

Astma ir gastroezofaginio reflukso liga

ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

EGIDIJUS MORKŪNAS, LAIMAS VIRGINIJUS JONAITIS
LSMU MA Gastroenterologijos klinika

Santrauka. Žinoma, kad egzistuoja ryšys tarp gastroezofaginio reflukso ligos (GERL) ir astmos. Respiracinių simptomų, susijusių su astma, dažnis yra didesnis GERL sergantiems pacientams. Sergantiems astma GERL nustatoma dukart dažniau nei nesergantiems astma. Priežastinį ryšį tarp GERL ir astmos sudėtinga įvertinti, nes abi būklės skatina viena kitą. Išskiriami trys pagrindiniai mechanizmai, kaip patologinis gastroezofaginis refluksas gali sąlygoti paryškėjusių kvėpavimo takų obstrukciją astma sergantiems pacientams: *nervus vagus* dirginimas, padidėjęs bronchų reaktyvumas ir mikroaspiracija. Svarbiausi GERL diagnostikos aspektai sergantiems astma: anamnezė, tipinė ir netipinė GERL simptomatika, endoskopija, 24 val. impedanso-pH-metrija, empirinis gydymas protonų siurblio inhibitoriais (PSI) (gydymo PSI testas). Sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma ir jaučiantiems GERL simptomus, ypač besiskundžiantiems atpylimu arba nakties metu pasireiškiančiais astmos simptomais, rekomenduojama skirti empirinį gydymą PSI du kartus per dieną, 30 min. prieš pusryčius ir vakarienę 3 mėn. Gydytojo gastroenterologo konsultacija ir endoskopinis tyrimas rekomenduojami tada, kai GERL simptomai neregusuoja gydymo PSI metu arba pacientas skundžiasi kitais, perspėjamaisiais simptomais. Bendro susitarimo dėl chirurginio priešrefliuksinio gydymo sergantiems astma, susijusia su GERL, nepriimta.

Reikšminiai žodžiai: astma, gastroezofaginio reflukso liga, GERL.

Summary. It is well known that asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD) are related. Respiratory symptoms, associated with asthma, are more frequent among patients with GERD. GERD is diagnosed twice more often for asthmatic patients than patients without asthma. It is difficult to evaluate the pathogenesis of these two co-existing diseases. There are three main mechanisms how gastroesophageal reflux may exacerbate airflow obstruction in asthmatics: increased vagal tone, heightened bronchial reactivity, and microaspiration. The main GERD diagnostic aspects for asthmatics are anamnesis, typical and atypical GERD symptoms, upper gastrointestinal tract endoscopy, oesophageal pH testing, empiric therapy with a proton pump inhibitor (PPI) (PPI test). For patients with moderate to severe asthma and symptoms of gastroesophageal reflux, particularly those with regurgitation symptoms or nocturnal asthma, empiric therapy with a PPI taken twice daily, 30 minutes before breakfast and dinner for three months, should be recommended. Referral to a gastroenterologist is indicated if GERD symptoms are not controlled on PPI therapy or if the patient has alarming symptoms. Consensus has not been yet achieved on the role of surgery in patients with asthma-associated GERD.

