



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Boala de reflux gastroesofagian la adult

Protocol clinic național

PCN-209

*Chișinău
2014*

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova

din 19.12.2013, proces verbal nr.5

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 291 din 01.04.2014
„Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Boala de reflux gastroesofagian la adult”**

Elaborat de colectivul de autori:

Dumbrava Vlada-Tatiana	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Clinica Medicală nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Lupașco Iulianna	d.ș.m., conferențiar cercetător, Șef Laborator Gastroenterologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;
Svetlana Țurcanu	d.h.ș.m., cercetător coordonator, Laboratorul Gastroenterologie, conferențiar universitar Clinica Medicală nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ina Romanciuc	d.ș.m., Cercetător superior în Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Valentin Gudumac	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Grigore Bivol	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Catedră medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Alexandru Coman	director, Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale;
Maria Cumpănă	director executiv, Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate;
Iurie Osoianu	vicedirector, Compania Națională de Asigurări în Medicină.

Abrevierile folosite în document	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul: Boala de reflux gastroesofagian (persoane adulte).....	4
A.2. Codul bolii (CIM 10):.....	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Scopurile protocolului:	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data următoarei reviziuni.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definițiile folosite în document	6
A.9. Informație epidemiologică.....	6
B. PARTEA GENERALĂ	7
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (gastroenterolog)	8
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească.....	9
C.1 ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	11
C1.1 Algoritm general de conduită a pacientului cu BRGE	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	112
C.2.1. Clasificarea BRGE	122
C.2.2. Factori de risc pentru BRGE	12
C.2.3. Screening-ul BRGE.....	13
C.2.4. Conduita pacientului cu BRGE	124
C.2.4.1. Anamneza.....	144
C.2.4.2. Examenul clinic	144
C.2.4.3. Investigații paraclinice	155
C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice.....	155
C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și tehnicilor	15
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	166
C.2.4.5. Criterii de spitalizare	166
C.2.4.6. Tratamentul BRGE.....	177
C.2.4.6.1. Modificările stilului de viață	177
C.2.4.6.2. Terapia medicamentoasă.....	17
C.2.4.6.2.1. Strategii de tratament medicamentos în BRGE.....	18
C.2.4.6.2.1.1. Strategii de tratament în BRGE refractară.....	18
C.2.4.6.2.1.2. Principiile tratamentului de menținere.....	21
C.2.4.6.3. Tratament chirurgical în BRGE	21
C.2.4.6.4. Tratament endoscopic în BRGE	22
C.2.4.6.5. Principiile de tratament, situații speciale.....	22
C.2.4.7. Supravegherea pacienților	233
C.2.5. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate)	233
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	244
D.1. Instituțiile de AMP.....	24
D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice.....	24
D.3. Secțiile de terapie ale spitalelor raionale, municipale.....	24
D.4. Secțiile de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane	25
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	26
ANEXE	27
Anexa 1. Ghidul pacientului.....	277
Anexa 2. Ghidul pacientului. Ce trebuie de știut despre pirozis?	29
BIBLIOGRAFIE	300

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

BRGE	Boală de reflux gastroesofagian
BRGE EN	Boală de reflux gastroesofagian endoscopic negativă
ER	Esofagită de reflux
EB	Esofag Barrett
HP	Helicobacter pilory
IPP	Inhibitorii pompei de protoni
H2-RA	Antagoniștii receptorilor H2
ACE	Adenocarcinom esofagian
SEI	Sfincter esofagian inferior
BHE	Bariera hematoencefalică
FEGDS	Fibro-esofagogastroduodenoscopie
IRTSEI	Inhibitorii relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Clinicii Medicale nr.4 disciplina Gastroenterologie și ai Laboratorului de Gastroenterologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind boala de reflux gastroesofagian și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic: Boala de reflux gastroesofagian

- Faza bolii:
- Complicații: **fără complicații**

Exemple de diagnostic clinic:

- Boala de reflux gastroesofagian fără esofagită (endoscopic negativă).
- Boala de reflux gastroesofagian cu esofagită de reflux gr.B (clasificare endoscopică Los Angeles).

A.2. Codul bolii (CIM 10):

K-21.0 – Boala de reflux gastroesofagian cu esofagită (esofagita de reflux).

K-21.9 – Boala de reflux gastroesofagian fără esofagită. Reflux esofagian fără detalizare.

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile/secțiile consultative (medici gastroenterolog, în lipsa lor – medic internist);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și gastroenterolog);
- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici interniști);
- secțiile de gastroenterologie ale spitalelor raionale, municipale, republicane și secții de gastroenterologie și hepatologie a Spitalului Clinic Republican (gastroenterologi, hepatologi).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A ameliora depistarea pacienților cu Boala de reflux gastroesofagian
2. A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii bolii de reflux gastroesofagian și a progresării ei.
3. A îmbunătăți calitatea examinării și tratamentului pacienților cu boala de reflux gastroesofagian utilizând strategii cost-eficiente.
4. A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian.
5. A ameliora calitatea vieții pacienților cu boala de reflux gastroesofagian.



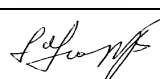

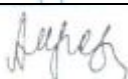
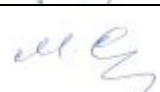

A.5. Data elaborării protocolului: 2014

A.6. Data reviziei următoare: 2016

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Dr. Dumbrava Vlada-Tatiana, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Om Ememrit	șef Clinica medicală nr.4 – Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Lupașco Iuliana, doctor în medicină, conferențiar cercetător	Șef Laborator Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Svetlana Țurcan, doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător	Cercetător coordonator în Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Ina Romanciuc, doctor în medicină	Cercetător superior în Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Numele și semnătura
Asociația medicală de gastroenterologie și hepatologie	
Asociația medicilor de familie	
Comisia științifico-metodică de profil „Boli interne”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) constituie o “maladie cronică, condiționată de retrogradarea conținutului gastro-duodenal în sens proximal spre esofag și/sau organele adiacente, rezultând cu un spectru de simptome cu sau fără leziuni tisulare” [1]. „BRGE este o condiție care se dezvoltă când refluxul conținutului gastric cauzează simptome deranjante și/sau complicații” [2].

Esofagita de reflux (ER) reprezintă leziuni ale mucoasei din partea distală a esofagului, condiționate de refluxul gastroesofagian (acțiunea sucului gastric și/sau a conținutului intestinal).

Refluxul gastroesofagian (RGE) reprezintă fenomenul fiziologic de trecere a conținutului gastric în esofag care devine patologic atunci când mecanismele antireflux sunt incompetente.

Esofagul Barrett (EB) este o stare patologică dobândită (complicație a BRGE), caracterizată prin metaplazie de celule intestinale specializate a epiteliului esofagian squamos în esofagul distal.

A.9. Informație epidemiologică

BRGE reprezintă 75% din patologia esofagiană. BRGE este o maladie cronică recidivantă, cu risc de morbiditate înalt și mortalitate potențială prin complicațiile sale. Unele persoane cu BRGE recurg la autotratament și nu apelează după ajutor medical (nonpacienți), alții pot avea manifestări severe și leziuni esofagiene de diferit grad (de la esofagita de reflux gr.A (LA) până la ulcere esofagiene). BRGE are o răspândire neuniformă pe glob. Prevalența BRGE în țările occidentale este estimată la 10-20% din populația generală, atunci când pacienții au mai mult de un episod de pirozis pe săptămână. În SUA >36% adulți suferă de pirozis cel puțin o dată pe lună, iar 7% au pirozis zilnic [3]. Studiul prospectiv (Norvegia - HUNT study), a evaluat dinamica prevalenței și incidenței BRGE în intervalul de timp 1995 – 2006. A fost arătată creșterea prevalenței BRGE cu pirozis cel puțin o dată pe săptămână până la 47%. Incidența anuală a BRGE severe a fost de 0,23% [4]. În America de Sud și în Turcia se raportează indici de prevalență a BRGE de 10% și respectiv 12%. În țările Asiei: China 3,1-6,2% [5,6], Singapore 5,5-10,5 [7], iar în Africa BRGE și complicațiile sale sunt rare [8]. A fost raportată asocierea BRGE cu simptomele extraesofagiene (astm 82%, durere toracică noncardiacă 50%, laringite 78%, eroziuni dentare) [3, 9, 10].

