

Dr. Várdi Visy Katalin

# A gastro-oesophagealis reflux alsó légúti manifesztációi és kezelése

## Bevezetés: A gastro-oesophagealis reflux (GERD) egy sokarcú betegség

Mindannyian tudjuk, hogy a gastro-oesophagealis reflux magas incidenciájú megbetegedés. Az utolsó amerikai adatokból ismert, hogy a „klasszikus” típusos tünetek” formájában (gyomorégés és/vagy regurgitáció) megjelenő kórkép a felnőtt lakosság 40%-ban havonta, 20%-ban hetente és 7%-ban naponta észlelhető. Ezek közül mintegy 70%-ra becsülik a nyelőcső érintettségével nem járó, endoscoposan negatív esetek gyakoriságát. Ugyanakkor részben a nyelőcső szegényes tüneti repertoírja miatt, részben pedig azért, mert a gyomorsav egyes esetekben a nyelőcső fölötti szakaszokat is eléri, gastrointestinalis területen kívül is megjelenhet tünet. A gastro-oesophagealis reflux oka, hogy az alsó oesophagealis sphincter tónusa csökken, ezzel képtelen a gyomorban megtartani annak teljes tartalmát, így az visszafele, a nyelőcső irányába áramlik. Az intrathoracalis nyomásingadozás, illetve a nyelőcső fiziológiásan is létező antiperisztaltikus mozgása miatt a gyomortartalom az oesophagus magasabb szakaszaiba is eljut, így oesophago-pharyngealis, illetve pharyngo-laryngealis reflux is kialakulhat. Pozicionális okok miatt ez a gyomortartalom a felső légutakból az alsó régiókba kerülhet, ilyen módon

extra-oesophagealis tünetek egész sora alakul ki. (1. táblázat) Az extra-oesophagealis szimptomák egy része csupán az, ami direkt sav-hatás eredményeképp alakul ki azokban a szövetekben, melyek az alacsony pH értéket rosszul tűrik. Azonban a fül-orr-gégészeti, cardialis, pulmonalis, dentalis panaszok, illetve alvás- és pszichés zavarok formájában jelentkező tünetekért vagovalis reflex mechanizmus és autonóm dysfunkció is felelős lehet.

Ha figyelembe vesszük azt a tényt, hogy a GERD tünetként oesophagealis és extra-oesophagealis formában, valamint endoszkópos szempontból erozív és nem-erozív módon egyaránt megjelenhet, megérthetjük, hogy a reflux betegség a legkülönbözőbb kombinációkban jelentkezhet, más-más alapbetegség, illetve hajlam esetén pedig megfigyelhetjük súlyosbító tényezőként való megjelenését valódi diagnosztikus és terápiás puzzle-t eredményezve. Ebben a kiadványban a nyelőcsövön kívüli tünetek közül a légzésvizsgálatot okozó formákat tekintjük át.

### Az atípusos tünetek kialakulásának háttere

A diagnosztikus és terápiás ténykedést nehezíti az a megfigyelés, hogy az atípusos tünetekben szenvedő GERD-es páciensek jelentős része nem szenved típusos tünetek miatt. Az asthmások 40–60%-ánál, a fül-orr-gégészeti panaszok esetén 57–94%-ban, krónikus köhögésben 75%-ban hiányoznak a figyelmet felkeltő savas regurgitáció

és gyomorégéses jelek. Éppen ezért a differenciáldiagnosztikai ténykedésbe, különösen akkor, ha egyéb okok kizárhatók, be kell illeszteni a GERD kivizsgálását.

Két mechanizmus ismert az atípusos légúti manifesztációk kialakulására vonatkozóan: a microaspirációs és vagus mediálta esemény.

