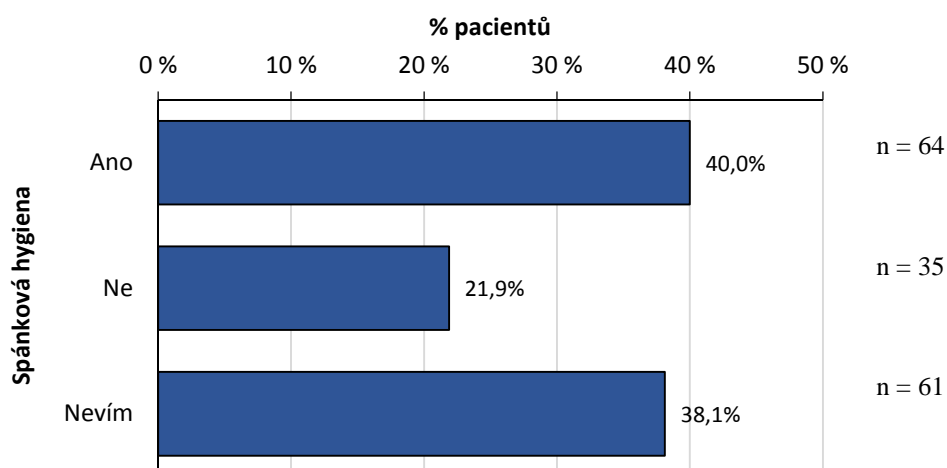
Na obrázku 34. jsou znázorněny odpovědi pacientů na otázku, jak se cítí po probuzení. Přes 40 % pacientů uvedlo, že se cítí bděle, 36 % se cítí neodpočatě a 23 % pacientů je po probuzení stále ospalých a unavených.



Obrázek 34. Pocity po probuzení (n = 160).

Dodržování zásad spánkové hygieny (otázka 25)

Odpovědi na otázku ohledně dodržování zásad spánkové hygieny u pacientů jsou sumarizovány a znázorněny na obrázku 35. Celkem 40 % pacientů dodržuje zásady správné spánkové hygieny, 22 % pacientů je nedodržuje a 38 % pacientů odpovědělo, že neví.



Obrázek 35. Dodržování zásad spánkové hygieny (n = 160).

5.3.2.8 Hodnocení vlivu vybraných faktorů na změny v kvalitě spánku po zavedení sondy

Tato část se věnuje hodnocení vlivu vybraných faktorů na změny v délce spánku, ohodnocení kvality spánku pacientem, době usínání, frekvenci nočního buzení a době usínání po vzbuzení u pacientů po zavedení sondy. Faktory jsou rozděleny do tří skupin:

- Vnitřní faktory (strach, bolest, stres, užívání léků)
- Vnější faktory (alkohol, životní styl – výživa, jídlo před spaním, spánková hygiena)
- Demografické faktory (pohlaví, věk, nadváha dle BMI, nejvyšší dosažené vzdělání)

Některé faktory (stres, léky, alkohol a výživa) značí hodnocení samotného pacienta, tedy do jaké míry si myslí, že daný faktor ovlivňuje jeho kvalitu spánku. Odpovědi byly sloučeny vždy do tří kategorií: 0 (bez vlivu), 1-2 (mírný vliv), 3-4 (velký vliv). Hodnocení vlivu těchto faktorů na změny v kvalitě spánku tedy například značí, zda častěji dochází po zavedení sondy ke zhoršení kvality spánku u pacientů, kteří si myslí, že daný faktor má na kvalitu jejich spánku velký vliv.

Faktory jako bolest a strach jsou zase odpověďmi na otázku týkající se neobvyklých jevů, které se u pacientů mohly objevit po zavedení sondy. Tedy zda u pacientů, kteří po zavedení sondy cítili bolest nebo strach z odpojení sondy od přístroje, dochází častěji ke zhoršení (případně zlepšení) kvality spánku.

Změna doby spánku po zavedení sondy (otázky 4 a 5)

Tabulka 20. se věnuje sumarizaci a hodnocení vlivu vybraných faktorů na rozdíl v době spánku před a po zavedení sondy. **Statisticky významný vliv na rozdíl v délce spánku se prokázal u bolesti po zavedení sondy a názoru pacienta na vliv výživy na kvalitu spánku.** U pacientů, kteří pociťovali po zavedení sondy bolest, docházelo častěji ke zkrácení doby spánku a to v průměru o 2 hodiny. Pacienti, kteří uvedli, že jejich kvalitu spánku ovlivňuje výživa (ať už mírně nebo hodně – 1-4), spí v průměru o hodinu méně než pacienti, podle kterých nemá výživa na kvalitu spánku žádný vliv.

Změna v hodnocení kvality spánku po zavedení sondy (otázky 6 a 7)

V tabulce 21. jsou uvedeny výsledky hodnocení změny v ohodnocení kvality spánku pacientem po zavedení sondy dle vybraných vnitřních, vnějších a demografických faktorů. **Statisticky významný vliv se prokázal rovněž u bolesti po zavedení sondy a názoru**

pacienta na vliv výživy na kvalitu spánku. U pacientů, kteří pociťovali bolest po zavedení sondy, se zhoršení kvality spánku vyskytlo v 91 % případů, zatímco mezi pacienty, kteří bolest nepociťovali, bylo zhoršení kvality spánku zaznamenáno ve 49 % případů. U pacientů, kteří uvedli mírný vliv výživy na kvalitu jejich spánku (tj. výživu hodnotili jako 1 nebo 2), se častěji objevilo zhoršení kvality spánku (21% nárůst pacientů se zhoršenou kvalitou spánku oproti pacientům, podle kterých výživa nemá na kvalitu spánku vliv).

Změna v době usínání po zavedení sondy (otázky 8 a 9)

Tabulka 22. se věnuje hodnocení vlivu vybraných faktorů na změnu v délce usínání před a po zavedení sondy. **Neprokázal se statisticky významný vliv žádného z vybraných vnitřních, vnějších a demografických faktorů na změnu v délce usínání po zavedení sondy.**

Změna ve frekvenci nočního buzení po zavedení sondy (otázky 10 a 11)

Tabulka 23. uvádí výsledky hodnocení vlivu vybraných faktorů na změnu ve frekvenci nočního buzení po zavedení sondy. **Jako statisticky významné faktory, které ovlivňují četnost nočního buzení, se prokázaly názory pacientů na vliv stresu a výživy na kvalitu spánku.** U pacientů, kteří uvedli velký vliv stresu (3-4) nebo mírný až velký vliv výživy (1-4) na kvalitu jejich spánku, docházelo méně často ke snížení frekvence nočního buzení (tedy zlepšení) po zavedení sondy ve srovnání s ostatními pacienty.

Změna v době usínání po vzbuzení (otázky 14 a 15)

Výsledky hodnocení vlivu vybraných faktorů na změnu v době usínání po nočním probuzení po zavedení sondy jsou uvedeny v tabulce 24. **Statisticky významný vliv na tuto změnu se prokázal u strachu pacienta z odpojení sondy od přístroje a vzdělání pacienta.** U pacientů, kteří pociťují strach z odpojení sondy od přístroje, docházelo častěji k prodloužení doby usínání po vzbuzení.

Tabulka 20. Hodnocení vlivu vybraných faktorů na rozdíl v době spánku před a po zavedení sondy (otázky 4 a 5 v dotazníku).

		Změna v době spánku po zavedení sondy (hodiny)						p-hodnota
		n	%	Průměr	SD	Medián	Min; max	
Vnitřní faktory								
Strach	Ne	117	73,1 %	-1,0	1,4	-1	-8; 1	0,324
	Ano	43	26,9 %	-0,7	1,6	-1	-6; 3	
Bolest	Ne	149	93,1 %	-0,8	1,4	-1	-8; 3	< 0,001
	Ano	11	6,9 %	-2,5	1,5	-2	-5; -1	
Stres	Bez vlivu	15	9,4 %	-0,5	0,8	0	-2; 1	0,167
	Mírný vliv	49	30,6 %	-0,7	1,6	0	-8; 2	
	Velký vliv	96	60,0 %	-1,0	1,4	-1	-6; 3	
Léky	Bez vlivu	106	66,3 %	-0,8	1,5	0	-8; 3	0,238
	Mírný vliv	46	28,8 %	-1,1	1,3	-1	-5; 1	
	Velký vliv	8	5,0 %	-1,0	1,4	-1	-3; 1	
Vnější faktory								
Alkohol	Bez vlivu	94	58,8 %	-0,8	1,4	-1	-5; 3	0,235
	Mírný vliv	42	26,3 %	-1,1	1,4	-1	-6; 2	
	Velký vliv	24	15,0 %	-1,0	1,8	-1	-8; 1	
Výživa	Bez vlivu	46	28,8 %	-0,4	1,0	0	-5; 1	0,002
	Mírný vliv	68	42,5 %	-1,1	1,5	-1	-6; 3	
	Velký vliv	46	28,8 %	-1,0	1,6	-1	-8; 1	
Večerní jídlo	Těsně před	7	4,4 %	-0,4	1,7	0	-3; 2	0,266
	1 hodina	19	11,9 %	-1,1	2,0	0	-8; 2	
	2 hodiny	76	47,5 %	-1,1	1,5	-1	-6; 1	
	3 a více hodin	58	36,3 %	-0,6	1,1	-1	-3; 3	
Spánková hygiena	Ano	64	40,0 %	-0,9	1,3	-1	-5; 1	0,991
	Ne	35	21,9 %	-0,9	1,7	-1	-8; 2	
	Nevím	61	38,1 %	-0,9	1,5	-1	-6; 3	
Demografické faktory								
Pohlaví	Muž	51	31,9 %	-1,0	1,7	-1	-8; 2	0,773
	Žena	109	68,1 %	-0,8	1,3	-1	-5; 3	
Kategorizovaný věk	18-25 let	15	9,4 %	-1,5	2,0	-1	-8; 1	0,194
	26-35 let	21	13,1 %	-0,5	1,4	0	-3; 2	
	36-45 let	31	19,4 %	-1,0	1,2	-1	-5; 1	
	46-60 let	58	36,3 %	-0,8	1,4	-1	-5; 3	
	61 a více let	35	21,9 %	-0,9	1,5	0	-6; 1	
Vzdělání	Základní	11	6,9 %	-1,3	2,4	0	-8; 0	0,451
	Vyučen/a	37	23,1 %	-0,9	1,3	-1	-4; 3	
	Středoškolské	58	36,3 %	-1,0	1,4	-1	-6; 1	
	Vyšší odborné	10	6,3 %	-1,3	1,6	-1	-5; 0	
	Vysokoškolské	44	27,5 %	-0,5	1,3	0	-5; 2	
BMI	< 25 kg/m ²	67	41,9 %	-1,0	1,6	-1	-8; 2	0,398
	≥ 25 kg/m ²	93	58,1 %	-0,8	1,3	-1	-5; 3	

Tabulka 21. Hodnocení vlivu faktorů na změnu v hodnocení kvality spánku před a po zavedení sondy (otázky 6 a 7 v dotazníku).