Dintre pacienții cu BRGE 40-60% au esofagită de reflux (ER). Endoscopic ER este diagnosticată la 10% din bolnavii examinați pentru diferite suferințe dispeptice; din aceștia 75% sunt peste vârsta de 55 ani și domină bărbații. Cea mai mare prevalență a BRGE este la gravide, iar rata maximală de complicații – la bătrâni. [3-5, 9, 12]. BRGE se caracterizează prin scăderea importanță a indicilor calității vieții [12-15]. BRGE este factor de risc pentru adenocarcinom esofagian, ceea ce mărește importanța diagnosticării și tratamentului acestei boli [16-20].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Profilaxia primară în BRGE constă în menținerea unui mod sănătos de viață, precum și examinarea activă a persoanelor cu simptome de reflux gastroesofagian. [24-28]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Propagarea modului sanatos de viata: <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea supraalimentatiei si a meselor înainte de somn; ✓ menținerea masei corporale optimale (IMC 18,5 – 24,9 kg/m²); ✓ evitarea abuzului de alcool; ✓ abandonarea fumatului; ✓ optimizarea /evitarea consumului de medicamente ce favorizează refluxul (<i>caseta 3</i>); • Examinarea pacienților ce prezintă simptome de reflux (<i>caseta 5, 6</i>)
1.2. Profilaxia secundară C.1.1 C.2.4.6., C.2.4.7	Pofilaxia secundară este direcționată spre reducerea frecvenței recidivelor, prevenirea progresării bolii și a complicațiilor. [19, 20, 24-28]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Management adecvat al pacienților cu BRGE : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tratament medicamentos al BRGE și la necesitate de menținere (<i>caseta 17-26</i>); ✓ Supravegherea adecvată cu examen endoscopic (FEGDS) și la necesitate pH-monitoring esofagian conform algoritmului de management; ✓ Necesitatea deciziei de eligibilitate pentru chirurgie antireflux în cazurile cand boala nu poate fi controlată farmacologic; • Respectarea măsurilor de profilaxie primară. • Tratamentul bolilor asociate cu refluxul gastroesofagian.
1.3. Screening C.2.3	Screening-ul BRGE în populație nu este recomandat. [24-28] În grupele de risc epidemiologic (<i>caseta 12</i>) se efectuează screeningul EB. [24-28]	Valoarea și semnificația metodelor de diagnostic pentru BRGE sunt specificate în <i>caseta 4</i> .
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de BRGE C.2.4.1 C.2.4.2 C.2.4.3 C.2.4.3.2	Prezența pirozisului, care remite la tratamentul empiric cu IPP este sugestivă pentru BRGE. Diagnosticul BRGE se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic, investigațiilor instrumentale. [21-28]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza • Examenul clinic • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>caseta 14</i>) • Aprecierea severității BRGE, screeningul complicațiilor
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultația specialistului bolnavilor cu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ BRGE cu esofagite severe; ✓ BRGE cu complicații sau cu risc pentru complicații; ✓ Prezența semnelor de alarmă; ✓ BRGE care nu răspunde la tratamentul antireflux

		<p>standard;</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Recidive frecvente; ✓ BRGE cu manifestări atipice și extraesofagiene; ✓ BRGE primar depistat la vârsta după 50 ani; ✓ Durata simptomelor mai mult de 10 ani; ✓ Necesitatea deciziei de eligibilitate pentru chirurgie antireflux; ✓ Dorința pacientului; <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (<i>caseta 15</i>).
3. Tratatamentul BRGE		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos	Modificarea stilului de viață prin optimizarea regimului și alimentației sunt recomandate în toate cazurile de BRGE. [23-28]	Obligatoriu: ✓ Recomandări privind modificarea stilului de viață (<i>caseta 16</i>)
3.2. Tratatamentul medicamentos C.2.4.6.2	Tratatamentul medicamentos este indicat pentru efect clinic și endoscopic, cu scop de profilaxie a recidivelor și complicațiilor, ameliorarea calității vieții. [23-28].	Obligatoriu: • Aplicarea schemelor standard pentru tratament farmacologic <i>Descrierea grupelor de preparate (caseta 18)</i> Recomandat (<i>după indicații sau tratament de menținere, indicat de medicul specialist gastrolog</i>)(<i>casete 20-26</i>)
4. Supravegherea C.2.4.7	Se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog [24-28]	Obligatoriu pentru toți bolnavii cu semne de alarmă, semne atipice, în prezența complicațiilor sau simptome refractare: ✓ urmărirea clinică prevede evaluarea simptomelor (atipice; de alarma; ale complicațiilor). ✓ urmărirea endoscopică (evaluarea esofagitei); ✓ aprecierea momentului optim al intervenției chirurgicale <i>volumul de investigații și frecvența examenelor în funcție de severitate, complicații, boli asociate</i>

B.2. Nivelul consultativ specializat (gastroenterolog)

Descriere (măsuri)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.2. Profilaxia secundară C.1.1., C.2.4.6., C.2.4.7	Profilaxia secundară este direcționată spre reducerea frecvenței recidivelor, prevenirea progresării bolii și a complicațiilor. [19, 20, 24-28]	Obligatoriu: • Management adecvat al pacienților cu BRGE: ✓ Tratatament medicamentos al BRGE și la necesitate de menținere (caseta 17-26); ✓ Supravegherea adecvată cu examen endoscopic (FEGDS) și la necesitate pH-monitoring esofagian conform algoritmului de management ✓ Necesitatea deciziei de eligibilitate pentru chirurgie antireflux în cazurile când boala nu poate fi controlată farmacologic; • Respectarea măsurilor de profilaxie primară. • Tratatamentul bolilor asociate cu refluxul gastroesofagian.

1.3. Screening-ul C.2.3	Screening-ul BRGE în populație nu este recomandat. [24-28] În grupele de risc epidemiologic (caseta 12) se efectuează screeningul EB. [24-28]	Valoarea și semnificația metodelor de diagnostic pentru BRGE sunt specificate în (caseta 4) .
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de BRGE C.2.4.1 C.2.4.2 C.2.4.3 C.2.4.3.2	Diagnosticul BRGE se confirmă prin criterii clinice și instrumentale. Examenul morfologic este util în determinarea EB și ACE [24-28]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza; Examenul clinic; Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (caseta 14) Aprecierea severității BRGE, screeningul complicațiilor
2.2. Deciderea consultului altor specialiști și/sau spitalizării	Consultați medicului ORL, pulmonolog, alergolog, cardiolog, stomatolog, psihoterapeut, chirurg. [25-28]	<ul style="list-style-type: none"> În prezența semnelor atipice (caseta 5, 6) și/sau a bolilor asociate BRGE, în complicațiile BRGE se va necesita consultația specialiștilor respectivi. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 15)
3. Tratamentul BRGE		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Modificarea stilului de viață prin optimizarea regimului și alimentației sunt recomandate în toate cazurile de BRGE. [23-28]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Recomandări privind modificarea stilului de viață (caseta 16)
3.2. Tratamentul medicamentos C.2.4.6.2	Tratamentul medicamentos este indicat pentru efect clinic și endoscopic, cu scop de profilaxie a recidivelor și complicațiilor, ameliorarea calității vieții. [23-28].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Aplicarea schemelor standard de tratament farmacologic Descrierea grupelor de preparate (caseta 18) Recomandat (după indicații sau tratament de menținere) (casete 20-26)
4. Supravegherea C.2.4.7	Se va efectua în comun cu medicul de familie [24-28]	Obligatoriu pentru toți bolnavii cu semne de alarmă, semne atipice, în prezența complicațiilor sau simptome refractare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ urmărirea clinică prevede evaluarea simptomelor (atipice; de alarma; ale complicațiilor). ✓ urmărirea endoscopică (evaluarea esofagitei); ✓ aprecierea momentului optim al intervenției chirurgicale <i>volumul de investigații și frecvența examenelor în funcție de severitate, complicații, boli asociate (caseta 31)</i>