A microaspirációs esemény magas reflux folyamán lép fel. Ilyenkor a direkt savi hatás lehet a kiváltója hörgőgörcsnek vagy recidiváló infectio sorozatnak vagy a pulmonalis szövet degenerációjának. Ugyanakkor a közös embriónális előbélből kifejlődő nyelőcső, légcső és bronchusfal azonos vagalis innervatioja kapcsán a felső passage szegényes tünetképzése miatt a közös innervatiojú területek recidiváló ingerülete révén alakulhat ki patológiás eseménysorozat. A klasszikus Bernstein teszt elvégzésével, amikor is 0,1N sósavat fecskendezünk a nyelőcső felső harmadába, mind a FEV1, mind pedig a vér oxygen saturációjának csökkenése észlelhető. A nyelőcső kemoreceptorai afferenciája a n. vagus rostjain keresztül jut a központi idegrendszerbe, ahonnan a vagus hátsó motoros rendszerből induló efferens cholinerg rostokon keresztül jut a bronchusokig.

### A légúti tünetek

William Osler már több, mint 100 évvel ezelőtt megmutatta, hogy savat juttatva a mély légutakba hörgőgörcs idézhető elő. Ezt a megfigyelést azóta

Dr. Várdi Visy Katalin  
Semmelweis Egyetem, AOK  
Pulmonológiai Klinika  
1125 Budapest, Diósárok út 1/C

#### 1. táblázat

Pulmonalis	Fül-orr-gégészeti	Kardiológiai	Egyéb
<ul style="list-style-type: none"> <li>– asthma (nem szezonális, nem allergiás)</li> <li>– krónikus köhögés</li> <li>– krónikus bronchitis</li> <li>– aspirációs pneumonia</li> <li>– bronchiectasia</li> <li>– pulmonalis fibrosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– laryngitis</li> <li>– rekedtség</li> <li>– globus érzés</li> <li>– pharyngitis</li> <li>– krónikus sinusitis</li> <li>– otitis</li> <li>– hangszál granuloma</li> <li>– polyp</li> <li>– laryngealis carcinoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– mellkasi fájdalom („non-cardiac chest pain)</li> <li>– sinus aritmia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– dentalis erosiok</li> <li>– alvás zavarok</li> <li>– pszichés változás</li> </ul>

### A gastro-oesophagealis reflux nyelőcsövön kívüli tünetei\*

\* A betegek egy jelentős részénél, akik a GERD valamely extraoesophagealis manifesztációját mutatják, nem észlelhetők a klasszikus tünetek.

számos irányból igazolták, de mai napig igen sok ismeretlen összefüggés vár még leírásra.

A reflux betegséghez társuló légúti tünetek közül leggyakoribb az asthma és a krónikus köhögés. Az asthma egy korábbi definíció szerint olyan hörgőgörcs, ami gyógyszerre vagy magától elmúlik. Egy kevésbé merev meghatározás szerint az asthma a hörgőnyálkahártya hyperszenzibilitása, ami a legkülönbözőbb stimulusokra való fokozott érzékenységet jelent.

Az asthma patomechanizmusának mélyebb megértése szemléletváltáshoz vezetett, aminek kapcsán az asthma diagnózisa árnyaltabbá vált. Kibővült olyan kórképekkel, amelyekben még mérhető légúti ellánállás-növekedés nem észlelhető. Ilyenkor a kórképet a makacs köhögés uralja. Ezt a jelenséget „dominálan köhögés jellemezte asthmának” nevezzük. Diagnosztikai szempontból az aspecifikus provokációs tesztek (metakolin- vagy kálium kloridos inhaláció) jelenthetik a beteg problémájának megoldását. Az asthmahoz hasonlóan e kórkép kezelése  $\beta_2$ -agonisták és inhalációs corticosteroidok adagolásával történik. További diagnosztikai kihívást jelent a nemrégiben leírásra került betegség, az ún. „eosinophil bronchitis”, melyet a köhögésen és a köpetben észlelhető eosinophilián kívül sem normál, sem provokációs légzésfunkciós eltérés nem jellemzi. Terápiásan inhalációs corticosteroid készítményekre jól reagál.

A tüdő inflammatorikus készsége ismert. Visszatérő pneumóniák sokszor vezethetnek végleges tüdőszövet destrukcióhoz.

### A GERD és asthma

A gastro-oesophagealis reflux és a légúti tünetek összefüggésében kétség kívül az asthma jelenti az egyik legfontosabb kapcsolatot. Kialakulásában az extraoesophagealis tüneteket létrehozó mechanizmusok közül a vago-vagal reflexorozat mellett a microaspiratio is szerepet játszik. Míg a vagus reflex aktiválódásnak a köhögés okozta bronchoconstrictio kialakulásában van szerepe, addig a microaspiratio révén neurogén gyulladás (substance P és Neurokinin A felszabadulás), illetve bronchialis hyperreaktivitás alakul ki.