Změna v kvalitě spánku po zavedení sondy		Beze změny		Zhoršení		Zlepšení		Celkem		p-hodnota
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Vnitřní faktory										
Strach	Ne	43	36,8 %	59	50,4 %	15	12,8 %	117	100,0 %	0,602
	Ano	16	37,2 %	24	55,8 %	3	7,0 %	43	100,0 %	
Bolest	Ne	59	39,6 %	73	49,0 %	17	11,4 %	149	100,0 %	0,011
	Ano	0	0,0 %	10	90,9 %	1	9,1 %	11	100,0 %	
Stres	Bez vlivu	5	33,3 %	7	46,7 %	3	20,0 %	15	100,0 %	0,182
	Mírný vliv	24	49,0 %	22	44,9 %	3	6,1 %	49	100,0 %	
	Velký vliv	30	31,3 %	54	56,3 %	12	12,5 %	96	100,0 %	
Léky	Bez vlivu	39	36,8 %	56	52,8 %	11	10,4 %	106	100,0 %	0,470
	Mírný vliv	16	34,8 %	25	54,3 %	5	10,9 %	46	100,0 %	
	Velký vliv	4	50,0 %	2	25,0 %	2	25,0 %	8	100,0 %	
Vnější faktory										
Alkohol	Bez vlivu	36	38,3 %	46	48,9 %	12	12,8 %	94	100,0 %	0,931
	Mírný vliv	14	33,3 %	24	57,1 %	4	9,5 %	42	100,0 %	
	Velký vliv	9	37,5 %	13	54,2 %	2	8,3 %	24	100,0 %	
Výživa	Bez vlivu	23	50,0 %	20	43,5 %	3	6,5 %	46	100,0 %	0,013
	Mírný vliv	15	22,1 %	44	64,7 %	9	13,2 %	68	100,0 %	
	Velký vliv	21	45,7 %	19	41,3 %	6	13,0 %	46	100,0 %	
Večerní jídlo	1 hodina	10	52,6 %	9	47,4 %	0	0,0 %	19	100,0 %	0,186
	2 hodiny	24	31,6 %	44	57,9 %	8	10,5 %	76	100,0 %	
	3 a více hodin	24	41,4 %	25	43,1 %	9	15,5 %	58	100,0 %	
	Těsně před	1	14,3 %	5	71,4 %	1	14,3 %	7	100,0 %	
Spánková hygiena	Ano	26	40,6 %	30	46,9 %	8	12,5 %	64	100,0 %	0,493
	Ne	9	25,7 %	23	65,7 %	3	8,6 %	35	100,0 %	
	Nevím	24	39,3 %	30	49,2 %	7	11,5 %	61	100,0 %	
Demografické faktory										
Pohlaví	Muž	19	37,3 %	30	58,8 %	2	3,9 %	51	100,0 %	0,117
	Žena	40	36,7 %	53	48,6 %	16	14,7 %	109	100,0 %	
Kategorizovaný věk	18-25 let	4	26,7 %	9	60,0 %	2	13,3 %	15	100,0 %	0,847
	26-35 let	8	38,1 %	12	57,1 %	1	4,8 %	21	100,0 %	
	36-45 let	10	32,3 %	18	58,1 %	3	9,7 %	31	100,0 %	
	46-60 let	24	41,4 %	25	43,1 %	9	15,5 %	58	100,0 %	
	61 a více let	13	37,1 %	19	54,3 %	3	8,6 %	35	100,0 %	
Vzdělání	Základní	2	18,2 %	7	63,6 %	2	18,2 %	11	100,0 %	0,246
	Vyučen/a	13	35,1 %	22	59,5 %	2	5,4 %	37	100,0 %	
	Středoškolské	19	32,8 %	31	53,4 %	8	13,8 %	58	100,0 %	
	Vyšší odborné	3	30,0 %	7	70,0 %	0	0,0 %	10	100,0 %	
	Vysokoškolské	22	50,0 %	16	36,4 %	6	13,6 %	44	100,0 %	
BMI	< 25 kg/m ²	25	37,3 %	35	52,2 %	7	10,4 %	67	100,0 %	1,000
	≥ 25 kg/m ²	34	36,6 %	48	51,6 %	11	11,8 %	93	100,0 %	

Tabulka 22. Hodnocení vlivu faktorů na změnu v době usínání před a po zavedení sondy (otázky 8 a 9 v dotazníku).

Změna v době usínání po zavedení sondy		Beze změny		Zhoršení		Zlepšení		Celkem		p-hodnota
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Vnitřní faktory										
Strach	Ne	64	54,7 %	43	36,8 %	10	8,5 %	117	100,0 %	0,862
	Ano	22	51,2 %	17	39,5 %	4	9,3 %	43	100,0 %	
Bolest	Ne	82	55,0 %	54	36,2 %	13	8,7 %	149	100,0 %	0,396
	Ano	4	36,4 %	6	54,5 %	1	9,1 %	11	100,0 %	
Stres	Bez vlivu	8	53,3 %	6	40,0 %	1	6,7 %	15	100,0 %	0,979
	Mírný vliv	25	51,0 %	19	38,8 %	5	10,2 %	49	100,0 %	
	Velký vliv	53	55,2 %	35	36,5 %	8	8,3 %	96	100,0 %	
Léky	Bez vlivu	59	55,7 %	37	34,9 %	10	9,4 %	106	100,0 %	0,277
	Mírný vliv	23	50,0 %	21	45,7 %	2	4,3 %	46	100,0 %	
	Velký vliv	4	50,0 %	2	25,0 %	2	25,0 %	8	100,0 %	
Vnější faktory										
Alkohol	Bez vlivu	52	55,3 %	32	34,0 %	10	10,6 %	94	100,0 %	0,308
	Mírný vliv	23	54,8 %	15	35,7 %	4	9,5 %	42	100,0 %	
	Velký vliv	11	45,8 %	13	54,2 %	0	0,0 %	24	100,0 %	
Výživa	Bez vlivu	28	60,9 %	14	30,4 %	4	8,7 %	46	100,0 %	0,469
	Mírný vliv	32	47,1 %	31	45,6 %	5	7,4 %	68	100,0 %	
	Velký vliv	26	56,5 %	15	32,6 %	5	10,9 %	46	100,0 %	
Večerní jídlo	1 hodina	10	52,6 %	7	36,8 %	2	10,5 %	19	100,0 %	0,090
	2 hodiny	43	56,6 %	31	40,8 %	2	2,6 %	76	100,0 %	
	3 a více hodin	31	53,4 %	19	32,8 %	8	13,8 %	58	100,0 %	
	Těsně před	2	28,6 %	3	42,9 %	2	28,6 %	7	100,0 %	
Spánková hygiena	Ano	36	56,3 %	25	39,1 %	3	4,7 %	64	100,0 %	0,674
	Ne	18	51,4 %	13	37,1 %	4	11,4 %	35	100,0 %	
	Nevím	32	52,5 %	22	36,1 %	7	11,5 %	61	100,0 %	
Demografické faktory										
Pohlaví	Muž	25	49,0 %	24	47,1 %	2	3,9 %	51	100,0 %	0,144
	Žena	61	56,0 %	36	33,0 %	12	11,0 %	109	100,0 %	
Kategorizovaný věk	18-25 let	7	46,7 %	7	46,7 %	1	6,7 %	15	100,0 %	0,555
	26-35 let	8	38,1 %	11	52,4 %	2	9,5 %	21	100,0 %	
	36-45 let	19	61,3 %	9	29,0 %	3	9,7 %	31	100,0 %	
	46-60 let	35	60,3 %	20	34,5 %	3	5,2 %	58	100,0 %	
	61 a více let	17	48,6 %	13	37,1 %	5	14,3 %	35	100,0 %	
Vzdělání	Základní	6	54,5 %	3	27,3 %	2	18,2 %	11	100,0 %	0,257
	Vyučen/a	19	51,4 %	15	40,5 %	3	8,1 %	37	100,0 %	
	Středoškolské	27	46,6 %	26	44,8 %	5	8,6 %	58	100,0 %	
	Vyšší odborné	4	40,0 %	6	60,0 %	0	0,0 %	10	100,0 %	
	Vysokoškolské	30	68,2 %	10	22,7 %	4	9,1 %	44	100,0 %	
BMI	< 25 kg/m ²	37	55,2 %	25	37,3 %	5	7,5 %	67	100,0 %	0,914
	≥ 25 kg/m ²	49	52,7 %	35	37,6 %	9	9,7 %	93	100,0 %	

Tabulka 23. Hodnocení vlivu faktorů na změnu ve frekvenci nočního buzení před a po zavedení sondy (otázky 10 a 11 v dotazníku).

Změna ve frekvenci nočního buzení po zavedení sondy		Beze změny		Zhoršení		Zlepšení		Celkem		p-hodnota
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Vnitřní faktory										
Strach	Ne	58	49,6 %	50	42,7 %	9	7,7 %	117	100,0 %	0,078
	Ano	13	30,2 %	25	58,1 %	5	11,6 %	43	100,0 %	
Bolest	Ne	69	46,3 %	66	44,3 %	14	9,4 %	149	100,0 %	0,056
	Ano	2	18,2 %	9	81,8 %	0	0,0 %	11	100,0 %	
Stres	Bez vlivu	5	33,3 %	7	46,7 %	3	20,0 %	15	100,0 %	0,025
	Mírný vliv	22	44,9 %	19	38,8 %	8	16,3 %	49	100,0 %	
	Velký vliv	44	45,8 %	49	51,0 %	3	3,1 %	96	100,0 %	
Léky	Bez vlivu	43	40,6 %	54	50,9 %	9	8,5 %	106	100,0 %	0,476
	Mírný vliv	23	50,0 %	19	41,3 %	4	8,7 %	46	100,0 %	
	Velký vliv	5	62,5 %	2	25,0 %	1	12,5 %	8	100,0 %	
Vnější faktory										
Alkohol	Bez vlivu	39	41,5 %	44	46,8 %	11	11,7 %	94	100,0 %	0,384
	Mírný vliv	23	54,8 %	17	40,5 %	2	4,8 %	42	100,0 %	
	Velký vliv	9	37,5 %	14	58,3 %	1	4,2 %	24	100,0 %	
Výživa	Bez vlivu	21	45,7 %	17	37,0 %	8	17,4 %	46	100,0 %	0,048
	Mírný vliv	25	36,8 %	39	57,4 %	4	5,9 %	68	100,0 %	
	Velký vliv	25	54,3 %	19	41,3 %	2	4,3 %	46	100,0 %	
Večerní jídlo	1 hodina	9	47,4 %	7	36,8 %	3	15,8 %	19	100,0 %	0,158
	2 hodiny	34	44,7 %	40	52,6 %	2	2,6 %	76	100,0 %	
	3 a více hodin	25	43,1 %	25	43,1 %	8	13,8 %	58	100,0 %	
	Těsně před	3	42,9 %	3	42,9 %	1	14,3 %	7	100,0 %	
Spánková hygiena	Ano	33	51,6 %	25	39,1 %	6	9,4 %	64	100,0 %	0,334
	Ne	17	48,6 %	16	45,7 %	2	5,7 %	35	100,0 %	
	Nevím	21	34,4 %	34	55,7 %	6	9,8 %	61	100,0 %	
Demografické faktory										
Pohlaví	Muž	24	47,1 %	23	45,1 %	4	7,8 %	51	100,0 %	0,906
	Žena	47	43,1 %	52	47,7 %	10	9,2 %	109	100,0 %	
Kategorizovaný věk	18-25 let	5	33,3 %	9	60,0 %	1	6,7 %	15	100,0 %	0,554
	26-35 let	7	33,3 %	12	57,1 %	2	9,5 %	21	100,0 %	
	36-45 let	15	48,4 %	15	48,4 %	1	3,2 %	31	100,0 %	
	46-60 let	29	50,0 %	25	43,1 %	4	6,9 %	58	100,0 %	
	61 a více let	15	42,9 %	14	40,0 %	6	17,1 %	35	100,0 %	
Vzdělání	Základní	6	54,5 %	3	27,3 %	2	18,2 %	11	100,0 %	0,236
	Vyučen/a	16	43,2 %	20	54,1 %	1	2,7 %	37	100,0 %	
	Středoškolské	21	36,2 %	31	53,4 %	6	10,3 %	58	100,0 %	
	Vyšší odborné	4	40,0 %	6	60,0 %	0	0,0 %	10	100,0 %	
	Vysokoškolské	24	54,5 %	15	34,1 %	5	11,4 %	44	100,0 %	
BMI	< 25 kg/m ²	27	40,3 %	33	49,3 %	7	10,4 %	67	100,0 %	0,639
	≥ 25 kg/m ²	44	47,3 %	42	45,2 %	7	7,5 %	93	100,0 %	

Tabulka 24. Hodnocení vlivu faktorů na změnu v době usínání po vzbuzení před a po zavedení sondy (otázky 14 a 15 v dotazníku).