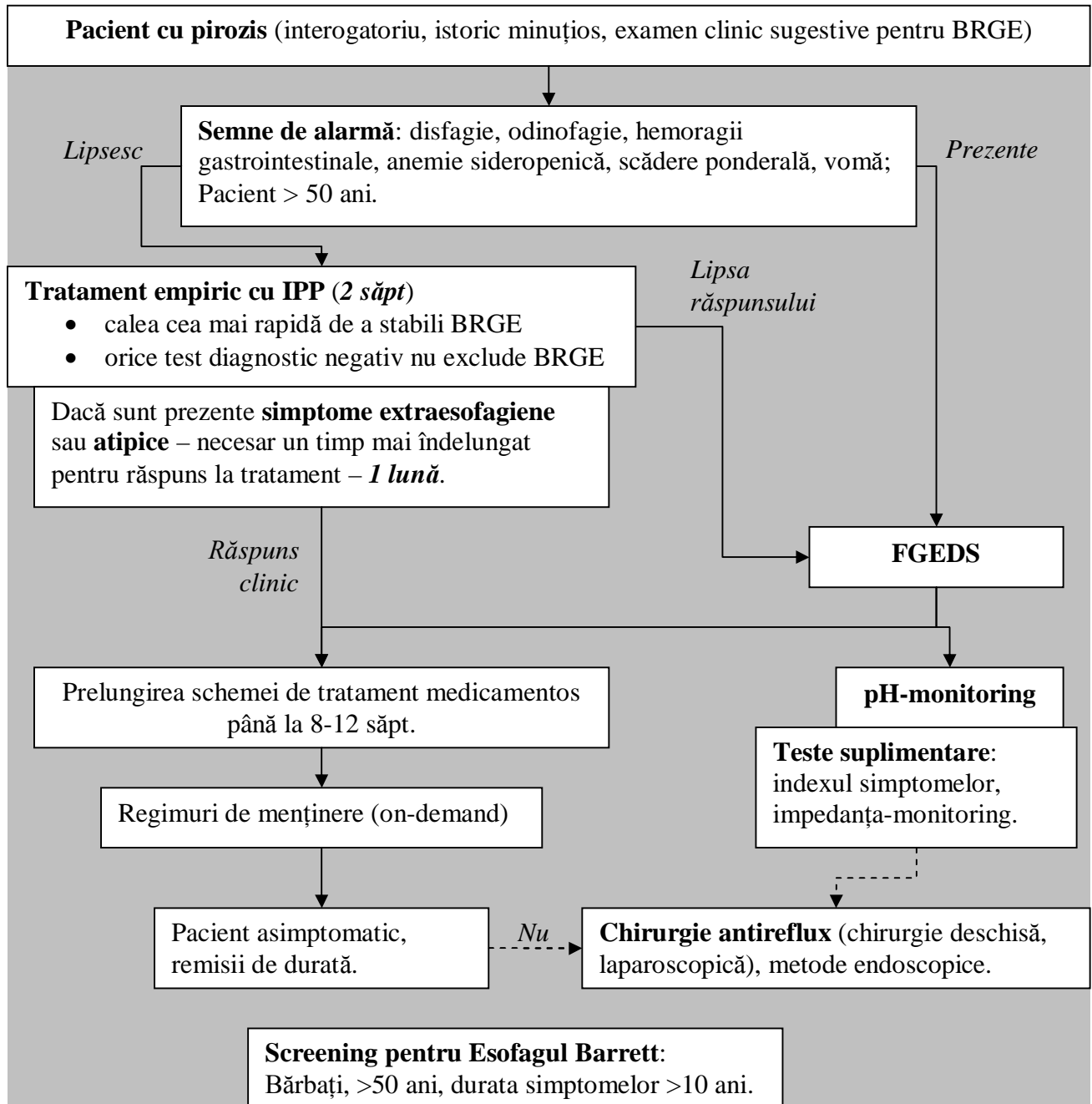
B.3. Nivelul de staționar

Descriere (măsuri)	Motivete (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<ul style="list-style-type: none"> Spitalizare 	Spitalizarea este rațională: <ul style="list-style-type: none"> ✓ pentru pacienți cu semne de alarmă; ✓ în prezența complicațiilor BRGE sau a riscului major de complicații; ✓ în boli asociate BRGE și 	<ul style="list-style-type: none"> Criterii de spitalizare (caseta 15)

	<p>simptome atipice severe, nonrespondente la tratamentul antireflux standard;</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pregătirea pentru operații antireflux; ✓ pentru efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condițiile de ambulator (chirurgie antireflux etc.) 	
2. Diagnostic		
<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de BRGE <i>C.2.4.1</i> <i>C.2.4.2</i> <i>C.2.4.3</i></p>	<p>Diagnosticul BRGE se confirmă prin criterii clinice și instrumentale. Examenul morfologic este util în determinarea EB și ACE [24-28]</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza; • Examenul clinic; • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii <i>(caseta 14)</i> <p>Aprecierea severității BRGE, screeningul complicațiilor Diagnosticul bolilor asociate.</p> <p>Recomandat: La necesitate se recomandă consultația ORL, pulmonolog, alergolog, cardiolog, chirurg, psihoterapeut.</p>
3. Tratamentul BRGE		
<p>3.1. Tratamentul nemedamentos</p>	<p>Modificarea stilului de viață prin optimizarea regimului și alimentației sunt recomandate în toate cazurile de BRGE. [23-28]</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Recomandări privind modificarea stilului de viață <i>(caseta 16)</i>
<p>3.2. Tratamentul medicamentos <i>C.2.4.6.2</i></p>	<p>Tratamentul medicamentos este indicat pentru efect clinic și endoscopic, cu scop de profilaxie a recidivelor și complicațiilor, ameliorarea calității vieții. [23-28].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea schemelor standard de tratament farmacologic <p><i>Descrierea grupelor de preparate (caseta 18)</i> Recomandat (după indicații sau prelungirea tratamentului, indicat de alți specialiști) <i>(casete 20-26)</i></p>
<p>3.3. Tratament chirurgical (în secții de chirurgie)</p>	<p>Urmărește scopul de consolidare a barierei antireflux, eficacitate (75-90%) similară tratamentului cu IPP, dar după 3-5 ani de la chirurgie 52% pacienți revin pe IPP. [23-28]</p>	<p>Recomandat după indicații: <i>În hernie hiatală cu simptome necontrolate medicamentos,</i> <i>În risc de complicații,</i> <i>La necesitatea de reparație a hiatus diafragmaticus și îngustare a joncțiunii gastro-esofagiene,</i> decizia – în comun cu chirurgii.</p>
<p>4. Externarea</p>	<p>La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; ✓ recomandări explicite pentru pacient; ✓ recomandări pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritmul general de diagnostic și tratament al BRGE [23-28]



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea BRGE

Clasificarea actuală a BRGE conform CIM-10 presupune existența formelor endoscopice negative și a celor cu esofagită de reflux (*caseta 1*). Clasificarea endoscopică a severității procesului lezional în esofag este prezentată în *caseta 2* (Los-Angeles, 1998).

Caseta 1. Clasificarea BRGE după Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia X.

K-21.0 – Boala de reflux gastroesofagian cu esofagită (esofagita de reflux).

K-21.9 – Boala de reflux gastroesofagian fără esofagită. Reflux esofagian fără detalizare.

Caseta 2. Clasificarea endoscopică a esofagitei de reflux (Los-Angeles, 1998)

A. Leziuni unice de mucoasă ≤ 5 mm

B. Leziuni unice ale mucoasei >5 mm, nu se extind între pliurile mucoasei

C. Leziuni multiple, se extind între pliurile mucoasei, implică $<75\%$ din circumferința esofagului

D. Leziuni multiple, implică $>75\%$ din circumferința esofagului.

C2.2. Factorii de risc pentru BRGE

Factorii de risc pentru BRGE includ unele particularități ale stilului de viață, alimentația, obezitatea, consumul de medicamente ce scad tonicitatea SEI (*caseta 3*).

Caseta 3. Factorii ce favorizează refluxul gastroesofagian.

Alimentari	Medicamente	Particularitățile stilului de viață
<ul style="list-style-type: none">• Condimentele• Menta• Citrice• Roșii• Ceapă, usturoi• Alcool• Grăsimi• Ciocolata,• Cafea, ceai	<ul style="list-style-type: none">• Anticolinergice• Xantine• Nitrați• Benzodiazepine• Opiati• Antiinflamatorii nonsteroidiene• Antagoniști de Ca• Cofeina	<ul style="list-style-type: none">• Sedentarism• Obiceiul meselor copioase înainte de somn• Fumat• Situații în care crește presiunea intraabdominală (obezitate, sarcină, ridicarea greutăților, constipații etc)

C2.3. Screening al BRGE

Screeningul în populație al BRGE nu este recomandat. Testele diagnostice speciale se propun pentru persoanele cu **simptome de reflux**. Valoarea și semnificația metodelor de diagnostic pentru BRGE sunt specificate în *caseta 4*.

Prezența semnelor de alarmă, vârsta >50 ani, durata simptomelor >10 ani necesită examen endoscopic pentru *screening-ul Esofagului Barrett*.

Caseta 4. Valoarea diagnostică a metodelor folosite pentru stabilirea BRGE.	
<ul style="list-style-type: none"> • Istoric clinic – Anamneza minuțioasă este esențială în stabilirea BRGE. Dacă simptomele clasice de <i>pirozis și regurgitații acide</i> domină tabloul clinic și istoricul, acestea vor ajuta la stabilirea diagnosticului BRGE cu o specificitate înaltă, deși sensibilitatea anamnesticală este joasă comparativ cu pH-monitoringul. Prezența semnelor atipice este insuficientă pentru un diagnostic de BRGE. <i>Cele mai informative modalități de diagnostic sunt cele combinate (test IPP, pH-monitoring, endoscopie).</i> 	Sensibilitate 85% Specificitate 94%
<ul style="list-style-type: none"> • Testul cu IPP – diagnosticul este facilitat de răspunsul clinic la cure scurte de IPP (2 săptăm), dar ca metodă separată nu stabilește diagnosticul de BRGE. Specificitatea joasă se explică prin efectul pozitiv al IPP și în alte maladii acid-dependente, în hipersensibilitatea mucoasei esofagiene la pH acid, dar și prin efectul placebo. <ul style="list-style-type: none"> • Valoarea testului este mai mare în durerea toracică noncardiacă. Dozele mari de omeprazol (40mg + 20mg) sunt eficiente dacă simptomul este cauzat de BRGE. 	Sensibilitate 78% Specificitate 54% Sensibilitate 78% Specificitate 85%
<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopia digestivă superioară – tehnică primară pentru evaluarea integrității mucoasei, aprecierea gradului esofagitei, complicațiilor (stricturi, EB, etc.). <ul style="list-style-type: none"> • La 50% din persoanele cu pirozis 2 ori/săpt cu durata de până la 6 luni, endoscopic se depistează esofagita de reflux. 	Sensibilitate 50% Specificitate 95%
<ul style="list-style-type: none"> • Proba pH monitorizare 24 ore – este o metodă cu sensibilitate și specificitate înalte, dar pot exista și cazuri fals-pozitive și fals-negative. Cel mai recomandat pH-monitoringul este pacienților cu BRGE EN nonresponderi la tratamentul cu IPP. În general, pacienții cu BRGE EN au mai puțină expunere la acid comparativ cu ER, dar mai mare versus populația. • pH-monitoringul se bazează pe durata de timp cu pH <4 în 24 ore (N <1 oră). 	Sensibilitate 85% Specificitate 95%
<ul style="list-style-type: none"> • Impedanța-monitoring – poate detecta <i>refluxul nonacid</i>, este mai ales important la pacienții refractari, la cei aflați pe tratament cu IPP și pentru tratamentul chirurgical sau în prezența semnelor atipice. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Indexul simptomelor – corelația între simptome și evenimentele de reflux este importantă, mai ales în BRGE EN și ajută la determinarea simptomelor extraesofagiene sau în simptome sporadice. • Relevanță clinică posedă un rezultat de >50% de corelație între simptomele clinice și evenimentele de reflux. 	
Alte metode de diagnostic (manometria esofagiană, testul Bernstein, scintigrafia gastroesofagiană, R-scopia baritată) nu sunt recomandate în practica clinică, au valoare diagnostică limitată.	
Examen radiologic baritat nu stabilește diagnosticul de BRGE. Poate detecta hernii hiatale, stricturi, ulcere, procese de volum în esofag. Poate fi folosit la pacienții la care nu poate fi efectuată FEGDS.	