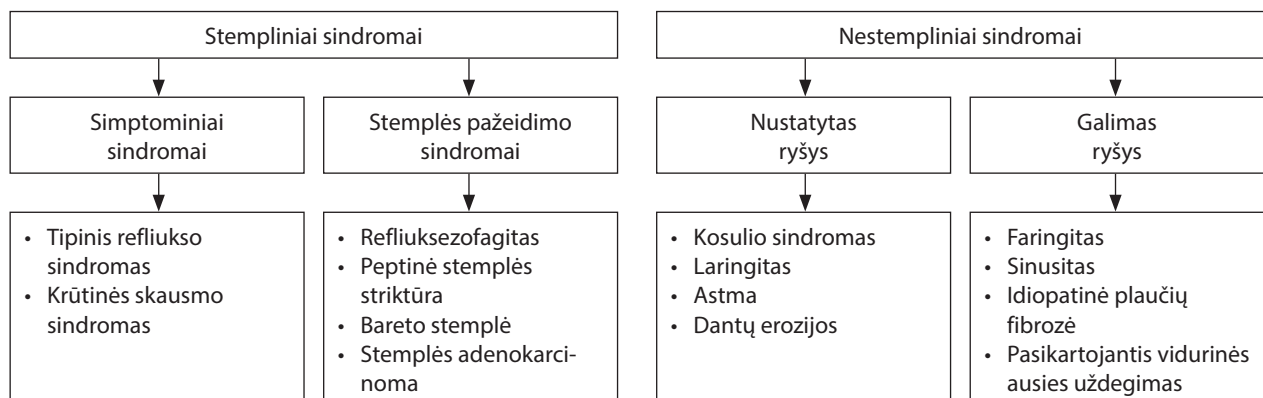
Keywords: asthma, gastroesophageal reflux disease, GERD.

ĮVADAS

Gastroezofaginio reflukso liga (GERL) – tai būklė, kai skrandžio turinio refluksas sukelia varginančius simptomus ir (arba) komplikacijas. GERL apibūdina Monrealio klasifikacija, apimanti stemplinius (tiek

simptominius, tiek morfologinius, nustatomus endoskopiškai) ir nestemplinius sindromus, kurių ryšys patvirtintas arba įtariamas (pav.).

Žinoma, kad egzistuoja GERL ir astmos ryšys. Respiracinių simptomų, susijusių su astma, pvz., kosulio,



Pav. Monrealio (angl. Montreal) GERL klasifikacija [1]

Pulmonologija ir alergologija

dusulio, švokštimo, krūtinės veržimo arba tempimo dažnis yra didesnis GERL sergantiesiems, o sergantiesiems astma GERL nustatoma dukart dažniau nei nesergantiems astma. GERL simptomai yra dažni nusiskundimai, varginantys 30–90 proc. astma sergančių pacientų [2–4].

PATOGENEZĖ

Priežastinį ryšį tarp GERL ir astmos sudėtinga įvertinti, nes viena būklė skatina kitą, ir atvirkščiai. Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, išskiriami trys pagrindiniai mechanizmai, kaip patologinis gastroezofaginis (GE) refluksas gali sąlygoti paryškėjusią kvėpavimo takų obstrukciją astma sergantiems pacientams:

- Skrandžio rūgštims veikiant stemplės gleivinę, dirginamas *nervus vagus*, kurio tonusas padidėja, o tai sukelia bronchokonstrikciją [5].
- GE refluksas gali sąlygoti padidėjusį bronchų reaktyvumą. Klinikiniai tyrimai rodo, kad kvėpavimo takų rezistentiškumas reikšmingai didesnis tiems astma sergantiems pacientams, kuriuos vargina ir GE reflukso simptomai [6].
- Mikroaspiracija – astmos ir GERL ryšio mechanizmas, kai įkvepiamas nedidelis rūgštaus skrandžio turinio kiekis ir sukeliamas refleksinė bronchokonstrikcija, atsiranda mikroskopinių kvėpavimo takų epitelio pažeidimų [7].

Numanomi keli mechanizmai, kaip astma sukelia GERL vystymąsi – tai mechaninės priežastys: neigiamas slėgis krūtinės ląstoje (ypač astmos paūmėjimo metu), plaučių hiperinfliacija, dėl kurios ištempinama diafragma (blogėja jos antirefluksinė funkcija) bei sutrumpėja apatinis stemplės raukas, kuris yra esminis antirefluksinis barjeras. Apatinio stemplės rauko tonusą gali mažinti ir astmai gydyti vartojami vaistai, pvz., teofilinas, sisteminiai arba inhaliuojamieji β_2 receptorių agonistai [8]. Kai kurie vaistai, pvz., geriamieji gliukokortikoidai, galimai prailgina stemplės gleivinės ir skrandžio rūgšties kontakto laiką ir sąlygoja GE reflukso simptomus [9].