Změna v době usínání po vzbuzení po zavedení sondy		Beze změny		Zhoršení		Zlepšení		Celkem		p-hodnota
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Vnitřní faktory										
Strach	Ne	65	55,6 %	37	31,6 %	15	12,8 %	117	100,0 %	0,024
	Ano	16	37,2 %	24	55,8 %	3	7,0 %	43	100,0 %	
Bolest	Ne	75	50,3 %	56	37,6 %	18	12,1 %	149	100,0 %	0,675
	Ano	6	54,5 %	5	45,5 %	0	0,0 %	11	100,0 %	
Stres	Bez vlivu	6	40,0 %	6	40,0 %	3	20,0 %	15	100,0 %	0,191
	Mírný vliv	30	61,2 %	13	26,5 %	6	12,2 %	49	100,0 %	
	Velký vliv	45	46,9 %	42	43,8 %	9	9,4 %	96	100,0 %	
Léky	Bez vlivu	56	52,8 %	36	34,0 %	14	13,2 %	106	100,0 %	0,474
	Mírný vliv	21	45,7 %	22	47,8 %	3	6,5 %	46	100,0 %	
	Velký vliv	4	50,0 %	3	37,5 %	1	12,5 %	8	100,0 %	
Vnější faktory										100,0 %
Alkohol	Bez vlivu	49	52,1 %	33	35,1 %	12	12,8 %	94	100,0 %	0,733
	Mírný vliv	19	45,2 %	18	42,9 %	5	11,9 %	42	100,0 %	
	Velký vliv	13	54,2 %	10	41,7 %	1	4,2 %	24	100,0 %	
Výživa	Bez vlivu	26	56,5 %	15	32,6 %	5	10,9 %	46	100,0 %	0,649
	Mírný vliv	36	52,9 %	25	36,8 %	7	10,3 %	68	100,0 %	
	Velký vliv	19	41,3 %	21	45,7 %	6	13,0 %	46	100,0 %	
Večerní jídlo	1 hodina	11	57,9 %	6	31,6 %	2	10,5 %	19	100,0 %	0,367
	2 hodiny	35	46,1 %	35	46,1 %	6	7,9 %	76	100,0 %	
	3 a více hodin	32	55,2 %	18	31,0 %	8	13,8 %	58	100,0 %	
	Těsně před	3	42,9 %	2	28,6 %	2	28,6 %	7	100,0 %	
Spánková hygiena	Ano	31	48,4 %	25	39,1 %	8	12,5 %	64	100,0 %	0,883
	Ne	16	45,7 %	15	42,9 %	4	11,4 %	35	100,0 %	
	Nevím	34	55,7 %	21	34,4 %	6	9,8 %	61	100,0 %	
Demografické faktory										
Pohlaví	Muž	24	47,1 %	23	45,1 %	4	7,8 %	51	100,0 %	0,425
	Žena	57	52,3 %	38	34,9 %	14	12,8 %	109	100,0 %	
Kategorizovaný věk	18-25 let	9	60,0 %	5	33,3 %	1	6,7 %	15	100,0 %	0,618
	26-35 let	11	52,4 %	8	38,1 %	2	9,5 %	21	100,0 %	
	36-45 let	15	48,4 %	12	38,7 %	4	12,9 %	31	100,0 %	
	46-60 let	34	58,6 %	19	32,8 %	5	8,6 %	58	100,0 %	
	61 a více let	12	34,3 %	17	48,6 %	6	17,1 %	35	100,0 %	
Vzdělání	Základní	5	45,5 %	4	36,4 %	2	18,2 %	11	100,0 %	0,016
	Vyučen/a	24	64,9 %	11	29,7 %	2	5,4 %	37	100,0 %	
	Středoškolské	21	36,2 %	32	55,2 %	5	8,6 %	58	100,0 %	
	Vyšší odborné	6	60,0 %	4	40,0 %	0	0,0 %	10	100,0 %	
	Vysokoškolské	25	56,8 %	10	22,7 %	9	20,5 %	44	100,0 %	
BMI	< 25 kg/m ²	31	46,3 %	28	41,8 %	8	11,9 %	67	100,0 %	0,646
	≥ 25 kg/m ²	50	53,8 %	33	35,5 %	10	10,8 %	93	100,0 %	

6 Diskuze

Refluxní choroba jícnu (RCHJ) je ubikvitární, multifaktoriální a potenciálně rizikové onemocnění, které je způsobeno prolongovaným kontaktem žaludečního, popřípadě i duodenálního obsahu s epitelem jícnu. Obecné dělení refluxní nemoci na endoskopicky pozitivní a negativní typ RCHJ je pouze dle endoskopického obrazu. V současné době, při použití novějších vyšetřovacích postupů, se více setkáváme s dělením na tzv. klasickou refluxní chorobu jícnu s typickými jícnovými příznaky a atypické formy nebo lépe extraezofageální refluxní nemoc (EER), která postihuje opravdu široké spektrum pacientů s ORL a plicní symptomatologií. V diagnostice RCHJ se mimo symptomatologii, která nemá dostatečnou senzitivitu a specificitu¹⁶⁵ uplatňuje endoskopické vyšetření horní části GIT s nezastupitelnou rolí využití histologických odběrů při podezření na komplikace RCHJ. Starší metody, například RTG polykací akt jícnem, jsou pro diagnostiku komplexní RCHJ obtížně využitelné pro nízkou senzitivitu i specificitu. Novější metody, většinou probíhající v ambulantních podmínkách v průběhu 24 hodin, s „minimální“ invazivitou vůči pacientovi, poskytly širší pohled na problematiku refluxu, zvláště u skupiny pacientů s obtížně prokazatelným vztahem refluxu k symptomatologii, a to u skupiny s EER. Ambulantní monitoring patologického refluxu metodou 24hodinové pH-metrie přinesl v minulých letech významné poznatky o kyselé složce refluxátu a umožnil hodnotit a kvantifikovat patologický reflux do distální části jícnu. Interpretace výsledků má odpovědět na následující otázky: 1. zda expozice distální části jícnu je ve srovnání s fyziologickými hodnotami populace vyšší a 2. zda symptomatologie při měření je v korelaci s naměřeným poklesem pH pod fyziologickou mez. V hodnocení výsledku užíváme nejčastěji parametr procenta doby, po kterou bylo v měřené oblasti jícnu patologické pH, tedy $\text{pH} < 4$. Hodnota může být ovlivněna polohou pacienta (nárůst expoziční doby vleže). Také konzumace kyselé stravy a tekutin může ovlivnit procento expoziční doby. Z tohoto důvodu jsou z definitivní analýzy eliminovány epizody jídla. Variantou kvantifikace patologického refluxu je kumulativní skóre Johnsonovo a DeMeesterovo (JD score), které byla renovováno DeMeesterem a v této podobě je po dlouhá léta využíváno. Jedinou výtkou mu může být jen fakt, že v sobě nezahrnuje informaci o korelaci symptomatologie a refluxu. Z doplňujících možností pH-metrického vyšetření je korelace pacientem udaných symptomů s objektivně naměřeným patologickým pH v jícnu, tzv. symptomový index – SI.¹⁶⁶ První, kdo uvedl SI, byl Wiener a kol. – jako procento symptomů s naměřeným poklesem pH pod 4 v 5minutovém časovém úseku, děleno celkovým počtem symptomů během měření. Pozitivní, tedy průkazná hodnota SI, je více než

50 %.¹²² Během letité praxe s pH-metrií se mírně upravovala metodika výpočtu, respektive se zkrátil 5minutový interval na 2minutový.¹⁶⁶ Indexem SAP (Symptom Association Probability) se vyjadřuje statistická míra pravděpodobnosti asociace symptomů a refluxu. Za pozitivní se považuje, pokud převyšuje hodnotu 90 %. V současnosti se do popředí dostala metoda multikanálové impedance jícnu v kombinaci s pH-metrií (MII-pH), kterou využívá také naše pracoviště. Jasnými výhodami tohoto vyšetření je možnost diagnostiky širokého spektra poruch. MII-pH lze využít u pacientů s klasickou refluxní symptomatologií, negativním průkazem makroskopické ezofagitidy, negativním nálezem na 24hodinové pH-metrii jícnu, dále u pacientů s extraezofagální symptomatologií s negativními nálezy nebo již prokázaným patologickým nálezem vyšší expoziční doby pro $\text{pH} < 4$ v distálním jícnu ke stanovení proximálního šíření patologického refluxu, u pacientů již předléčených PPI nebo na léčbě s PPI. MII-pH se uplatní v případě, že je podezření na selhávání HCl-supresivní terapie u pediatrických pacientů, u kterých může alkalická mléčná dieta pufrovat a tudíž i maskovat patologický kyselý reflux, u pacientů před laparoskopickou fundoplikací – zvláště k verifikaci převahy funkční etiologie symptomatologie. Srovnáním výsledků souboru pacientů byla zjištěna významná odlišnost charakteru patologického refluxátu mezi skupinami pacientů trpících „klasickým“ patologickým refluxem (skupina RCHJ) a skupinou pacientů s předpokládaným extraezofageálním refluxem – pacienti s ORL symptomatologií a pacienti s problematikou plicní, u kterých se kauzální vztah s refluxem předpokládal. Převaha kyselé komponenty u pacientů s RCHJ je v souladu s literaturou a je potvrzením již známé skutečnosti, že excesivní expozice jícnu kyselému žaludečnímu obsahu vede ke klasické jícnové symptomatologii, tedy k pyróze. V případě prolongovaného působení kyselého žaludečního obsahu na sliznici jícnu dochází již k viditelným slizničním změnám jícnového epitelu a různému stupni makroskopického poškození. Pro tento typ pacientů se vžilo označení erozivní refluxní ezofagitidy. Je třeba však vnímat skutečnost, že až 60 % pacientů trpících pyrózou má negativní endoskopický nález.^{164,165} Vhodnou diagnostickou metodou se jeví právě 24hodinový monitoring pH a impedance. Dříve používané samotné hodnocení pouze distálního refluxu při jedнокanálové 24hodinové pH-metrii má u těchto pacientů přibližně stejnou senzitivitu i specificitu jako dobře provedený terapeutický test PPI. Refluxát, který se dostává v nesprávný okamžik na nesprávné místo, vyvolává široké spektrum příznaků.