C.2.4. Conduita pacientului cu BRGE

C.2.4.1. Anamneza în BRGE

Simptomele clasice pentru BRGE sunt **pirozisul și regurgitațiile acide**, însă sunt posibile și simptome atipice extraesofagiene (*caseta 5*). În cazurile când tabloul clinic de BRGE este însoțit de simptomele de alarmă (*caseta 6*) pacientul necesită o abordare diagnostică mai minuțioasă, pentru a exclude eventualele complicații ale BRGE.

Caseta 5. Simptome tipice și atipice în BRGE

Simptome tipice:

- Pirozis
- Regurgitații acide

Simptome atipice:

- Tuse cronică
- Accese de sufocare
- Dureri în gât recurente
- Laringite recurente
- Pierderi de smalț dentar
- Stenoză subglotică
- Senzație de globus
- Durere toracică

Caseta 6. Semnele de alarmă sugestive pentru complicațiile BRGE

- Disfagie
- Odinofagie
- Sângerări gastrointestinale
- Anemie sideropenică
- Scădere ponderală
- Vomă
- Debutul simptomelor după vârsta de 50 ani

C.2.4.2. Examenul clinic

Există o serie de stări patologice cu manifestări clinice asemănătoare (BRGE atipică, gastritele HP+, ulcere gastroduodenale, cancer gastric). Dintre pacienții cu simptomele BRGE (pirozis, regurgitații acide) 40-60% au esofagită de reflux, ceilalți rămân endoscopic negativi. Diagnosticul poate fi dificil la pacienții cu evoluție undulantă și manifestări extraesofagiene (*caseta 5*). Durerea toracică noncardiacă în 50% este expresia BRGE, similar – 78% pacienți cu răgușeală cronică, 28% din bolnavii cu astm.

Caseta 7. Valoarea diagnostică a examenului clinic în BRGE

Examenul clinic este *lipsit de semne patognomonice* pentru BRGE.

Sugestive diagnosticului de BRGE la un pacient cu pirozis sunt:

- obezitatea,
- sarcina,
- deformații ale cutiei toracice.

C.2.4.3. **Investigații paraclinice**

Investigațiile paraclinice cu potențial de diagnostic al BRGE și valoarea lor diagnostică sunt reflectate în *caseta 4*.

C.2.4.3.1. **Scheme de investigații paraclinice**

Caseta 8. Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice la nivel de asistență medicală primară

Obligatoriu:

- Diagnosticul clinic se bazează pe prezența simptomelor clasice de reflux – pirozis și/sau regurgitații
- Răspunsul clinic pozitiv la tratamentul empiric cu IPP (doza matinală) este în favoarea diagnosticului BRGE
- FEGDS (dacă sunt semne de alarmă, vârsta >50 ani, durata simptomelor >10 ani, lipsa răspunsului la tratament empiric cu IPP de 2 săptămâni)

Recomandat (riscul complicațiilor, maladiilor asociate, diagnostic diferențial):

- Hemoleucograma
- ECG

Caseta 9. Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice la nivel consultativ specializat

Obligatoriu:

- Diagnosticul clinic se bazează pe prezența simptomelor clasice de reflux – pirozis și/sau regurgitații
- Răspunsul clinic pozitiv la tratamentul empiric cu IPP (doza matinală) este în favoarea diagnosticului BRGE
- FEGDS (dacă sunt semne de alarmă, vârsta >50 ani, durata simptomelor >10 ani, lipsa răspunsului la tratament empiric cu IPP de 2 săptămâni)

Recomandat (riscul complicațiilor, maladiilor asociate, diagnostic diferențial):

- Hemoleucograma
- ECG
- pH-metrie monitorizată 24 ore (în BRGE EN, nonresponderi la tratament empiric)
- Examen histologic al biotatului din esofagul distal (suspecție la esofagul Barrett, malignizare)

Notă: Cromoendoscopia cu albastru de metilen sau roșu de fenolftaliină este relevantă pentru constatarea focarelor de metaplazie a mucoasei esofagului în scopul depistării EB.

Caseta 10. Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice la nivel de staționar

Obligatoriu:

- Diagnosticul clinic se bazează pe prezența simptomelor clasice de reflux – pirozis și/sau regurgitații
- Răspunsul clinic pozitiv la tratamentul empiric cu IPP (doza matinală) este în favoarea diagnosticului BRGE
- FGDS (dacă sunt semne de alarmă, vârsta >50 ani, durata simptomelor >10 ani, lipsa răspunsului la tratament empiric cu IPP de 2 săptămâni)

Recomandat (riscul complicațiilor, maladiilor asociate, diagnostic diferențial):

- Hemoleucograma
- ECG
- Examen radiologic al cutiei toracice (MRF)
- Monitorizarea refluxului (pH-monitoring sau pH-impedance monitorizare) 24 ore (în BRGE EN, nonresponderi la tratament empiric)
- Manometrie esofagiană (pregătire pentru chirurgia antireflux)
- Examen histologic al biotatului din esofagul distal (suspecție la esofagul Barrett, malignizare)

Notă: Cromoendoscopia cu albastru de metilen sau roșu de fenolftaliină este relevantă pentru constatarea focarelor de metaplazie a mucoasei esofagului în scopul depistării EB.

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și tehnicilor

Metodele paraclinice și valoarea lor diagnostică pentru BRGE sunt prezentate în *caseta 4*. În *caseta 11* se enumeră indicațiile pentru FEGDS. Pentru depistarea complicațiilor (EB, ACE) examenul endoscopic se va completa cu biopsie și examen histologic din focarele de mucoasă suspectă (*caseta 13*). Vizualizarea focarelor metaplaziate este facilitată de *chromoendoscopie*.

Caseta 11. Indicații pentru endoscopia digestivă superioară în BRGE

- Prezența semnelor de alarmă
- Suspecție la complicațiile BRGE
- Pacienți non-responderi la tratamentul empiric cu IPP 2 săptăm
- Pacienți care necesită terapie cronică, de durată
- Prezintă risc pentru EB (*caseta 12*)

Endoscopia repetată nu este necesară, dacă la prima investigație au fost rezultate endoscopic-negative.

Caseta 12. Factori epidemiologici de risc pentru EB [24]:

- Bărbați,
- Vârsta >50 ani,
- Durata simptomelor >10 ani.

Caseta 13. Metoda histologică

- **Examenul histologic al mucoasei esofagului** se efectuează la pacienții cu esofagite cu risc pentru dezvoltarea EB și cancerului esofagian.
- **Tabloul histopatologic al esofagitei de reflux:** semnele histologice ale ER sunt hiperplazia stratului bazal, alungirea papilelor, celule polimorfonucleare neutrofile și eozinofile în lamina propria, mitoze în epiteliu în număr crescut, hiperchromatism nuclear, congestia și dilatarea vaselor, ulceratii superficiale ale mucoasei.
- **Tablou histologic în esofagul Barrett:** metaplazie de celule intestinale cilindrice a epitelului pavimentos pluristratificat al esofagului distal (*risc de malignizare*). EB poate fi însoțit sau nu de *displazie* (displasia reunește modificări în nucleele celulelor, în citoplasma lor sau legate de patternul de creștere a celulelor = *stare precanceroasă*).

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 14. Diagnosticul diferențial al BRGE.

Maladii esofagiene:

- Achalazia cardiei
- Hernia hiatală
- Diverticuli esofagieni
- Esofagospasmul
- Cancerul de esofag
- Esofagite de alte etiologii (infecțioase, eozinofilice, etc.)