DIAGNOSTIKA

Kol kas nėra visiškai patikimų diagnostikos metodų ar biožymenų, kurie patvirtintų, kad astma tikrai susijusi su GERL. Svarbiausi diagnostikos aspektai: anamnezė, tipinė ir netipinė GERL simptomatika, endoskopija, 24 val. impedanso-pH-metrija, empirinis gydymas protonų siurblio inhibitoriais (PSI) (gydymo PSI testas).

KLINIKINIAI YPATUMAI

Astma sergantiems pacientams pasireiškiantys GERL simptomai, ypač atpylimas rūgščiu skrandžio turiniu (regurgitacija), astmos simptomai, sustiprė-

jantys naktį, po gausnesnio valgymo arba atsigulus po valgio, rodo, kad galima tikėtis astmos palengvėjimo, taikant GERL gydymą [10]. Todėl labai svarbu įvertinti galimus GERL simptomus (tiek ezofaginius, tiek ekstraefozofaginius).

Kiti anamnezės duomenys, galimai rodantys astmos ryšį su GERL:

- Astmos simptomai nesusiję su alergija arba infekcija.
- Astma nustatoma suaugusiems asmenims.
- GERL simptomai buvę iki astmos diagnozės nustatymo.
- Nėra tipinių GERL simptomų.
- Astmos gydymas įprastais vaistais nepakankamai veiksmingas.

Kruopštus anamnezės surinkimas svarbus dėl to, kad astma sergantys pacientai dažnai gali nesuprasti, kad pasireiškiantys simptomai susiję su GERL, o ne su astma. Kai kurie astmai būdingi simptomai gali būti sąlygoti GERL, pvz., krūtinės veržimas gali būti palaikytas astmos požymiu, kai iš tikrųjų yra nulėmtas GERL, sausas kosulys gali būti sukeltas GERL ir nesergantiems astma. Klinikinėje praktikoje pasitaiko atvejų, kai pacientai vartoja inhaliuojamuosius vaistus GERL simptomams malšinti. Kartais pacientai klaidingai nurodo, kad astmos simptomai atsiranda arba pasunkėja pavalgius riebaus arba kitokio maisto (pvz., šokolado, kavos, alkoholio), kuris mažina apatinio stemplės rauko tonusą ir taip sukelia GE reflukso epizodą [11].

GYDYMAS

Klinikiniais simptomais nepasireiškianti GERL nustatoma 24–62 proc. astma sergančių pacientų. Remiantis kelių klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, sergantiems sunkia arba sunkiai kontroliuojama astma, GERL gydymas gerina astmos kontrolę. Vis dėlto naujausi klinikiniai tyrimai rodo, kad astma sergančiųjų, kuriems nėra GERL simptomatikos, empirinis gydymas PSI astmos baigčių nepagerina, todėl šiems pacientams GERL gydymas neindikuotinas [12].

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma ir jaučiantiems GERL simptomus, ypač besiskundžiantiems atpylimu arba nakties metu pasireiškiančiais astmos simptomais, rekomenduojama skirti empirinį gydymą PSI du kartus per dieną, 30 min. prieš pusryčius ir vakarienę, 3 mėn. Tai vadinamasis gydymo PSI testas.

PSI rekomenduojami todėl, kad slopina skrandžio rūgšties sekreciją efektyviau nei H_2 receptorių blokatoriai. Rekomenduojamas gydymas du kartus per dieną, nes tokia gydymo schema taikoma daugelio klinikinių tyrimų metu, o PSI skiriant vieną kartą per dieną, 27 proc. astma sergančių pacientų GERL simptomų kontrolė nepasiekama [10].

Visiems pacientams turi būti nurodoma laikytis

tinkamų mitybos ir gyvenimo būdo įpročių, t. y. mesti svorį turintiems antsvorio ir nutukusiems, laikyti pakeltą lovos galvūgalį miegant, ypač jei vargina naktiniai arba laringiniai simptomai (pvz., kosulys, balso prikimimas). Visiškas galimai refluksogeninio maisto (riebaus, rūgštaus arba aštraus maisto, kofeino, šokolado, gazuotų gėrimų, mėtų, alkoholio) atsisakymas GERL gydymui nerekomenduojamas [13].