Významnou roli na spuštění příznaků má:

1. Subjektivní vnímání a individuální nastavení senzitivního prahu
2. Charakteristika refluxátu - zda se jedná o čistě kapalinu, plyn, či kombinaci obojího
3. Chemické a fyzikální složení refluxátu

Vztahem plicních onemocnění k patologickému refluxu se zabývalo mnoho studií, které v podstatě dokazují obtížnost v diagnostice této souvislosti (GFS má malou výtěžnost záchytu ezofagitidy u pacientů s EER).¹⁶⁷ 24hodinová pH-metrie má sice senzitivitu přesahující 90 %, ale pouze pro záchyt expozice kyselého refluxátu do jícnu a popisovaná specificita tohoto vyšetření je u pacientů s chronickým kašlem pouze 66 %.¹⁶⁸⁻¹⁷¹ Rovněž snaha o využití terapeutického testu PPI pro potvrzení kauzality vztahu RCHJ a EER vychází velmi sporně. Metaanalytické vyhodnocení 5 placebem kontrolovaných studií u dospělých s chronickým kašlem vyhodnotilo výsledky jako insuficientní v neprospěch terapeutického testu.¹⁴³ Úskalím všech studií může být i výběr pacientů s chronickým kašlem, neboť bylo zjištěno, že před zařazením do studie nebývá vylučována možnost sensorického neuropatického kašle. Tento typ kašle má mechanismus spuštění zřejmě zcela nezávislý na refluxu a tudíž i snaha o diagnostiku a léčbu může být významným způsobem zkreslena.^{167,172,173} Recentní práce udávají, že až 31 % pacientů trpících chronickým kašlem má typ kašle sensoricko-neuropatický.^{174,175,176} U stejné skupiny pacientů je udáván dobrý efekt off-label podávané medikace amitriptylinem a gabapentinem.^{174,175} U skupiny pacientů s astmatem je role patologického gastroezofageálního refluxu rovněž kontroverzní. Dle Cochrane přehledu¹⁷² byl zjištěn velmi malý efekt léčby RCHJ na zlepšení symptomatologie astmatu, v další studii Sontaga a kol.¹⁷⁷ nebylo prokázáno zlepšení parametrů vitálních funkcí astmatiků nebo snížení spotřeby léků na astma, zatímco signifikantně pokleslo symptomové skóre pro RCHJ u stejných pacientů ve studii. Současná terapeutická doporučení pro pacienty s plicní problematikou (chronický kašel a astma) bez nebo s konkomitantní pyrózou reflektují rovněž výše popisovanou nejistotu vztahu refluxu a kašle a zahrnují iniciální empirickou terapii PPI (jedna nebo dvě denní dávky) do dobu 2-3 měsíců. Pacienti s dobrým efektem terapie mají být ponecháni na dlouhodobé léčbě s minimálním množstvím PPI, která zajistí asymptomaticnost. U skupiny non-respondérů musí být zvážen další diagnostický postup, nejlépe 24hodinová MII-pH.^{174,178} Jícnová impedance a pH metrie je vhodným vyšetřením u pacientů s RCHJ v případě, že je nutno zhodnotit efektivitu léčby, resp. verifikovat selhání konzervativní léčby, popřípadě zjistit souvislost pacientem udaných obtíží s objektivně naměřeným refluxem. V naší praxi však užití symptomového indexu (SI) a dále výpočty SAP nekorelují s literárními

údaji ze studií a naše pracoviště se v diagnostice RCHJ o tyto indexy významně neopírá, považujeme je za informativní. Výjimkou jsou pacienti s atypickými projevy RCHJ, u nichž je podezření spíše na funkční typ vzniku pyrózy nebo pacienti s podezřením na nozologickou jednotku, označovanou jako tzv. ke kyselině senzitivní jícen. Tato skupina pacientů nebyla do této práce zařazena z důvodu zkreslení výsledků pro možný významný překryv s onemocněními funkčního charakteru. Významným zjištěním práce byla statisticky významná rozdílnost refluxátu mezi skupinami pacientů s RCHJ a EER. Pouze v práci Decalmera a kol. je uvedeno, že při srovnání pacientů s chronickým kašlem se skupinou zdravých dobrovolníků nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi počtem kyselých nebo slabě kyselých epizod refluxu.¹⁹ Studie Vaeziho, Sifrima a Mainiho¹⁷⁹⁻¹⁸² zmiňují předpoklad, že perzistující symptomy u pacientů léčených pro refluxní chorobu mohou být způsobeny nekyselým (slabě kyselým) refluxem. Další již starší studie Vaeziho a Mainiho^{182,183} poukazují na možnost, že 10-40 % pacientů s extraezofageální symptomatologií na terapii PPI mohou mít perzistující nekyselý reflux.

V práci zjištěná vyšší přítomnost slabě kyselého a navíc kombinovaného refluxu u pacientů s ORL a plicní symptomatologií hypoteticky podporuje tvrzení o možném odlišném patofyziologickém podkladu. Lze spekulovat, že mechanismus transientních relaxací dolního jícnového svěrače (TLESR), který je esenciální u RCHJ, je u pacientů s EER pouze jakousi branou pro reflux šířící se proximálním směrem. Pro vznik extraezofageální refluxní epizody je mnohem významnější porucha funkce horního jícnového svěrače a samotná nekyselá komponenta refluxu, který takto prochází jícnem proximálně, zcela bez vyvolání klasické refluxní symptomatologie, navíc zřejmě za pomoci vzduchové komponenty v rámci smíšeného typu. Tato námi uváděná a monitorovaná skutečnost dokazuje i fakt, že minimální procento pacientů s EER trpí pyrózou. V literatuře se udává, že pouze 5-15 % pacientů s EER trpí pyrózou.¹⁷⁴ Toto tvrzení se v našem souboru pacientů ORL neprokázalo, a proto i výpočty SI, SAP nebylo možno využít. Dále je nutné vnímat specifičnost pacientů s EER. Předpokládáme, že sliznice hypofaryngu, hrtanu a dalších částí dýchacích cest je mnohem citlivější na multikomponentní složení refluxátu, symptomy a slizniční změny jsou vyvolávány i bez synergického efektu HCl. Významnou roli v poškození sliznic zastává pepsin, který si svoji stabilitu zachovává právě i v slabě kyselém prostředí – námi prokázaných WAR epizod u ORL pacientů. Rozdíly zjištěné v práci a literární práce implikují v sobě možné tvrzení, zda se nejedná o zcela odlišné typy onemocnění s podobným patogenetickým základem. Tedy, že izolovaně stojí diagnostika refluxní nemoci jícnu a

extraezofageálního refluxu.¹⁷⁴ Hlavním etiologickým agens ve slabě kyselém refluxátu se jeví pepsin, trypsin a žlučové kyseliny. Právě pepsin se může stát budoucím cílem terapie EER pomocí ireverzibilních inhibitorů pepsinu, které zabrání intracelulární reaktivaci pepsinu, anebo pomocí antagonistů pepsinových receptorů, které zablokují endocytózu pepsinu.⁸ Dalším potenciálním cílem je ovlivnění neuropatických symptomů zprostředkovaných podrážděním n. vagu. Zjištěné rozdíly tedy naznačují rozdílný patofyziologický mechanismus vzniku symptomatologie u EER a RCHJ a taky nutnost rozdílného terapeutického přístupu k oběma skupinám v budoucnosti.¹⁷⁴

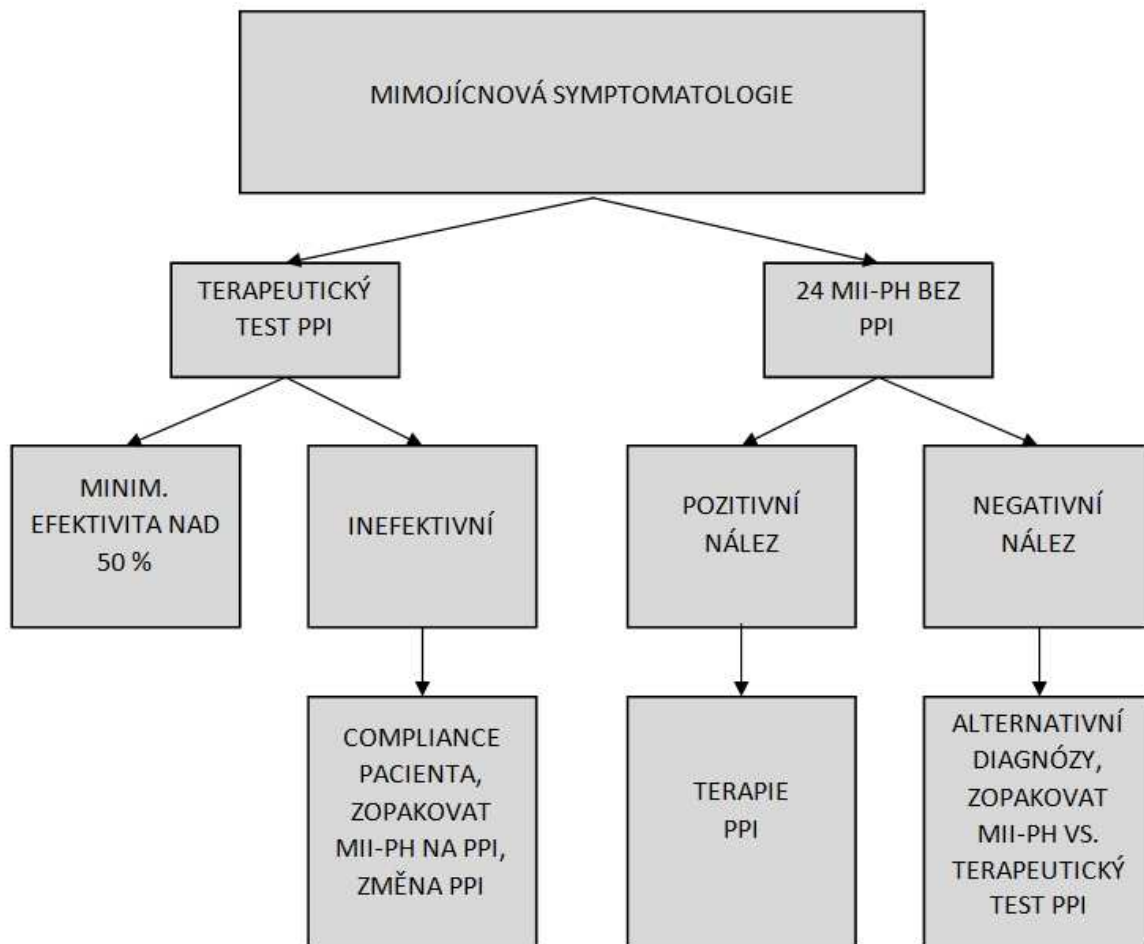
V neposlední řadě se MII-pH ukázala jako přesná a spolehlivá metoda k diagnostice RCHJ a dalších souvisejících subjednotek.