Maladii extraesofagiene:

- Angina pectorală
- Ulcerul gastroduodenal
- Solarita

C.2.4.5. Criterii de spitalizare

Caseta 15. Criteriile de spitalizare

- Complicațiile BRGE (stenoză esofagiană, EB, ulcere esofagiene, cancer de esofag, hemoragia digestivă superioară, perforație)
- Maladii asociate BRGE (accese de astm necontrolate medicamentos, durere toracică retrosternală nonresponsivă la tratament)
- Necesitatea tratamentului chirurgical / endoscopic antireflux

C.2.4.6. Tratamentul BRGE

C.2.4.6.1. Modificarea stilului de viață

Caseta 16. Recomandări pentru modificarea stilului de viață

- Alimentație rațională, evitarea meselor abundente
- Evitarea alimentelor și medicamentelor ce favorizează refluxul*
- Evitarea decubitului 2 ore postprandial
- Scăderea în greutate se recomandă pacienților cu BRGE obezi sau dacă recent au adăugat în greutate
- Evitarea constipațiilor
- Somn cu căpătâiul ridicat se recomandă pacienților cu simptome nocturne
- Stoparea fumatului

*Notă: *Eliminarea globală de rutină a alimentelor care pot cauza refluxul (cofein, ciocolată, alcool, acid, specii, grăsimi) nu se recomandă în tratamentul BRGE [27].*

C.2.4.6.2. Terapie medicamentoasă

Caseta 17. Principii generale ale tratamentului medicamentos [27]:

- **Cura de 8 săptămâni cu IPP este tratamentul de elecție pentru remiterea simptomelor și vindecarea ER.** Nu există diferențe mari în eficacitatea dintre diferite IPP.
- Tradițional IPP trebuie administrate cu 30-60 min înainte de mâncare pentru un control maximal al pH. IPP noi [omeprazol sodium bicarbonat* și dexlansoprazol*] pot oferi flexibilitate relativă pentru timpul de administrare.
- Tratamentul cu IPP trebuie să fie inițiat o dată/zi înainte de I masă. Pentru pacienții cu răspuns parțial tratamentul se suplimentează cu doza de seară (2 ori) în caz de semne nocturne și/sau somn dereglat sau este revizuit timpul de administrare.
- Non-responderii la IPP trebuie transmiși pentru evaluare. (Vezi BRGE Refractară).
- La pacienții cu răspuns parțial la IPP, creșterea dozei (dublarea) sau transferul la alt preparat PPI poate contribui la ameliorarea simptomelor (caseta 24).
- Tratamentul de menținere cu IPP trebuie administrat pacienților cu BRGE care continuă să aibă simptome după finisarea IPP și în caz de complicații, inclusiv esofagita de reflux și EB. Pentru pacienții ce necesită tratament IPP de durată trebuie administrată doza minimală-eficientă, inclusiv tratamentul on-demand (la necesitate) sau intermitent
- Se permite folosirea H2-histaminoliticelor ca *opțiune de menținere* dacă este prezent pirozismul după finisarea curei cu IPP. H2-histaminoliticele înainte de culcare pot fi adăugate la IPP de zi la pacienții selectați cu *reflux nocturn* obiectivizat, dar poate fi asociat cu tahifilaxie după câteva săptămâni de utilizare.
- Tratamentul pentru BRGE, altul decât supresia acidă, inclusiv prokinetice și/sau *baclofen**, ar putea fi folosite în caz de *stază gastrică*.
- IPP pot fi folosite în sarcină dacă au indicații clinice.

*Notă: preparatele menționate cu * nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova. Administrarea lor se permite în cazurile de necesitate a optimizării tratamentului la pacienții refractari.*

Caseta 18. Grupurile de preparate folosite în BRGE – descrierea și comparația eficacității

IPP – eficacitate superioară (83% răspuns clinic și 78% endoscopic în 4-8 săptăm) vs H2-RA, în plus, sunt superiori în menținerea remisiunii la 12 luni (omeprazol vs ranitidină).

H2-histaminoliticele (H2-RA) – micșorează producția de acid, în special, postprandial, fără a afecta bariera eso-gastrică. Posedă eficacitate (50% reducerea pirozismului și 60% răspuns endoscopic în 4-8 săptăm) superioară vs antiacidele și vs placebo (24% răspuns clinic). Se permite folosirea ca opțiune de tratament de menținere sau la pacienții cu reflux nocturn în priza de seară.

Antiacide /alginat – eficacitate superioară vs placebo în abolirea simptomelor de reflux (pirozis) de zi. 20% din pacienți au experiență de *automedicație* cu preparate OTC. Nu se recomandă ca tratament al BRGE.

Prokinetice – deși nu au demonstrat eficiență ca monoterapie în BRGE pot fi folosite la anumiți pacienți cu BRGE, în special, în combinație cu supresia acidă, atunci când este necesar de a micșora staza gastrică. Reprezentanții grupului: metoclopramida și betanecolul* nu sunt de preferat din cauza efectelor adverse asupra SNC. Cisaprida* este asociată cu disritmii cardiace fatale și a fost scoasă din uz. Domperidona (antagonist al receptorilor dopaminici) (10 mg 3 ori/zi) are eficacitate similară cu metaclopramida, dar cu o rată mult mai joasă a efectelor edverse asupra SNC (traversare minimală a BHE, hiperprolactinemie 10-15%). Sunt date pentru creșterea ușoară a riscului de aritmii ventriculare și moarte subită cardiacă pe fon de domperidonă [27]. Pacienții necesită monitorizarea Q-T. Itoprida (antagonist al receptorilor dopaminici și inhibitor al acetilcolinesterazei) (50 mg 3 ori/zi) posedă efect prokinetic asupra TGI superior, nu influențează concentrația gastrinei.

Inhibitorii relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior (IRTSEI) acționează asupra mecanismului patogenetic central, responsabil de 75% cazuri în producerea BRGE. Baclofen** (GABA_B agonist) micșorează relaxările tranzitorii ale SEI și episoadele de reflux. Utilizarea este limitată din cauza efectelor adverse asupra SNC [27].

*Notă: preparatele menționate cu * nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova. Nu sunt recomandate în BRGE. Descrierea de mai sus atenționează despre posibile riscuri.*

*preparatele menționate cu ** nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova. Administrarea lor se permite în cazurile de necesitate a optimizării tratamentului la pacienții refractari.*

Caseta 19. Grupuri de preparate antisecretorii și regimuri de dozare în tratamentul BRGE

IPP:

- Omeprazol – 20/40 mg (doza matinală / doza dublă)
- Esomeprazol – 20/40 mg
- Pantoprazol – 40/80 mg
- Rabeprazol – 20/40 mg
- Lansoprazol – 30/60 mg

H2-AR:

- Ranitidina – 150/300 mg
- Famotidina – 20/40 mg

Caseta 20. Riscuri potențiale asociate cu IPP [27]:

- Pacienții cu osteoporoză cunoscută pot continua tratamentul cu IPP. Îngrijorarea pentru fracturi de șold și osteoporoză trebuie să nu afecteze decizia de a folosi IPP de durată lungă cu excepția pacienților cu alte riscuri pentru fractură de șold.
- Administrarea de durată poate contribui la procese atroifice gastrice.
- Au fost descrise Anemii B12, Fe –deficitare la consumatorii cronici de IPP.
- Tratamentul IPP poate fi un factor de risc pentru diareea asociată cu infecția *Clostridium Difficile* și trebuie folosit cu prudență la pacienții cu risc.
- Cure scurte IPP pot crește riscul pentru pneumonii comunitare. Riscul nu apare crescut la consumatorii de durată.
- Actual se consideră că în BRGE tratamentul cu IPP nu necesită să fie modificat la consumatorii concomitenți de clopidogrel.

C.2.4.6.2.1. Strategii de tratament medicamentos

Algoritmul general de conduită a fost prezentat în capitolul C.1.1. Astfel, strategia cea mai folosită și recomandată la pacienții cu BRGE este tratamentul cu **IPP pe o durată de 8-12 săptămâni în doza matinală, care poate fi urmat de un tratament de menținere** (caseta 17). Cu toate că această strategie a arătat o cost-eficiență maximă, există, totuși, cazuri când răspunsul la IPP nu se realizează. Au fost documentate următoarele rate de răspuns la IPP: Răspuns clinic complet în 70-80% (BRGE cu EE) și 60% (BRGE EN). Din ceilalți – răspuns parțial la 8 săptămâni – la 30-40% [27]. Factorii care contribuie la rezistența la tratament sunt specificați în caseta 19.