Astmos sunkumo laipsnio sumažėjimas arba sėkminga jos kontrolė, vartojant rekomenduojamą empirinį gydymą PSI ir laikantis gyvenimo būdo korekcijos nurodymų, patvirtina astmos ir GERL ryšį.

Gydymo kursas PSI sėkmingas, jei:

- Maksimalus iškvėpimo srovės greitis (PEF) padidėja 20 proc.
- Palengvėja astmos simptomai.
- 20 proc. sumažėja skiriamų geriamųjų gliukokortikoidų dozė [10].

Taigi, jei empirinio gydymo PSI kursas sėkmingas, dažniausiai rekomenduojama tęsti gydymą ilgą laiką, PSI dozę sumažinant iki vieno karto per dieną. Jei, tęsiant gydymą mažesne doze, GERL simptomai atsinaujina, rekomenduojama didinti PSI dozę iki dviejų kartų per dieną. Skiriamos PSI dozės mažinimas arba gydymo nutraukimas nuolat turi būti derinamas su astmos gydymo eiga ir jos kontrole. Nežinoma, ar PSI pakeitus į H_2 receptorių blokatorius, su GERL susiję astmos simptomai būtų valdomi taip pat efektyviai. Jei astma sergantiems pacientams skiriamas empirinis gydymas PSI palengvina GERL simptomus, bet neturi jokio poveikio astmos eigai, toliau rekomenduojama vadovautis GERL gydymo gairėmis, neatsižvelgiant į astmos gydymą.

Galimos dvi nesėkmingo empirinio gydymo PSI (nėra astmos simptomų pagerėjimo, PEF padidėjimo arba sisteminių gliukokortikoidų poreikio sumažėjimo) priežastys: arba astma nesusijusi su GERL ir GERL gydymas gali būti nutraukiamas, arba GERL gydymas nepakankamas. Šių dviejų nesėkmingo gydymo priežasčių diferenciacijai gali būti atliekama 24 val. stemplės impedanso-pH-metrija, pacientui tęsiant gydymą PSI. Šio tyrimo rezultatų analizė rodo, kokią paros dalį stemplės pH yra mažesnis nei 4. Tai leidžia atskirti fiziologinį GE refliuksą nuo patologinio. 24 val. impedanso-pH-metrija laikomas standartiniu tyrimo metodu GE refliuksui nustatyti, jo jautrumas – 93 proc., specifškumas – 95 proc. Šio tyrimo duomenys taip pat leidžia nustatyti astmos simptomų sustiprėjimo ir GE refliuksos ryšį. Impedanso-pH-metrijos trūkumai: neįmanoma nustatyti ilgalaikės GE refliuksos įtakos astmos eigai, galimi klaidingai neigiami rezultatai [14].

Gydytojo gastroenterologo konsultacija tikslinga tada, kai GERL simptomai neregresuoja PSI gydymo du kartus per dieną kurso metu arba pacientas skundžiasi kitais, perspėjamaisiais simptomais, pvz., rijimu

nutrikimu, skausmingu rijimu, svorio kritimu, vėmimu su krauju priemaiša arba užsitęsusiu vėmimu, melena, anemija. Paprastai ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) nėra indikuotina astma sergantiems pacientams, kuriuos vargina GE refliuksos simptomai, išskyrus atvejus, kai pasireiškia anksčiau minėti perspėjamieji arba atsinaujinantys GERL simptomai [15]. Kita vertus, daugelis gastroenterologų rekomenduoja atlikti EGDS pacientams, kuriems numatomas ilgalaikis gydymas PSI tam, kad būtų atmesta Bareto (angl. *Barrett*) stemplės diagnozė, ypač vyresniems nei 50 metų pacientams, kuriuos GERL simptomai vargina daugiau nei 10 metų. Astma sergantiems pacientams, kuriems įtariama netipiniais simptomais pasireiškianti GERL, 20–30 proc. atvejų endoskopiškai nustatomas erozinis ezofagitas, daugiau nei 70 proc. atvejų – neerozinė GERL forma, kai endoskopinių pokyčių nenustatoma.