Domnívám se, že prozatím nelze najít ostrou hranici mezi těmito dvěma skupinami nemocných. Bude důležité dále pokračovat ve sběru dat a informací k takto významnému tvrzení a zvažovat i dosti významný překryv symptomatologie jícnové a mimojícnové se skupinou pacientů s funkčními poruchami. Důležité jsou i nové a perspektivní metodiky průkazu patologického refluxu do jícnu a bazální výzkum nových léků. Rozdílnost těchto dvou skupin pacientů je jednak v možné patofyziologii, symptomatologii, diagnostice a interpretaci výsledků a v neposlední řadě i v odpovědi na léčbu. Shrnutí rozdílů mezi pacienty s RCHJ a EER je uváděno v tabulce 25. – upraveno dle Koufmana.¹⁸⁴

Tabulka 25. Shrnutí rozdílů mezi pacienty s RCHJ a EER

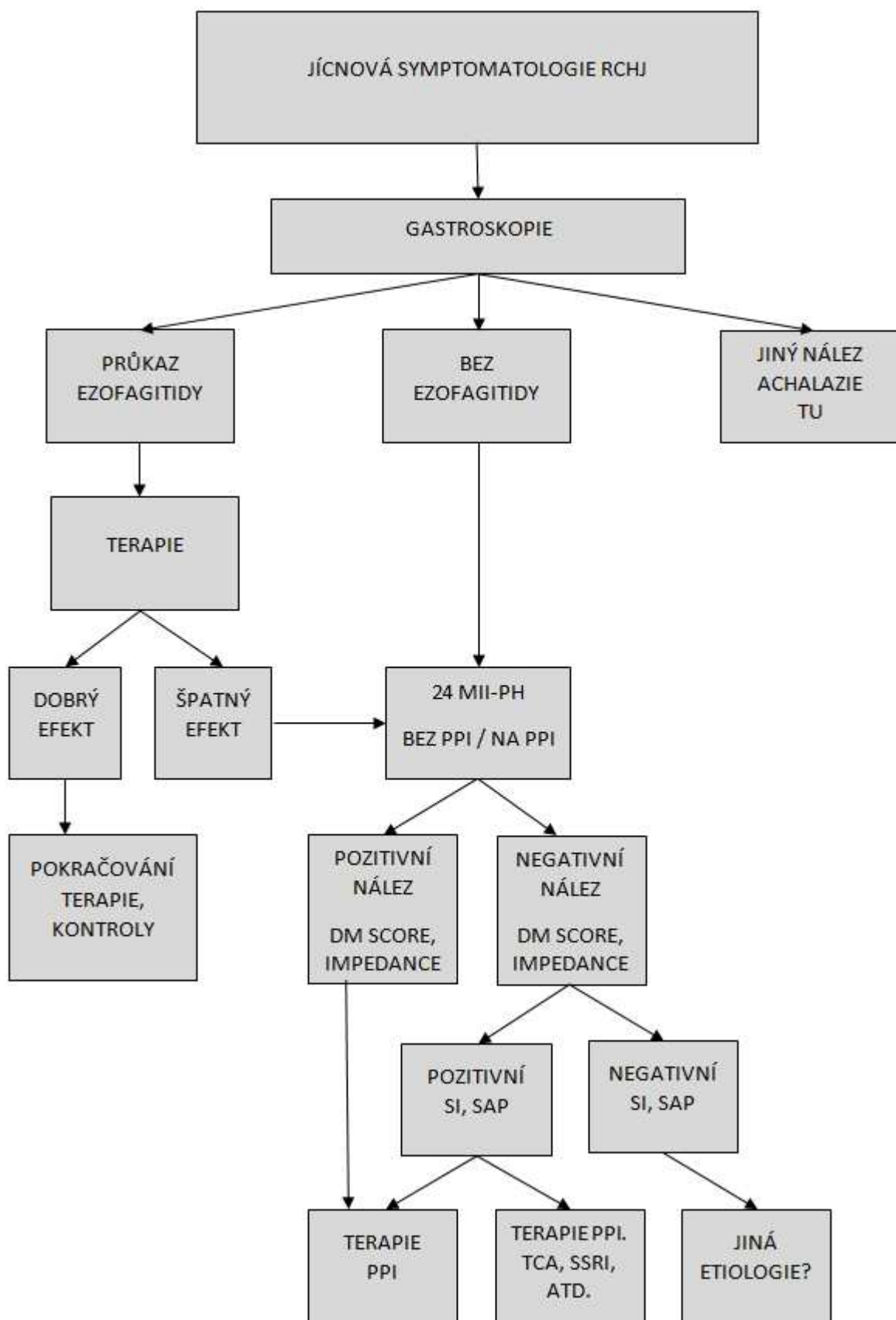
	RCHJ	EER
Patofyziologie		
Kyselý reflux (HCl)	+++	+
Slabě kyselý reflux (pepsin, žluč)	+	+++
Kombiovaný reflux (tekutina+plyn)	+	+++
Počet refluxů	+++	+
Symptomatologie		
Jícnová (pyroza, regurgitace)	+++	0/+
Mimójícnová (chrapot, kašel, globus)	+	+++
Diagnostika		
GFS	++	0/+
24hodinová pH-metrie	++	0/+
MII-pH	++	+++
Restech – faryngeální pH-metrie	NA	+++
Efekt terapie		
PPI 1x denně	+++	+
PPI 2x denně	+++	++

Vzhledem k praktické využitelnosti metodiky MII-pH si dovoluji navrhnout určitý algoritmus vyšetřovacího postupu a terapie u pacientů s klasickým refluxem a u pacientů s EER. Souhrnný algoritmus je uveden v následujících obrázcích.



Obrázek 36. Navrhovaný algoritmus řešení pacientů s projevy EER

tmus řešení pacientů s projevy EER



Obrázek 37. Navrhovaný algoritmus řešení pacientů s typickou symptomatologií RCHJ

V rámci práce byla rovněž hodnocena data získaná v rámci manometrického vyšetření jícnu (HRM) před zavedením pH-impedanční sondy. Mezi jednotlivými skupinami pacientů s RCHJ a EER nebyl shledán žádný statisticky signifikantní rozdíl v tlaku dolního jícnového svěrače (LES), což se shoduje s literárními údaji, kdy již v roce 1982 Dodds¹⁸⁵ poukázal na fakt, že až 65 % pacientů s RCHJ má klidový tlak LES v normě a reflux se u nich vyskytuje během tzv. přechodných relaxací LES (TLESR). Signifikantnější rozdíl byl shledán při srovnání skupiny pacientů s RCHJ a plicní problematikou. Nižší průměrná amplituda kontrakcí nad přechodovou zónou jícnu (TZ) u pacientů s RCHJ je zřejmě vyvolána faktem, že u klasického průběhu refluxní nemoci je v patogenezi vzniku nemoci více zapojena motilita jícnu. Dále lze spekulovat spíše o následku refluxní nemoci na samotnou peristaltiku jícnu, tedy o sekundárně vyvolané dysmotilitě. Zjištěné změny na HRM jícnu u pacientů s RCHJ však neměly žádný validní klinický korelát jako například dysfagii, odynofagii apod. Hlavní indikací pro HRM jícnu jsou bezesporu pacienti s dysfagií, u kterých vylučujeme vážný typ dysmotility jícnu – achalazii, difuzní spasmus jícnu apod. U skupiny pacientů s RCHJ je HRM indikována před zavedením pH-impedanční sondy k 24hodinovému měření a dále u pacientů, u nichž již předpokládáme antirefluxní operaci.¹⁶⁴

Diskuze k ovlivnění spánku u pacientů se zavedenou sondou

Poruchy spánku u pacientů s patologickým refluxem mohou být špatně rozpoznávány a zřídka odhaleny. Novější studie s 11 685 respondenty odhalila, že 88,9 % pacientů s RCHJ má zkušenost s nočními symptomy, 68,3 % mělo potíže se spánkem, u 49,1 % byly obtíže iniciovat spánek (indukční symptomy) a 58,3 % uvedlo obtížnost udržet spánek (udržovací symptomy).¹⁸⁶ Zajímavá jsou zjištění využívající multimodální přístupy v rámci spánkových laboratoří s využitím nových zařízení – polysomnografů, actigrafů apod. Spánek, bez ohledu na pozici těla, je významným faktorem pro migraci i jen minimálního množství kyselého refluxátu do proximálního jícnu a výrazně prodlužuje clearance kyselin.¹⁸⁷ Kombinace téměř absentující slinné sekrece, sníženého počtu polknutí, snižování tlaku v oblasti horního jícnového svěrače a zpomalení evakuace žaludku převážně ve večerních hodinách jsou významnými prorefluxními mechanismy. Na stranu druhou, pokud je snaha odhalit právě tzv. tichý noční reflux do jícnu, jsou využívány diagnostické postupy, které potenciálně mohou svým provedením významně ovlivnit kvalitu spánku našich pacientů.¹⁸⁸ Tento faktor byl v práci cílem dotazníkového sledování. Při zpracování dat jsme zjistili významné procento nesprávně vyplněných nebo neúplně vyplněných dotazníků. Z celkového počtu 354 rozdaných dotazníků bylo pro další vyhodnocení použito pouze 160, což je pouze 45,2 %. Prvním

významným zjištěním bylo statisticky významné zkrácení doby spánku o jednu hodinu oproti stavu před zavedením sondy. Dále byl prokázán významný vliv vyšetření na kvalitu spánku, kdy u celkem 52 % pacientů, kteří odevzdali dotazník správně vyplněný, byla kvalita spánku zhoršena, u 37 % nedošlo k žádné změně a u 11 % došlo ke zlepšení kvality spánku. Rovněž byla pacientům vyšetřením prodloužena doba usínání, zvýšena četnost nočního buzení s hlavním udaným důvodem bolestí v krku, močením a stresem z vyšetření. Zajímavá byla fakta získaná dotazníkem ohledně dalších možných faktorů a skutečností, které mohou ovlivnit kvalitu spánku u našich pacientů – například 76,3 % pacientů neužívalo léky na spaní, obvyklou dobou posledního večerního jídla před ulehnutím byly v 47,5 % 2 hodiny, pro 36,3 % respondentů 3 a více hodin, bdělost a odpočatost jako převažující pocit po probuzení uvedlo 40,6 % pacientů a k dodržování zásad spánkové hygieny se kladně vyjádřilo 40 % pacientů, 21,9 % dalo negativní odpověď a nevědělo 38 % odpovídajících pacientů. Za neobvyklé jevy při usínání po zavedení sondy považovalo 39,4 % pacientů nepříjemný pocit, 27,5 % strach z odpojení přístroje a tudíž ztrátu vyšetření s nutností vyšetření opakovat, bolest udalo 6,9 % pacientů. Významné zlepšení komfortu pro pacienta může přinést 24-72hodinové měření kapslovou pH-metrií (Bravo), v literatuře jsou citovány významné rozdíly v tolerovatelnosti vyšetření oproti klasickým metodám s transnazálně zavedeným katetrem. Ve srovnávacích studiích se autoři věnují spíše denním aktivitám a potížím pacientů při vyšetření – jako například bolesti v krku, nosu, dysfagii a podobně, nežli samotnému dopadu vyšetření na kvalitu spánku.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Největší studií je randomizovaný systematický přehled 574 článků s redukcí na tři základní studie, čítající 167 pacientů, kde byla prokázána signifikantně vyšší tolerovatelnost kapslové pH-metrie před klasickou pH-metrií sondou.¹⁹⁰ Metodika kapslové pH-metrie sice dovolí až tří denní kontinuální záznam pH v jícnu bez větších omezení pro pacienta, nedovoluje však, oproti impedanci, vyhodnocení komplexního refluxu, včetně slabě kyselých a zásaditých epizod, rovněž nevyhodnotí složení refluxátu a proximální šíření. Z dalších možností, jak neinvazivně a téměř screeningově diagnostikovat možný patologický reflux, je metodika PEP-testu. Nízká specifita a senzitivita vyšetření slin PEP-testem však dle mého názoru prozatím širšího použití nemůže nalézt. Z vlastních zkušeností s tímto vyšetřením a srovnáním právě s metodikou zlatého standardu – MII-pH, jsme přišli k hodnotám velmi diskutabilním, zvláště pak velmi nízkému procentu opakovatelnosti, které činí pouze 55 %.¹⁹² Vzhledem k těmto skutečnostem se PEP-test zatím nejeví jako přínosná metoda ke stanovení extraezofageálního refluxu u dospělých pacientů. Ve studii nadále pokračujeme a parciální výsledky konzultujeme s distributorem v České republice, což by mělo mít přínos pro vývoj lepších šarží s přesnějšími výsledky. Další novou

metodou, která hledá svoje uplatnění, je koncept slizniční impedance (MI, mucosal impedance) navazující na princip měření impedance. Toto měření je však prováděno jednorázově sondou, která se zavádí endoskopicky, pracovním kanálem endoskopu. Prozatím jsou známa data pacientů s eozinofilní ezofagitidou, kdy metodika MI vykazuje 91% pozitivní prediktivní hodnotu.^{193,194} V blízké budoucnosti by mohla být zajímavou a minimálně invazivní objektivní metodou pro diagnostiku patologického refluxu i u pacientů s EER.