Caseta 21. Factori de risc pentru răspuns insuficient la IPP:

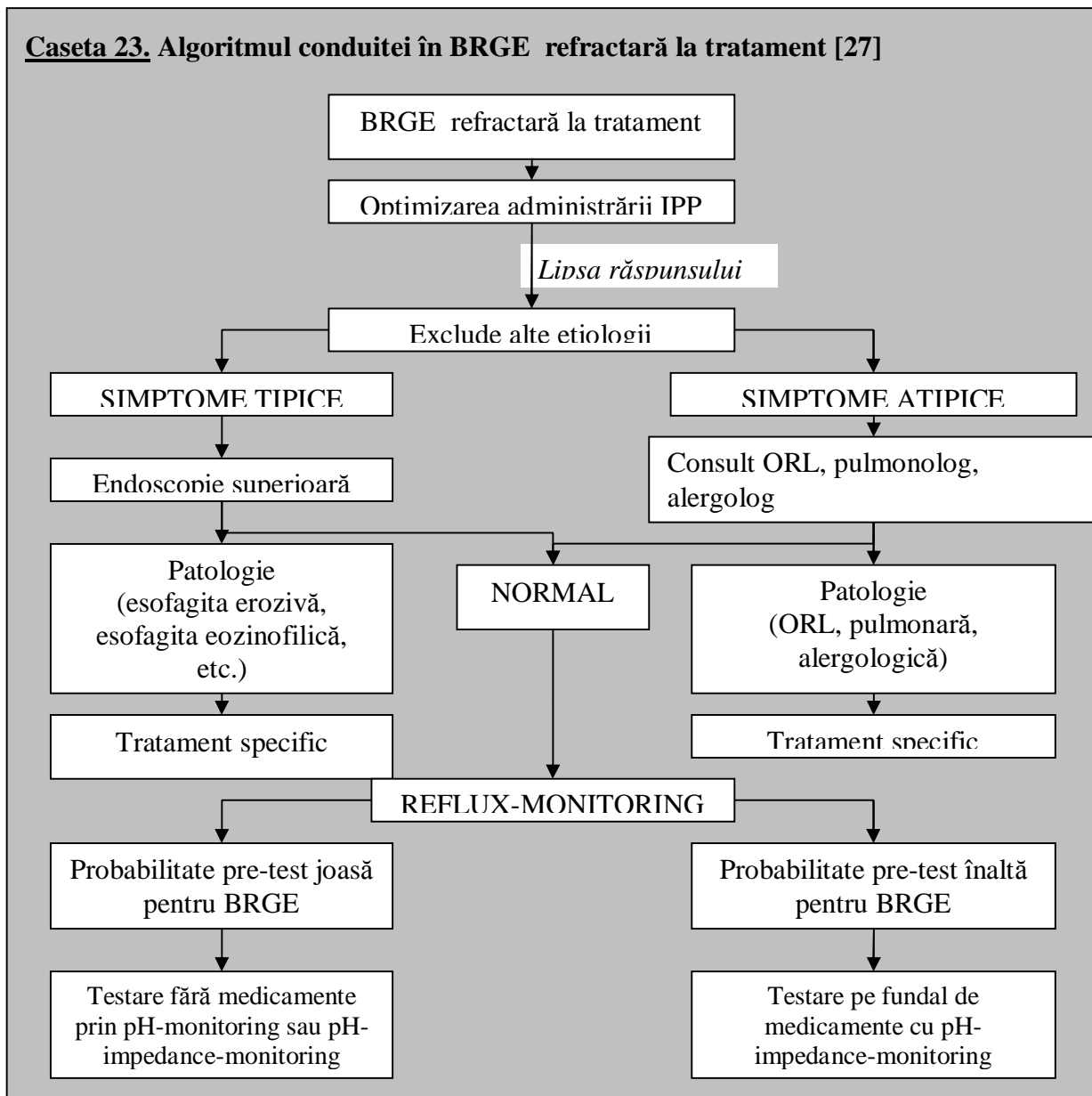
- Durata bolii
- Hernie hiatală
- Simptome extraesofagiene
- Complanța la tratament scăzută

C.2.4.6.2.1.1. Strategii de tratament în BRGE refractară

Caseta 22. Principii generale de conduită în BRGE refractară [27]

- Prima treaptă în managementul BRGE refractare este *optimizarea terapiei cu IPP*.
- *Endoscopia superioară* trebuie să fie efectuată la pacienții refractari cu simptome tipice sau dispeptice, în special, pentru a exclude etiologia non-BRGE.
- La pacienții la care simptomele extraesofagiene ale BRGE persistă după optimizarea IPP, examinarea pentru alte etiologii trebuie efectuată prin examinare concomitentă cu ORL, pulmonolog, alergolog.
- Pacienții cu BRGE refractar și rezultat negativ la endoscopie (simptome tipice) sau evaluare de către ORL, pulmonolog, alergolog (simptome extraesofagiene) trebuie să efectueze *reflux-monitorizare*.
- Reflux-monitoring fără medicație poate fi efectuat prin oricare din modalitățile disponibile (pH- sau impedanță). Testarea cu medicație trebuie efectuată cu pH-impedanță-monitoring pentru a măsura refluxul non-acid.
- Pacienții refractari cu **evidență obiectivă** că simptomele sunt cauzate de reflux trebuie să fie considerați pentru *terapii antireflux adiționale*, care pot include chirurgie sau TLESR-inhibitori. Pacienții cu testări negative, mai curând, că nu au BRGE și terapia cu IPP trebuie oprită.

Caseta 23. Algoritmul conduitei în BRGE refractară la tratament [27]



Caseta 24. Interpretarea pacientului refractar în baza reflux-monitoringului

- A. Eșec la IPP, reflux acid în desfășurare, necesită amplificarea terapiei pentru a controla refluxul acid.
- B. Control adecvat asupra acidului, dar refluxul este non-acid în desfășurare, care poate răspunde la tratament specific.
- C. Lipsa refluxului.
 - Pacienții refractari fără reflux obiectivizat, dar cu persistența pirozisului, pot fi clasificați ca "pirozis funcțional"
 - Pacienții cu simptome estraesofagiene (astm, tuse, laringită) vor necesita examinări suplimentare pentru etiologii non-BRGE (ORL, pulmonare, alergologice)

Caseta 25. Variante de optimizare a tratamentului în caz de răspuns insuficient la doza matinală de IPP [27]:

A. Optimizarea tratamentului antisecretor:

- Verificarea dacă IPP se administrează corect (cu 30-60 min înainte de dejun)
- În caz de persistență a simptomelor nocturne:
 - Dublarea dozei de IPP (suplimentare cu doza de seară) sau
 - Suplimentare cu H2-histaminolitice (doza de seară)
- Schimbarea preparatului IPP (preparate noi (omeprazol sodium bicarbonat)* și (dexlansoprazol)* pot

oferi flexibilitate în regimul de administrare)

B. Variante de tratamente antireflux adiționale

- Prokinetice* adițional tratamentului cu IPP
- La pacientele cu BRGE în sarcină pot avea rol citoprotectoarele (sucralfat)
- Inhibitorii relaxărilor tranzitorii ale SEI* (IRTSEI) - baclofen
- Chirurgie antireflux **

Notă: *Grupul farmacologic este descris în *caseta 18*. *Ppreparatele menționate nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova. Administrarea lor se permite în cazurile de necesitate a optimizării tratamentului la pacienții refractari.*

** descris în C.2.4.6.3.

C.2.4.6.2.1.2. Principiile tratamentului de menținere

Necesitatea tratamentului de menținere după finalizarea curei de tratament va depinde de prezența răspunsului clinic și endoscopic la IPP administrate timp de 8 săptămâni.

Caseta 26. Principii generale pentru administrarea tratamentului de menținere

- Indicații:
 - Persistența simptomelor după finalizarea curei cu IPP
 - Prezența complicațiilor, inclusiv EB
- Argumente pentru tratament de menținere:
 - Pacienții cu BRGE endoscopic negativi (fără esofagită) neresponsivi în 2/3 cazuri vor răspunde mai târziu.
 - Pacienții cu esofagite erozive grad B, C răspund peste 6 luni în 100% cazuri.
- Regimuri pentru tratament de menținere:
 - On-demand (la necesitate)* sau
 - Intermitent sau
 - Alternarea cu cure de H2-histaminolitice

Notă: *Regimul on-demand, la fel ca și cel continuu oferă remisiuni de 6 luni în 83% cazuri

C.2.4.6.3. Tratament chirurgical în BRGE

Chirurgia antireflux este o modalitate de tratament în BRGE neresponsivă la tratament medicamentos și la pacienții care au fost documentați cu simptome de complicații. Chirurgia are o rată semnificativă de complicații (10-20%). În perioada preoperatorie se practică reluarea tratamentului medicamentos antireflux. Metodele de chirurgie deschisă au arătat eficacitate similară cu cele laparoscopice. Comparativ cu farmacoterapia chirurgia antireflux a demonstrat eficacitate similară cu IPP, iar durabilitatea răspunsului după 3-5 ani este de cca 50% (52% pacienți revin la tratamentul cu IPP). Eficacitatea maximă a chirurgiei este în BRGE cu simptome clasice (pirozis și regurgitații acide) – 75-90%. Eficacitatea metodelor chirurgicale este mai mică la pacienții cu simptome extraesofagiene – 50-70% [24-28].

Caseta 27. Opțiunile chirurgiei antireflux.

- Reducerea herniei hiatale
- Repararea hiatus diafragmal
- Îngustarea joncțiunii gastroesofagiene diafragmal posterior
- Consolidarea barierei antireflux prin adiționarea unui inel în regiunea joncțiunii gastro-esofagiene (fundoplicație)

Caseta 28. Recomandări generale pentru chirurgia antireflux [27]:

- Chirurgia antireflux este opțiune de tratament în cazurile când există necesitatea tratamentului de lungă durată în BRGE.
- Tratamentul chirurgical, la general, nu este recomandat pacienților care nu răspund la IPP.
- Monitorizarea pH ambulatorie preoperator este obligatorie pentru pacienții EN. Toți pacienții trebuie să efectueze manometria preoperatorivă pentru a exclude achalazia sau afectarea esofagului din sclerodermie.