Bendro susitarimo dėl chirurginio antirefluksinio gydymo (pvz., gastrofundoplikacijos) vaidmens pacientams, sergantiems astma, susijusia su GERL, nepriimta.

Pagrindinės chirurginio antirefluksinio gydymo indikacijos:

- GERL gydymas PSI veiksmingas, tačiau pacientas negali arba nenori ilgą laiką vartoti PSI.
- GERL gydymas neveiksmingas arba nepakankamai veiksmingas, kai GERL diagnozė patvirtinta ir neabejotina.
- GERL komplikacijos: Bareto stemplė, peptinė stemplės striktūra.
- Atipinė GERL, kai GERL diagnozė įrodyta tyrimais.
- GERL susijusi su didelio laipsnio diafragmos išvarža.

Nepaisant chirurginio gydymo, daugeliui pacientų išlieka tolesnio ilgalaikio medikamentinio GERL gydymo poreikis [16].

APIBENDRINIMAS

Tarp astmos ir GERL egzistuoja glaudus ryšys. GERL yra dažna būklė astma sergantiems pacientams, o respiracinių simptomų, susijusių su astma, dažnis yra didesnis GERL sergantiems pacientams. Manoma, kad šios dvi būklės turi didelę įtaką viena kitos patogenezėje. Nustatant GERL diagnozę astma sergantiems pacientams, svarbiausia – išsami anamnezė ir gydymo PSI testas. 24 val. impedanso-pH-metrija svarbi nustatant arba atmetant GERL diagnozę, kai gydymo PSI kursas neveiksmingas. Endoskopinis tyrimas ypač svarbus, kai pacientą vargina perspėjamieji arba atsinaujinantys simptomai, taip pat vyresniems nei 50 metų pacientams, kuriuos GERL simptomai vargina daugiau nei 10 metų. Rekomenduojamas empirinis GERL gydymas astma sergantiems pacientams – PSI du kartus per dieną, 30 min. prieš pusryčius ir vakarienę, 3 mėn.

Pulmonologija ir alergologija

Gydymo PSI kursas yra sėkmingas, jei PEF padidėja 20 proc., palengvėja astmos simptomai arba 20 proc. sumažėja skiriamų geriamųjų gliukokortikoidų dozė. Chirurginis antirefluksinis gydymas gali būti taikomas tam tikrais atvejais, tačiau bendro susitarimo kol kas nepriimta.

LITERATŪRA

1. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas R, 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.
2. **Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, Wallander MA, Johnsen R, Hveem K, et al.** The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the Nord-Trøndelag health survey. *Chest.* 2006; 129(4):1051-6.
3. **Harding SM.** Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005; 25(1):131-48.
4. **Kiljander TO, Laitinen JO.** The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest.* 2004; 126(5):1490-4.
5. **Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N.** The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy.* 1981; 47(6):431-4.
6. **Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Lepout J, Merrouche M, Geronimi A, Pradalier A, et al.** Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J.* 1997; 10(10):2255-9.
7. **Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR, et al.** Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology.* 1984; 87(4):872-81.
8. **Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC.** The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest.* 2001; 120(4):1184-9.
9. **Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LE, Bradley LA.** Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest.* 2002; 121(2):625-34.
10. **Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA.** Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med.* 1996; 100(4):395-405.
11. **Sontag SJ, Harding SM.** Gastroesophageal reflux and asthma. In: Goyal RK, Shaker R, editors. *Goyal and Shaker's GI Motility Online.* New York: Nature Publishing Group; 2006.
12. **American Lung Association Asthma Clinical Research Centers; Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al.** Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360(15):1487-99.
13. **Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J.** Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(2):175-82.
14. **Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.** ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(3):668-85.
15. **Dyspepsia and GERD.** Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2004. Available at: www.icsi.org.
16. **Sidwa F, Moore AL, Alligood E, Fisichella PM.** Surgical treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *World J Surg.* 2017; 41(10):2566-71.