Velmi slibnou se jeví metodika analýzy kondenzátu vydechovaného vzduchu, kterou naše pracoviště zpracovává v Grantu 17-31945A společně s Klinikou nemocí plicních a tuberkulózy a Ústavem analytické chemie Akademie věd České republiky. Popis metodiky, cíle a předběžné výsledky jsou nad rámec tohoto sdělení.

Závěrem lze shrnout, že ačkoliv je metoda MII-pH označována za minimálně invazivní typ vyšetření, je toto označení třeba brát s velkou rezervou. Pacienti musí být před vyšetřením důkladně poučeni jak indikujícími lékaři, tak vyšetřujícími lékařem před zavedením sondy a spuštěním měření, což vyžaduje vysokou erudovanost pracoviště. Lze pouze spekulovat, zda patologické výsledky nemohou být dyskomfortem při vyšetření částečně zkresleny nebo dokonce falešně pozitivně ovlivněny. Na stranu druhou však prozatím není k dispozici žádná neinvasivní, výborně tolerovaná obdobná metoda vyšetření, která by tak významně přispěla k diagnostice komplexní podoby RCHJ.

7 Závěr

Diagnostika refluxní choroby je obtížná, zvláště pro komplikovanou a heterogenní patofyziologii a symptomatologii. Svým rozšířením v populaci a dopadem na široké spektrum nemocí tvoří i významný socioekonomický problém zdravotnických systémů ve světě. Zlatým standardem vyšetření zůstává gastroscopie a 24hodinový monitoring pH a impedance jícnu. Tato ambulantní metoda umožní rozlišit typy refluxátu, monitorovat výšku šíření jednotlivých typů refluxů a rovněž přispět k diferenciální diagnostice organických a funkčních nemocí jícnu. Možným zkvalitněním vyšetření se jeví dvoukanálové měření pH pro monitoraci proximálního pH nad úrovní UES. Práce je v korelaci s doporučeními publikovanými v roce 2018 pro hodnocení extraezofageálního refluxu.^{165,167} Je třeba brát na zřetel i fakt, že se nejedná o vyšetření příliš komfortní pro pacienty, navíc symptomatologie je v časové ose velmi variabilní a tudíž získání dat z průběhu 24hodinového měření může být nedostatečné a zavádějící. Práce prokázala významný rozdíl ve složení refluxátu mezi skupinami pacientů s RCHJ a EER a jakožto součást prováděných vyšetření při sběru dat v rámci Grantu 17-31945A budou dále její výsledky doplňovány a reflektovány v plánovaných publikacích. Pro budoucí výzkum na poli refluxní choroby jícnu je třeba větších souborů, nejlépe v multicentricky organizovaných studiích s větším a detailnějším přesahem na vyhodnocení vztahu symptomatologie a léčby pacientů.

8 Soupis literatury a pramenů

1. Kala Z et al. *Refluxní choroba jícnu: Diagnostika a chirurgická léčba. Reflexe nových diagnostických a terapeutických trendů*, Praha, Czechia: Grada Publishing; 2003, 16-20.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus, *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20.
3. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T, Bogdasarian R, Nostrant TT. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96(4):387-392.
4. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991;101(4, pt 2)(suppl 53):1-78.
5. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94(5, Pt 1):516-9.
6. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001;111(8):1313-7.
7. Reavis KM, Morris CD, Gopal DV, Hunter JG, Jobe BA. Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. *Ann Surg*. 2004;239(6):849-856; discussion 856-8.
8. Gill GA, Johnston N, Buda A, et al. Laryngeal epithelial defenses against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114(12):913-21.
9. Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(1):47-58.
10. Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(12):1099-108.
11. Johnston N, Bulmer D, Gill GA, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(6):481-91.
12. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(5):559-63.
13. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1897-907.
14. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.

15. Modiano N, Gerson LB. Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(6):1035-145.
16. Yuen E, Romney M, Toner RW, et al. Prevalence, knowledge and care patterns for gastro-oesophageal reflux disease in United States minority populations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(5):645-54.
17. Rosaida MS, Goh KL. Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multiracial Asian population: a prospective endoscopy based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(5):495-501.
18. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Martin-Merino E, Johansson S, Wallander MA. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest.* 2008;134(6):1223-1230.
19. Decalmer S, Stovold R, Jones H, et al. Relationships between micro-aspiration, gastro-oesophageal reflux and cough in chronic cough subjects. *Thorax.* 2008;63:46.
20. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med.* 1998;104(3):252-8.
21. Revicki DA, Zodet MW, Joshua-Gotlib S, Levine D, Crawley JA. Health-related quality of life improves with treatment-related GERD symptom resolution after adjusting for baseline severity. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:73.
22. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population - the Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(12):1725-33.
23. Jones R, Horbach S, Sander P, Ryden-Bergsten T. Heartburn in patients with gastro-oesophageal reflux disease in Germany and Sweden: a study on patients' burden of disease. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(15):1091-102.
24. Fedorak RN, Veldhuyzen van Zanten S, Bridges R. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series: gastroesophageal reflux disease in Canada: incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(7):431-4.
25. Vakil N. Epidemiologie, dopad na kvalitu života a zdravotně hospodářské důsledky. In: Vela MF, Richter JE, Pandolfino JE a kol. *Refluxní choroba jícnu – GERD.* Praha, Czechia: Grada Publishing; 2015:16-25.
26. Arguedas MR, Heudebert GR, Klapow JC, et al. Re-examination of the cost-effectiveness of surgical versus medical therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: the value of long-term data collection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6):1023-8.
27. Wahlquist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: the impact of gastro-oesophageal reflux on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):259-72.
28. Lukáš K a spol. *Refluxní choroba – diagnostika a léčba pro praxi.* Praha, Czechia: Triton;1998.
29. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut.* 2010;59(8):1030-6.

30. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-31.
31. Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorial disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2457-62.
32. Guda NM, Vakil N. Proton pump inhibitors and the time trends for esophageal dilation. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):797-800.
33. Weijenborg P, Kessing BF, Smout AJPM. Patofyziologie. In: Vela MF, Richter JE, Pandolfino JE a kol. *Refluxní choroba jícnu – GERD*. Praha, Czechia:Grada Publishing; 2015:2-15.
34. Franzi SJ, Martin CJ, Cox MR, Dent J. Response of canine lower esophageal sphincter to gastric distension. *Am J Physiol*. 1990;259(3, Pt 1):G380-5.
35. Martin CJ, Patrikios J, Dent J. Abolition of gas reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation by vagal blockade in the dog. *Gastroenterology*. 1986;91(4):890-6.
36. Kalia M, Mesulam MM. Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches. *J Comp Neurol*. 1980;193(2):467-508.
37. Rinaman L, Card JP, Schwaber JS, Miselis RR. Ultrastructural demonstration of a gastric monosynaptic vagal circuit in the nucleus of the solitary tract in rat. *J Neurosci*. 1989;9(6):1985-96.
38. Niedringhaus M, Jackson PG, Evans SR, Verbalis JG, Gillis RA, Sahibzada N. Dorsal motor nucleus of the vagus: a site for evoking simultaneous changes in crural diaphragm activity, lower esophageal sphincter pressure, and fundus tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(1):R121-31.
39. Young RL, Page AJ, Cooper NJ, Frisby CL, Blackshaw LA. Sensory and motor innervation of the crural diaphragm by the vagus nerves. *Gastroenterology*. 2010;138(3):1091-101.
40. Yuan S, Costa M, Brookes SJ. Neuronal pathways and transmission to the lower esophageal sphincter of the guinea pig. *Gastroenterology*. 1998;115(3):661-71.
41. Kessing BF, Conchillo JM, Bredenoord AJ, Smout AJ, Masclee AA. Review article: the clinical relevance of transient lower oesophageal sphincter relaxations in gastro-oesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):650-61.
42. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 1995;109(2):601-10.
43. Mittal RK, Fisher MJ. Electrical and mechanical inhibition of the crural diaphragm during transient relaxation of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1265-8.
44. Shi G, Pandolfino JE, Joehl RJ, Bresseur JG, Kahrilas PJ. Distinct patterns of oesophageal shortening during primary peristalsis, secondary peristalsis and transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil*. 2002;14(5):505-12.

45. Babaei A, Bhargava V, Korsapati H, Zheng WH, Mittal RK. A unique longitudinal muscle contraction pattern associated with transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1322-31.
46. Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, et al. Terminating motor events for TLESR are influenced by the presence and distribution of refluxate. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(1):G71-5.
47. Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci*. 1991;36(8):1034-9.
48. van Herwaarden MA, Katzka DA, Smout AJ, Samsom M, Gideon M, Castell DO. Effect of different recumbent positions on postprandial gastroesophageal reflux in normal subjects. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2731-6.
49. Frankhuisen R, van Herwaarden MA, Scheffer RC, Hebbard GS, Gooszen HG, Samsom M. Increased intragastric pressure gradients are involved in the occurrence of acid reflux in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(5):545-50.
50. Pandolfino JE, Shi G, Curry J, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction distensibility: a factor contributing to sphincter incompetence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(6):G1052-8.
51. Pandolfino JE, Shi G, Trueworthy B, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1018-24.
52. Cohen S, Harris LD. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med*. 1971 13;284(19):1053-6.
53. Carmagnola S, Fraquelli M, Cantu P, Conte D, Penagini R. Relationship between acceleration of gastric emptying and oesophageal acid exposure in patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(7):767-72.
54. Penagini R, Mangano M, Bianchi PA. Effect of increasing the fat content but not the energy load of a meal on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter motor function. *Gut*. 1998;42(3):330-3.
55. Herculano JR Jr, Troncon LE, Aprile LR, et al. Diminished retention of food in the proximal stomach correlates with increased acidic reflux in patients with gastroesophageal reflux disease and dyspeptic symptoms. *Dig Dis Sci*. 2004;49(5):750-6.
56. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121(4):775-83.
57. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59(4):441-51.
58. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol*. 1994;18(4):280-3.

59. Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):372-8; quiz 367.
60. Shaker R, Brunton S, Elfant A, Golopol L, Ruoff G, Stanghellini V. Review article: impact of night-time reflux on lifestyle - unrecognized issues in reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(Suppl 9):3-13.
61. Farup C, Kleinman L, Sloan S, et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):45-52.
62. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1487-93.
63. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2007;133(6):1787-95.
64. Maneerattanaporn M, Chey WD. Sleep disorders and gastrointestinal symptoms: chicken, egg or vicious cycle? *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(2):97-9.
65. Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(11):1191-6.
66. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(11-12):1091-8.
67. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzog G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology*. 1991;100(2):305-10.
68. Pellegrini CA, DeMeester TR, Johnson LF, Skinner DB. Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy. *Surgery*. 1979;86(1):110-9.
69. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):34-9.
70. Dean BB, Aguilar D, Johnson LF, et al. Night-time and daytime atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: frequency, severity and impact on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(4):327-37.
71. Cuttitta G, Cibella F, Visconti A, Scichilone N, Bellia V, Bonsignore G. Spontaneous gastroesophageal reflux and airway patency during the night in adult asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):177-81.
72. Fass R. The relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):202-8.
73. Orr WC, Robinson MG, Johnson LF. Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci*. 1981;26(5):423-7.

74. Orr WC, Robinson MG, Johnson LF. The effect of esophageal acid volume on arousals from sleep and acid clearance. *Chest*. 1991;99(2):351-4.
75. Orr WC, Johnson LF. Responses to different levels of esophageal acidification during waking and sleeping. *Dig Dis Sci*. 1998;43(2):24I-5.
76. Schneyer LH, Pigman W, Hanahan L, Gilmore RW. Rate of flow of human parotid, sublingual, and submaxillary secretions during sleep. *J Dent Res*. 1956;35(1):109-14.
77. Lear CS, Flanagan JB Jr, Moorrees CF. The frequency of deglutition in man. *Arch Oral Biol*. 1965;10:83-100.
78. Eastwood PR, Katagiri S, Shepherd KL, Hillman DR. Modulation of upper and lower esophageal sphincter tone during sleep. *Sleep Med*. 2007;8(2):135-143.
79. Avots-Avotins AE, Ashworth WD, Stafford BD, Moore JG. Day and night esophageal motor function. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(6):683-5.
80. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest*. 1980;65(2):256-67.
81. Shaker R, Hogan WJ. Reflex-mediated enhancement of airway protective mechanisms. *Am J Med*. 2000;108(Suppl 4a):8S-14S.
82. Lang IM, Medda BK, Shaker R. Mechanisms of reflexes induced by esophageal distension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281(5):G1246-63.
83. Enzmann DR, Harell GS, Zboralske FF. Upper esophageal responses to intraluminal distention in man. *Gastroenterology*. 1977;72(6):1292-8.
84. Schoeman MN, Holloway RH. Stimulation and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in normal subjects. *Gut*. 1994;35(2):152-8.
85. Castiglione F, Emde C, Armstrong D, et al. Nocturnal oesophageal motor activity is dependent on sleep stage. *Gut*. 1993;34(12):1653-9.
86. Dickman R, Shapiro M, Malagon IB, Powers J, Fass R. Assessment of 24-h oesophageal pH monitoring should be divided to awake and asleep rather than upright and supine time periods. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(9):709-15.
87. Mizyed I, Allen LM, Navarro-Rodriguez T, et al. Actigraphy is a simple and accurate technique to determine esophageal acid exposure during sleep in patients undergoing pH testing. *Gastroenterology*. 2008;134(4)(Suppl 1):T2004,P-284.
88. Dickman R, Parthasarathy S, Malagon IB, et al. Comparisons of the distribution of oesophageal acid exposure throughout the sleep period among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(1):41-8.
89. Fujiwara Y, Machida A, Watanabe Y, et al. Association between dinner-to-bed time and gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2633-6.
90. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, Wong RK. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2128-34.

91. Happe MR, Maydonovitch CL, Belle L, Gorske AC, Wong RKH. Not eating close to bedtime-is this good advice? The relationship between dinner and supine reflux. *Gastroenterology*. 2004;126(4)(Suppl 2):#T1732,A-501.
92. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211.
93. Kjellin A, Ramel S, Rössner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(11):1047-51.
94. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, Magnago S, Weale AR, Holmes GK. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(4):337-40.
95. Wajed SA, Streets CG, Bremner CG, DeMeester TR. Elevated body mass disrupts the barrier to gastroesophageal reflux; discussion 1018-9. *Arch Surg*. 2001;136(9):1014-8.
96. Hong D, Khajanchee YS, Pereira N, Lockhart B, Patterson EJ, Swanstrom LL. Manometric abnormalities and gastroesophageal reflux disease in the morbidly obese. *Obes Surg*. 2004;14(6):744-9.
97. Suter M, Dorta G, Giusti V, Calmes JM. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14(7):959-66.
98. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*. 2007;56(6):749-55.
99. Blondeau K, van Oudenhove L, Farre R, et al. T1682 Increasing body weight is associated with a higher incidence and proximal extent of reflux in patients with GERD Both 'on' and 'off' PPI therapy. *Gastroenterology* 2010;138(5)(Suppl 1):S-556.
100. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):883-9.
101. Stene-Larsen G, Weberg R, Froyshov Larsen I, Bjørtuft O, Hoel B, Berstad A. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23(4):427-32.
102. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2840-4.
103. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006;130(3):639-49.
104. Corley DA. Obesity and the rising incidence of oesophageal and gastric adenocarcinoma: what is the link? *Gut*. 2007;56(11):1493-4.
105. El-Serag HB, Johanson JF. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in Helicobacter pylori-negative patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(8):899-904.
106. Mathus-Vliegen EMH, van Weeren M, van Eerten PV. Los function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion*. 2003;68(2-3):161-8.

107. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut*. 2002;51(6):885-92.
108. Miwa H, Kondo T, Oshima T, Fukui H, Tomita T, Watari J. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity - overview from bench to bedside. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(4):353-62.
109. Meyer JH, Lembo A, Elashoff JD, Fass R, Mayer EA. Duodenal fat intensifies the perception of heartburn. *Gut*. 2001;49(5):624-8.
110. Yang M, Li ZS, Xu XR, et al. Characterization of cortical potentials evoked by oesophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(4):292-9.
111. Kern MK, Birn RM, Jaradeh S, et al. Identification and characterization of cerebral cortical response to esophageal mucosal acid exposure and distention. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1353-62.
112. Kern M, Hofmann C, Hyde J, Shaker R. Characterization of the cerebral cortical representation of heartburn in GERD patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(1):G174-81.
113. Yang M, Li ZS, Chen DF, et al. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distension and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease and erosive esophagitis. *Clin J Pain*. 2010;26(4):326-31.
114. Vela MF, Craft BMM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs functional heartburn. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):844-50.
115. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007;56(12):1654-64.
116. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(3):640-7.
117. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology*. 1997;113(3):755-60.
118. Castor JM, Wood RK, Muir AJ, Palmer SM, Shimpi RA. Gastroesophageal reflux and altered motility in lung transplant rejection. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(8):841-50.
119. Hartwig MG, Davis DR. Gastroesophageal reflux disease-induced aspiration injury following lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012;17(5):474-8.
120. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1741-5.
121. Weusten BL, Akkermans LM, van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. Spatiotemporal characteristics of physiological gastroesophageal reflux. *Am J Physiol*. 1994;266(3):G357-62.

122. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter for ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1988;83(4):358-61.
123. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without esophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(10):974-9.
124. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(6):1181-5.
125. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *Am J Roentgenol.* 1994;162(3):621-6.
126. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med.* 1982;97(1):93-103.
127. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172-80.
128. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(6):714-8.
129. Eliakim R, Sharma VK, Yassin K, et al. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(7):572-8.
130. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Ng T, Adams S. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci.* 2000;45(2):217-24.
131. Tytgat GN. The value of esophageal histology in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients with heartburn and normal endoscopy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(3):231-4.
132. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2627-32.
133. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):476-86.
134. Shaw JM, Bornman PC, Callanan MD, Beckingham IJ, Metz DC. Long-term outcome of laparoscopic Nissen and laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a prospective, randomized trial. *Surg Endosc.* 2010;24(4):924-32.
135. Roman S, Pandolfino JE, Woodland P, et al. Testing for gastroesophageal reflux in the 21st century. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1232:358-364.

136. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Review article: oesophageal pH monitoring-technologies, interpretation and correlation with clinical outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(Suppl 3):2-9
137. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(Suppl 2),10-15.
138. Kahrilas PJ. Review article: gastro-oesophageal reflux disease as a functional gastrointestinal disorder. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(Suppl 7),50-55.
139. Quigley EMM. Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(Suppl 1):S13-8.
140. Roman S, Kahrilas PJ. Přehled léčby refluxní choroby jícnu. In: Vela MF, Richter JE, Pandolfino JE a kol. *Refluxní choroba jícnu – GERD.* Praha, Czechia: Grada Publishing; 2015:36-47.
141. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1419-25.
142. Kahrilas PJ, Hughes N, Howden CW. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2011;60(11):1473-8.
143. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. *Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults.* Cochrane Database Syst Rev 2011;1:CD004823.
144. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2002;50(1):19-24.
145. Gerson LB, Huff FJ, Hila A, et al. Arbaclofen placarbil decreases postprandial reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1266-75.
146. Boeckstaens GE, Beaumont H, Mertens V, et al. Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2010;139(2):409-17.
147. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2470-5.
148. Durazo FA, Valenzuela JE. Effect of single and repeated doses of metoclopramide on the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(10):1657-62.
149. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1383-91.
150. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(Suppl 1):55-62.

151. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393-8.
152. Nasr I, Attaluri A, Hashmi S, Gregersen H, Rao SS. Investigation of esophageal sensation and biomechanical properties in functional chest pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(5):520-6.
153. Lundell L, Attwood S, Ell C, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut*. 2008;57(9):1207-13.
154. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(19):1969-77.
155. Vakil N, Shaw M, Kirby R. Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U.S. community. *Am J Med*. 2003;114(1):1-5.
156. Hunter JG, Smith CD, Branum GD, et al. Laparoscopic fundoplication failures: patterns of failure and response to fundoplication revision. *Ann Surg*. 1999;230(4):595-604; discussion 604-6.
157. Bell RC, Cadiere GB. Transoral rotational esophagogastric fundoplication: technical, anatomical, and safety considerations. *Surg Endosc*. 2011;25(7):2387-99.
158. Frazzoni M, Conigliaro R, Manta R, Melotti G. Reflux parameters as modified by EsophyX or laparoscopic fundoplication in refractory GERD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(1):67-75.
159. Testoni PA, Corsetti M, Di Pietro S, et al. Effect of transoral incisionless fundoplication on symptoms, PPI use, and ph-impedance refluxes of GERD patients. *World J Surg*. 2010;34(4):750-7.
160. Bonavina L, DeMeester T, Fockens P, et al. Laparoscopic sphincter augmentation device eliminates reflux symptoms and normalizes esophageal acid exposure: one-and 2-year results of a feasibility trial. *Ann Surg*. 2010;252(5):857-62.
161. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al: Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1037-43.
162. Tutuian R, Castell DO: Review article: complete gastro-oesophageal reflux monitoring - combined pH and impedance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(Suppl 2),27-37.
163. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ: Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004;53(7):1024-31.
164. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF, Shaheen NJ. White paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017,15(8):1162-1172.

165. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):289-301.
166. Lam HG, Breumelhof R, Roelofs JM, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. What is the optimal time windows in symptom analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data? *Dig Dis Sci*. 1994;39(2):402-9.
167. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1018-1029.
168. Stanghelini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:29-37.
169. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1)(Suppl):80S-94S.
170. Chandra KM, Harding SM. Therapy Insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(11):604-613.
171. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest*. 1993;104(5):1511-1517.
172. Gibson PG, Powell H, Coughan J, et al. *Limited (information only) patient education programs for adults with asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2002,(2):CD001005.
173. Kiljander TO, Hasrding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomised placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1091-7.
174. Saritas Yuksel ES, Vaezi MF. New developments in extraesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(9):590-599.
175. Halum SL, Sycamore DL, McRae BR. A new treatment option for laryngeal sensory neuropathy. *Laryngoscope*. 2009;119(9):1844-7.
176. O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):374-80.
177. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long-term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):987-99.
178. Zeleník K, Schwarz P, Urban O, Vydrová J, Komínek P. Extraezofageální reflux up-to-date. *Gastroent Hepatol*. 2010;64(6):10-14.
179. Vaezi MF. Reflux-induced laryngitis (laryngopharyngeal reflux). *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9(1):69-74.
180. Sifrim D, Blondeau K. Technology insight: The role of impedance testing for esophageal disorders. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(4):210-219.

181. Mainie I, Tutuian R, Shay S, 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*. 2006;55(10):1398-402.
182. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2006;93(12):1483-7.
183. Vaezi MF, Hicks DM, Ours TM, Richter JE. ENT manifestations of GERD: a large prospective study assessing treatment outcome and predictors of response. *Gastroenterology*. 2001;120(5):A636.
184. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J*. 2002;81(9)(Suppl 2):7-9.
185. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Eng J Med*. 1982;307(25):1547-52.
186. Mody R, Bolge SC, Kannan H, Fass R. Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(9):953-9.
187. Orr WC, Elsenbruch S, Harnish MJ, Johnson LF. Proximal migration of esophageal acid perfusions during waking and sleep. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):37-42.
188. Orr WC, Goodrich S, Fernström P, Hasselgren G. Occurrence of nighttime gastroesophageal reflux in disturbed and normal sleepers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1099-104.
189. Pandolfino JE, Zhang Q, Schreiner MA, Ghosh S, Roth MP, Kahrilas PJ. Acid reflux event detection using the Bravo wireless versus the Slimline catheter pH systems: why are the numbers so different? *Gut*. 2005;54(12):1687-92.
190. Wenner J, Jonsson F, Johansson J, Oberg S. Wireless esophageal pH monitoring is better tolerated than the catheter-based technique: results from a randomized cross-over trial. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):239-45.
191. Ward EM, Devault KR, Bouras EP, et al. Successful oesophageal pH monitoring with a catheter-free system. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(4):449-54.
192. Dolina J, Konečný Š, Ďurč P, et al. Evaluation of Important Analytical Parameters of the Peptest Immunoassay that Limit its Use in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(5):355-60.
193. Katzka DA, Ravi K, Geno DM, et al. Endoscopic Mucosal Impedance Measurements Correlate With Eosinophilia and Dilation of Intercellular Spaces in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(7):1242-8.e1.
194. Higginbotham TLP, Lal P, Slaughter JC, Vaezi MF. Mucosal impedance measurements at index endoscopy can diagnose EoE without the need for histology. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S136.

9 Seznam zkratek

ACH	acetylcholin
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
BOS	bronchiolitis obliterans syndrome
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CA III	karboanhydráza III
CCK	cholecystokinin
CFV	contractile front velocity (rychlost kontrakce)
CGRP	calcitonin gene-related peptid
CMV	cytomegalovirus
DCI	distální kontraktilní integrál
DGER	duodeno gastro-ezofageální reflux
DM skóre	DeMeesterovo skóre kyselého refluxu (pH pod 4)
EAE	expozice kyselému refluxu
EER	extraezofageální reflux
EGF	epidermální růstový faktor
EGJ	ezofago-gastrická junkce
EoE	eozinofilní ezofagitida
EUCR	esophago upper esophageal sphincter control
EUROQo15	dotazníky kvality života
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GFS	gastrofibroskopie
GIT	trávicí trakt
H2 blokátor	blokátor Histaminových receptorů 2
HH	hiátová hernie
HRM	manometrie o vysokém rozlišení
CHOPN	chronická choroba bronchopulmonální
IBP	intrabolus pressure
Infekce HCD	infekce horních cest dýchacích

IRP	integrated residual pressure (zbytkový tlak)
ISFET	typ skleněné elektrody
JD skóre	Johnson–DeMeesterovo skóre kyselého refluxu
LA klasifikace	losangeleská klasifikace ezofagitidy
LES	dolní jícnový svěrač
MI	slizniční impedance
MII-pH	multikanálová jícnová impedance a pH-metrie jícnu
NERD	neerozivní refluxní nemoc jícnu
NTS	nucleus tractus solitarius
PEP test	vyšetření slin na přítomnost pepsinu
PET	pozitronová emisní tomografie
PGWS	psychological general well-being scale
PPI	inhibitory protonové pumpy
RCHJ	refluxní choroba jícnu
ROME III	římská kritéria III pro funkční poruchy trávicích traktu
SAP	index pravděpodobnosti asociace symptomů s refluxem
SF-36	dotazník o zdravotním stavu pro pacienty
SI	symptomový index
TGF α	transformující růstový faktor alfa
TIF	transoral incisionless fundoplication x transorální bezžezová fundoplikace
TLESR	přechodná relaxace dolního jícnového svěrače
TZ	přechodová zóna
UES	horní jícnový svěrač
WAR reflux	slabě kyselý reflux (pH 4-7)

10 Seznam obrázků

Obrázek 1. MII-pH – záznam refluxní epizody dle pH klasifikace nekyselého a smíšeného typu.....	44
Obrázek 2. Fyziologický nález HRM jícnu.....	48
Obrázek 3. HRM jícnu pacienta s RCHJ	48
Obrázek 4. HRM jícnu pacienta s achalázií jícnu	49
Obrázek 5. HRM jícnu pacienta s louskáčkovitým jícnem (hyperkontraktilní jícnem).....	49
Obrázek 6. Srovnání DM skóre mezi skupinami	53
Obrázek 7. Srovnání WAR refluxu mezi skupinami	54
Obrázek 8. Srovnání nekyselého refluxu mezi skupinami.....	54
Obrázek 9. Srovnání tekutého refluxu mezi skupinami	55
Obrázek 10. Srovnání smíšeného refluxu mezi skupinami	55
Obrázek 11. Srovnání výšky refluxátu mezi skupinami	58
Obrázek 12. Srovnání amplitudy nad TZ mezi skupinami (p-hodnoty dle Tukeyovy metody pro mnohonásobné porovnání).	60
Obrázek 13. Grafické znázornění věkových kategorií pacienta v závislosti na pohlaví (n = 160).	62
Obrázek 14. Grafické znázornění dosaženého vzdělání pacienta v závislosti na pohlaví (n = 160).	62
Obrázek 15. Rozložení rozdílů v délce spánku před a po zavedení sondy (n = 160).	63
Obrázek 16. Kvalita spánku před a po zavedení sondy (n = 160).....	64
Obrázek 17. Vztah mezi kvalitou spánku před a po zavedení sondy (n = 160).	65
Obrázek 18. Doba usínání před a po zavedení sondy (n = 160).	66
Obrázek 19. Vztah doby usínání před a po zavedení sondy (n = 160).....	67
Obrázek 20. Frekvence nočního buzení před a po zavedení sondy (n = 160).	68
Obrázek 21. Vztah četnosti nočního buzení před a po zavedení sondy (n = 160).	69
Obrázek 22. Důvody nočního buzení před zavedením sondy (n = 160).....	70
Obrázek 23. Důvody nočního buzení po zavedení sondy (n = 160).	71
Obrázek 24. Doba usínání po nočním probuzení před a po zavedení sondy (n = 160).	72
Obrázek 25. Vztah doby usínání po nočním probuzení před a po zavedení sondy (n = 160).	73
Obrázek 26. Užívání podpůrných prostředků pro lepší spánek (n = 160*).	74
Obrázek 27. Výskyt neobvyklých jevů po zavedení sondy (n = 160*).	75
Obrázek 28. Hodnocení dyskomfortu (nepohody) po zavedení sondy (n = 160).	76

Obrázek 29. Obvyklá doba večerního jídla před ulehnutím (n = 160).....	77
Obrázek 30. Nejčastější poloha při spánku (n = 160).	77
Obrázek 31. Obvyklý způsob probouzení (n = 160).	78
Obrázek 32. Užívání léků na žaludek – PPI (n = 160).....	78
Obrázek 33. Vliv vybraných faktorů na kvalitu spánku (n = 160).....	79
Obrázek 34. Pocity po probuzení (n = 160).	80
Obrázek 35. Dodržování zásad spánkové hygieny (n = 160).....	80
Obrázek 36. Navrhovaný algoritmus řešení pacientů s projevy EER	94
Obrázek 37. Navrhovaný algoritmus řešení pacientů s typickou symptomatologií RCHJ	95

11 Seznam tabulek

Tabulka 1. Symptomatologie jícnová - procentuální zastoupení u RCHJ	23
Tabulka 2. Sumarizace a srovnání zastoupení žen a nekyselého refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)	51
Tabulka 3. Sumarizace a srovnání věku a parametrů refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)	52
Tabulka 4. Srovnání složek kyselého refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)	56
Tabulka 5. Srovnání složek WAR refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)	56
Tabulka 6. Srovnání složek nekyselého refluxu mezi skupinami ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)	57
Tabulka 7. Srovnání výšky jednotlivých složek refluxu ($N_G = 104$; $N_O = 100$; $N_P = 100$)	58
Tabulka 8. Sumarizace a porovnání parametrů manometrie jícnu mezi srovnávanými skupinami	59
Tabulka 9. Sumarizace demografických ukazatelů pacienta.	61
Tabulka 10. Sumarizace a hodnocení průměrné doby spánku bez sondy a se sondou ($n = 160$).	63
Tabulka 11. Kvalita spánku před a po zavedení sondy ($n = 160$).	64
Tabulka 12. Sumarizace a hodnocení vztahu mezi kvalitou spánku před a po zavedení sondy ($n = 160$).	65
Tabulka 13. Doba usínání před a po zavedení sondy ($n = 160$).	66
Tabulka 14. Sumarizace a hodnocení vztahu doby usínání před a po zavedení sondy ($n = 160$).	67
Tabulka 15. Frekvence nočního buzení před a po zavedení sondy ($n = 160$).	68
Tabulka 16. Sumarizace a hodnocení vztahu frekvence nočního buzení před a po zavedení sondy ($n = 160$).	69
Tabulka 17. Doba usínání po nočním probuzení před a po zavedení sondy ($n = 160$).	72
Tabulka 18. Sumarizace a hodnocení vztahu doby usínání po nočním probuzení před a po zavedení sondy ($n = 160$).	73
Tabulka 19. Vliv vybraných faktorů na kvalitu spánku ($n = 160$).	79
Tabulka 20. Hodnocení vlivu vybraných faktorů na rozdíl v době spánku před a po zavedení sondy (otázky 4 a 5 v dotazníku)	83

Tabulka 21. Hodnocení vlivu faktorů na změnu v hodnocení kvality spánku před a po zavedení sondy (otázky 6 a 7 v dotazníku).....	84
Tabulka 22. Hodnocení vlivu faktorů na změnu v době usínání před a po zavedení sondy (otázky 8 a 9 v dotazníku).	85
Tabulka 23. Hodnocení vlivu faktorů na změnu ve frekvenci nočního buzení před a po zavedení sondy (otázky 10 a 11 v dotazníku).....	86
Tabulka 24. Hodnocení vlivu faktorů na změnu v době usínání po vzbuzení před a po zavedení sondy (otázky 14 a 15 v dotazníku).....	87
Tabulka 25. Shrnutí rozdílů mezi pacienty s RCHJ a EER.....	93