- Tratamentul chirurgical este la fel de efectiv ca și tratamentul medicamentos pentru pacienții selectați corect cu BRGE cronică, când este efectuat de un chirurg experimentat.
- Pacienții obezi evaluați pentru chirurgie anti-reflux, trebuie considerați pentru chirurgie de slăbire. By-pass gastric este de preferat.
- Folosirea tratamentelor endoscopice curentesau fundoplicatura transorală fără incizie nu poate fi recomandată ca alternativă a tratamentului medical sau chirurgical tradițional.

C.2.4.6.4. Tratamente endoscopice antireflux

Unele alternative mai puțin invazive și cu o rată de complicații mai joasă, dar care au și o rată de răspuns mai reduse comparativ cu metodele chirurgicale. Metodele endoscopice (*caseta 29*) ameliorează simptomele de reflux, îmbunătățesc calitatea vieții bolnavilor, dar nici una dintre ele nu a demonstrat scăderea expunerii la acid. Durabilitatea răspunsului la 3 ani – 30-50% [24-28].

Caseta 29. Tratamente endoscopice noi în BRGE

- Iradierea joncțiunii esofago-gastrice cu unde radiofrecvente
- Gastroplastie endoscopică
- Injectare de polimeri în joncțiunea esofago-gastrică
- Gastroplastică

C.2.4.6.5. Principiile de tratament, situații speciale

Pacienții de vârstă sub 50 ani, cu tablou clinic clasic (pirozis, regurgitații acide), în lipsa semnelor de alarmă se inițiază din start tratamentul empiric. Existența circumstanțelor speciale necesită abordare diferențiată a pacienților (*caseta 30*).

Caseta 30. Circumstanțe speciale în tratamentul BRGE.

Vârsta. Dacă simptomele BRGE au debutat la o vârstă >50 ani, situația se consideră simptom de alarmă și impune necesitatea efectuării FEGDS chiar la prima etapă. Tratamentul farmacologic se va aplica doar după examenul endoscopic.

Manifestările atipice (extraesofagiene). Uneori BRGE se manifestă atipic (manifestări pulmonare, cardiace, ORL) fără simptome tipice (pirozis, regurgitații acide). Mecanismele posibile sunt: contactul direct și microaspirația (pulmonare, ORL, stomatologice) și stimularea acidă a neuronilor vagali aferenți în esofagul distal (durere toracică, bronhospasm vagal).

- BRGE poate fi considerată co-factor potențial la pacienții cu astm, tuse cronică, laringite. Examinarea minuțioasă pentru cauze non-BRGE este necesară la toți pacienții [27].
 - Astmul bronșic coexistă cu BRGE: 50% din bolnavii cu astm au și BRGE, la 75% din ei se documentează un pH-test anormal; în 30% din asocierea BRGE cu astmul bronșic anume refluxul este cauza astmului.
- Tratamentul cu IPP este recomandat și pentru simptomele extraesofagiene la pacienții care au, de asemenea, simptome atipice
- Endoscopia superioară nu este recomandată ca mijloc de stabilire a diagnosticului de astm condiționat de BRGE, tusă, laringită.
- La pacienții cu simptome extraesofagiene fără simptome tipice BRGE, administrarea IPP poate fi utilă numai după efectuarea reflux-monitorizării.
- Non-responderii la tratamentul empiric cu IPP trebuie considerați pentru teste diagnostice ulterioare. (vezi BRGE refractară)
- Chirurgia trebuie, în general, să nu fie efectuată pentru a trata simptomele extraesofagiene la pacienții care nu răspund la supresia acidă cu IPP.

Eșecuri de tratament empiric. Tratamentele empirice se efectuează în limite de timp stabilite. Se consideră eșec lipsa răspunsului clinic după 2-4 săptămâni în caz de simptome tipice și după 3-6 luni în simptome atipice.

- Pentru simptomele atipice tratamentul empiric poate fi indicat cu condiția că sunt prezente și simptomele tipice. pH-monitoringul se va efectua în lipsa medicației antireflux.

Eradicarea *Helicobacter pylori*. În BRGE eradicarea HP nu este indicată, deoarece: eradicarea HP nu a arătat sporirea efectului clinic al simptomelor de reflux; după eradicarea HP scade eficacitatea clinică al tratamentului cu IPP.

C.2.4.7. Supravegherea pacienților

Urmărirea în dinamică a pacienților cu BRGE prevede examenul clinic și la necesitate efectuarea investigațiilor paraclinice pentru aprecierea și stadializarea leziunilor esofagiene (FEGDS) și pentru determinarea refluxului gastroesofagian patologic (pH-monitoring). Din motive de cost-eficiență se atenționează asupra suprautilizării FGDS în cazurile când terapia empirică antireflux este suficientă pentru stabilirea diagnosticului și are un răspuns clinic favorabil.

Există recomandări de supraveghere referitor la situațiile speciale în BRGE (*caseta 31*).

Caseta 31. Particularități de supraveghere a unor categorii de pacienți cu BRGE.

- Pacienții cu BRGE cu simptome **tipice** (pirozis, regurgitații acide), **fără semne de alarmă**, în lipsa simptomelor atipice și fără suspecție la complicații, **responsivi** la tratamentul empiric **nu necesită supraveghere specială**.
- **Lipsa răspunsului clinic (persistența simptomelor)**. Dacă simptomele rămân neschimbate la pacientul cu endoscopia precedentă normală, repetarea FEGDS nu este binevenită și nu se recomandă.
 - Testările ulterioare (FEGDS, pH-test) se recomandă pacienților **nonresponderi** la terapia acid-supresivă, celor cu **istoric cronic de BRGE** (1 dată/ 2 ani) și risc de **complicații** (EB, ACE, stricturi).
- **Simptome de alarmă**. Pacienții cu simptome de alarmă, sugestivi pentru a avea complicații vor fi investigați (FEGDS, teste imagistice, etc.).
- **Refluxul cronic** are rol în dezvoltarea EB, dar nu este demonstrat că rezultatele pot fi ameliorate prin supraveghere și tratament medical.
- **Supravegherea în EB confirmat**. Motivele controverselor rezultă din: incidența rară a ACE, GERD/EB apare la 0,4-0,8% populație, costuri înalte ale supravegherii.
 - Recomandările de supraveghere pentru EB fără displazie: FEGDS 1 dată/ 1 an
 - Recomandările de supraveghere pentru EB cu displazie: FEGDS 1 dată/ 6 luni

C.2.5. Complicațiile (*subiectul protoalelor separate*)

Caseta 32. Complicațiile BRGE

- Stenoza esofagiană benignă (4-12%)
- Esofagul Barrett (5-10%)
- Ulcere esofagiene (2-7%)
- Cancer de esofag (3%)
- Hemoragie digestivă superioară (2%)
- Perforație (rar)

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal:
	Aparate, utilaj:
	Medicamente:
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Personal:
	Aparate, utilaj:
	Medicamente:
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale, municipale	Personal:
	Aparate, utilaj:
	Medicamente:

<p>D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/ hepatologie ale spitalelor municipale și republicane</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic gastrolog • medic specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic specialist în diagnostic funcțional • asistente medicale • acces la consultații calificate: cardiolog, pulmonolog, alergolog, ORL, stomatolog, psihoterapeut, chirurg, morfopatolog. <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, stetosfonendoscop, centimetru, cântar, • fibrogastroduodenoscop cu posibilități de prelevare a biopsiei, • aparat pentru USG abdominală, • electrocardiograf, • laborator clinic și biochimic • laborator morfopatologic pentru examinarea biopstatelor • laborator bacteriologic • recomandat: acces pentru efectuarea examinărilor: pH-monitoring esofagian, manometrie esofagiană
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IPP: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol • H2-histaminolitice: Ranitidina, Famotidina • Prokinetice: Domperidon, Itoprid • IRTSEI: baclofen* <p><i>Notă: preparatele menționate cu * nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova. Administrarea lor se permite în cazurile de necesitate a optimizării tratamentului la pacienții refractari.</i></p>

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A ameliora depistarea pacienților cu BRGE	1.1. Proportia pacienților diagnosticați cu BRGE pe parcursul unui an	Numărul pacienților diagnosticați primar cu BRGE pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu BRGE care au fost depistați primar pe parcursul ultimului an
2.	A intensifica măsurile profilactice în domeniul profilaxiei secundare a BRGE	2.1. Proportia pacienților cu BRGE cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc ai progresării BRGE	Numărul pacienților cu BRGE cărora în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc ai progresării BRGE e pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu BRGE care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A îmbunătăți calitatea examinării, tratamentului și supravegherei pacienților cu BRGE	3.1. Proportia pacienților cu BRGE examinați și tratați conform recomandărilor “PCN BRGE” în condiții de ambulator pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu BRGE examinați și tratați conform recomandărilor “PCN BRGE” în condiții de ambulator pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu BRGE care au fost examinați și tratați în condiții de ambulator pe parcursul ultimului an
		3.2. Proportia pacienților cu BRGE examinați și tratați conform recomandărilor “PCN BRGE” în staționar pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu BRGE examinați și tratați conform recomandărilor “PCN BRGE” în staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu BRGE care au primit tratament în staționar pe parcursul ultimului an
		3.3. Proportia pacienților cu BRGE supravegheați conform recomandărilor “PCN BRGE” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu BRGE supravegheați conform recomandărilor “PCN BRGE” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu BRGE care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu BRGE	4.1 Proportia pacienților cu BRGE care au dezvoltat complicații ale BRGE pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu BRGE care au dezvoltat complicații ale BRGE pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total al pacienților cu BRGE care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
5.	A ameliora supraviețuirea pacienților cu BRGE	5.1. Rata mortalității prin complicațiile BRGE	Numărul deceselor prin complicațiile BRGE, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul deceselor prin complicațiile BRGE, pe parcursul ultimului an x 100

ANEXE

Anexa 1. Ghidul pacientului cu boala de reflux gastroesofagian

Ce este boala de reflux gastroesofagian (BRGE)?

BRGE se datorează reîntoarcerii spre esofag a conținutului acid din stomac. Contactul mucoasei esofagului cu acidul gastric este simțit ca o „arsură în piept” sau „pirozis”, sau „jigăraie”.

Ce se produce în BRGE?

Sfincterul esofagian inferior este un obstacol muscular, care împiedică reîntoarcerea conținutului gastric spre esofag. Acest sfincter se deschide atunci pentru a da posibilitate ca mâncarea înghițită să pătrundă în stomac.

La persoanele cu BRGE sfincterul esofagian inferior este predispus să se relaxeze mai frecvent, permițând retropulsia conținutului gastric acid spre esofag. Deoarece peretele esofagului este tapetat cu un alt tip de epiteliu decât stomacul, substanța acidă poate provoca simptomul arsurii, dar și leziuni ale mucoasei esofagiene – esofagită de reflux.

Care sunt simptomele BRGE?

Cele mai caracteristice simptome sunt pirozismul (senzația de „arsura în piept” sau „jigăraie”) și regurgitațiile acide (reîntoarcerea conținutului acid din stomac prin esofag până în cavitatea bucală). Simptomele apar, de obicei, după mese abundente sau în situații însoțite de creșterea presiunii intraabdominale (centuri, ridicarea greutăților), sau în poziție orizontală după mâncare.

Simptome mai puțin frecvente sunt: hipersalivație, voce răgușită, tuse nocturnă, laringite, etc.

Cum este diagnosticată BRGE?

În majoritatea cazurilor diagnosticul de BRGE este stabilit în baza simptomelor clasice (pirozis și/sau regurgitații). În unele cazuri medicul dumneavoastră poate să considere necesare investigații suplimentare (FEGDS, pH-monitorizare).

Care este tratamentul BRGE?

Modificările stilului de viață pot fi utile în abolirea unelor simptome de BRGE. Măsurile de bază sunt:

- Ajustarea dietei:
 - Evitarea produselor alimentare care pot cauza simptome: ciocolata, alcoolul, menta, cafeaua, ceapa, usturoiul, grăsimile, citricele, roșiile.
 - Evitarea meselor copioase și a meselor înainte de somn (2-4 ore).
- Somn cu căpătâiul ridicat (15-20 cm).
- Scădere în greutate pentru persoanele obeze.
- Abandonarea fumatului.

Uneori pirozismul poate fi ameliorat după administrarea antiacidelor, deși acestea nu tratează boala. Atunci când aceste măsuri simple nu sunt suficiente pentru a ameliora simptomele BRGE, medicul va prescrie medicamente capabile să reducă secreția acidului în stomac. În plus, există și opțiuni chirurgicale pentru pacienții care nu răspund la tratament medicamentos.

Care este durata efectului?

Simptomele BRGE, de obicei, remit în câteva zile ca urmare a tratamentului corect. Însă, BRGE este o boală cronică și poate avea recurențe.

Cum pot preveni recurențele simptomelor de reflux?

Dacă aveți BRGE trebuie să fiți prudent, deoarece simptomele pot să reapară. Evitați factorii care v-au provocat simptome în trecut, până la nișierea tratamentului.

- Ajustați dieta și regimul alimentar pentru a preveni refluxul.
- Evitați supraponderea și situațiile care măresc presiunea intraabdominală.
- Administrați medicamentele în regimul prescris de medicul dumneavoastră.

În ce caz este necesară consultația medicului?

Vizitați obligator medicul dumneavoastră în caz dacă aveți prezente careva dintre următoarele simptome de alarmă:

Pierdere în greutate inexplicabilă

- Dificultăți la înghițire
- Durere toracică
- Sufocare
- Sânge în masele fecale
- Vomismente
- Durere la înghițire

Anexa 2. Ce trebuie de știut despre pirozis?

Pirozismul (senzația de „arsură în piept”, „jigăraie”) este un simptom frecvent, dar care nu trebuie lăsat fără atenție. Dacă nu este tratat pirozismul sever, cronic, de durată, poate fi asociat cu riscul pentru cancer esofagian. Nu ignorați pirozismul frecvent, dar consultați medicul și urmați recomandările pentru diagnostic și tratament adecvat.

- Dacă pirozismul nu este frecvent puteți administra medicamente antiacide sau antagoniști H2 pentru a remite simptomele.
- Atunci când pirozismul apare de 2 ori pe săptămână sau mai frecvent trebuie să consultați medicul pentru decizie diagnostică și de tratament al BRGE.
- Dacă administrați antiacide sau antagoniști H2 de sinestător (fără prescripția medicului) de 2 ori pe săptămână sau mai frecvent, fără ameliorare semnificativă a simptomelor, trebuie să consultați medicul pentru decizie diagnostică și de tratament.
- BRGE are cauze fizice și necesită tratament special.
- Pirozismul/BRGE sever, netratat, cronic, de durată poate fi asociat cu risc crescut de cancer esofagian. nu ignorați pirozismul frecvent, dar consultați medicul, care va determina necesitatea examenului endoscopic și pentru a administra tratamentul adecvat cât mai precoce.
- BRGE are rol în astmul bronșic, tusea cronică, problemele nazofaringelui – toate acestea fiind considerate manifestări extraesofagiene ale BRGE, deși legătura deseori rămâne nedescoperită. Pacienții cu manifestările menționate trebuie examinați pentru BRGE.
- Prin administrarea tratamentului adecvat, folosind recomandările asupra alimentației și stilului de viață, este posibilă remiterea pirozismului, astfel veți preveni complicațiile potențiale și veți ameliora calitatea vieții dumneavoastră.

BIBLIOGRAFIE

1. Moraes-Filho J, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002 Feb;97(2):241-8.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005;54:710-7
4. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Changes in Prevalence, Incidence and Spontaneous Loss of Gastro-oesophageal Reflux Symptoms. *Gut*. 2012;61(10):1390-1397.
5. He J, Ma X, Zhao Y, et al. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China. *BMC Gastroenterology* 2010, 10:94
6. Ma X, Cao Y, Wang R, Yan X, Zhao Y, Zou D, Wallander MA, Johansson S, Liu W, Gu Z, Zhao J, He J: Prevalence of, and factors associated with, gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Shanghai, China. *Dis Esophagus* 2009, 22:317-322
7. Lim SL, Goh WT, Lee JM, et al. Community medicine GI studygroup. Changing prevalence of gastro-esophageal reflux with changing time: Longitudinal study in an Asian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 995-1001
8. Segal I. The gastro-esophageal reflux disease complex in sub-Saharan Africa. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 209-12]
9. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29:470–480
10. Hungin AP, Raghunath A, Wiklund I. Beyond heartburn: a review of spectrum of reflux-induced disease. *Fam Pract* 2005; 22: 591-603
11. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, et al. Endoscopic assessment patterns in a cohort of newly diagnosed GERD patients registered in a primary care database. *Dis Esophagus* 2007; 20: 504-9
12. Bruley Des Varannes S, Marek L, Humeau B, Lecasble M, Colin R. Gastroesophageal reflux disease in primary care. Prevalence, epidemiology and quality of life of patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 364–70.
13. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population e the Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1725–33
14. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S: The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998, 104:252-258.
15. Tack J, Becher A, Mulligan C, Johnson DA. Systematic Review: The Burden of Disruptive Gastro-oesophageal Reflux Disease on Health-related Quality of Life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1257-1266
16. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, et al. Natural history of gastro-esophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751-60
17. Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72: 81-92
18. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29:470–480
19. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, et al. Risk of oesophageal cancer in Baret's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53: 1070-4

20. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1222–7
21. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. "Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification". 1999, *Gut* 45 (2): 172–80
22. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med*. 2003; 70 Suppl 5:S4-19.
23. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(30): 3745–3749
24. Kapoor N, Bassi A, Strugess R, et al. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut* 2005; 54: 40-5
25. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):190-200
26. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1383-91
27. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):308-28.
28. University of Michigan Health System. Gastroesophageal reflux disease (GERD). Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2012 May. 12 p.