A vago-vagal reflex mechanizmusok fejlődéstani hátterében az embrionális létbe nyúlik vissza. Ahogy azt már láttuk a légcső és a nyelőcső egyaránt vagalis beidegzésű. Az asthmás

betegek fokozott vagotoniája az imént jegyzett alapon hypersecretiot indukál, és az alsó sphinctert beidegző izmok szabályozása szintén a vagus dorsalis magja felelős, ami asthmás állapotban a fokozott repetitív vagus tónus miatt az alsó oesophagealis sphincter ellazulásához vezet.

A légúti nyálkahártya savi expozíciója nemcsak aspiráció, hanem inhaláció révén is kialakulhat. Egészséges emberben a trachea és a bronchusok nyálkahártyája enyhe alkalotikus folyadékfilmmel fedett. A nyálkahártya pH megváltozása Ilyenkor a kilélegzett magas sósavtartalmú levegő újbóli belégzése okoz károsodást.

### A GERD és krónikus köhögés

Krónikus köhögésnek a 8 hétnél hosszabban tartó megterhelő jelenséget nevezünk. 1-től 3 hétig fennálló jelenség esetén szubakut köhögésről beszélünk. A köhögési receptorok a légutakon kívül számos helyen helyezkednek el. (1. ábra)

A köhögés reflexe a hörgők falában elhelyezkedő ún. gyorsan adaptálódó irritálódó receptorokból indul. Ezek a receptorok egyszerre érzékenyek mechanikus és kémiai ingerekre. Köhögési receptorok helyezkednek el még a felső légutak területén, valamint a szívben, a rekeszizomban és a gyomorban is. Az ingerület a vaguson keresztül jut a medullába, ahonnan mozgatórostokon – főként a n. phrenicuson -keresztül jut vissza és alakul ki a nagysebességű levegőkiáramlás. A köhögés produktív (nyáktermelő) és száraz (irritatív) lehet.

A kivizsgálás gondos multidiszciplináris hozzáállást kíván. A 2. ábrán bemutatjuk a krónikus köhögés kivizsgálásának algoritmusát.

A köhögés miatt orvoshoz forduló betegek jelentős többségének postnasalis váladékcsgorgás, vagyis fül-orr-gégészeti ok derül ki a háttérben. Nagyszámú esetben asthma bronchiale okozza a panaszt. Gyakran COPD áll a háttérben, de a 3. leggyakoribb oka a nem szűnő köhögésnek maga a reflux betegség, akár erozív, akár nem-erozív formában. Ha tekintetbe vesszük, hogy sinusitis maxillaris és az ethmoid régió gyulladását is okozhatja a magas reflux önmagában, akkor a krónikus köhögés hátterében meglepően magas arányban kell GERD-et feltételeznünk. Természetesen a diagnosztikus ténykedés első lépéseként feladatunk az esetleges külső okok, pl. ACE inhibitor szedése,

1. ábra

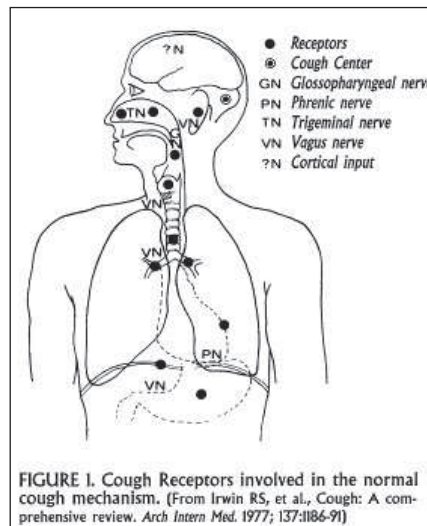


FIGURE 1. Cough Receptors involved in the normal cough mechanism. (From Irwin RS, et al., Cough: A comprehensive review. Arch Intern Med. 1977; 137:1186-91)

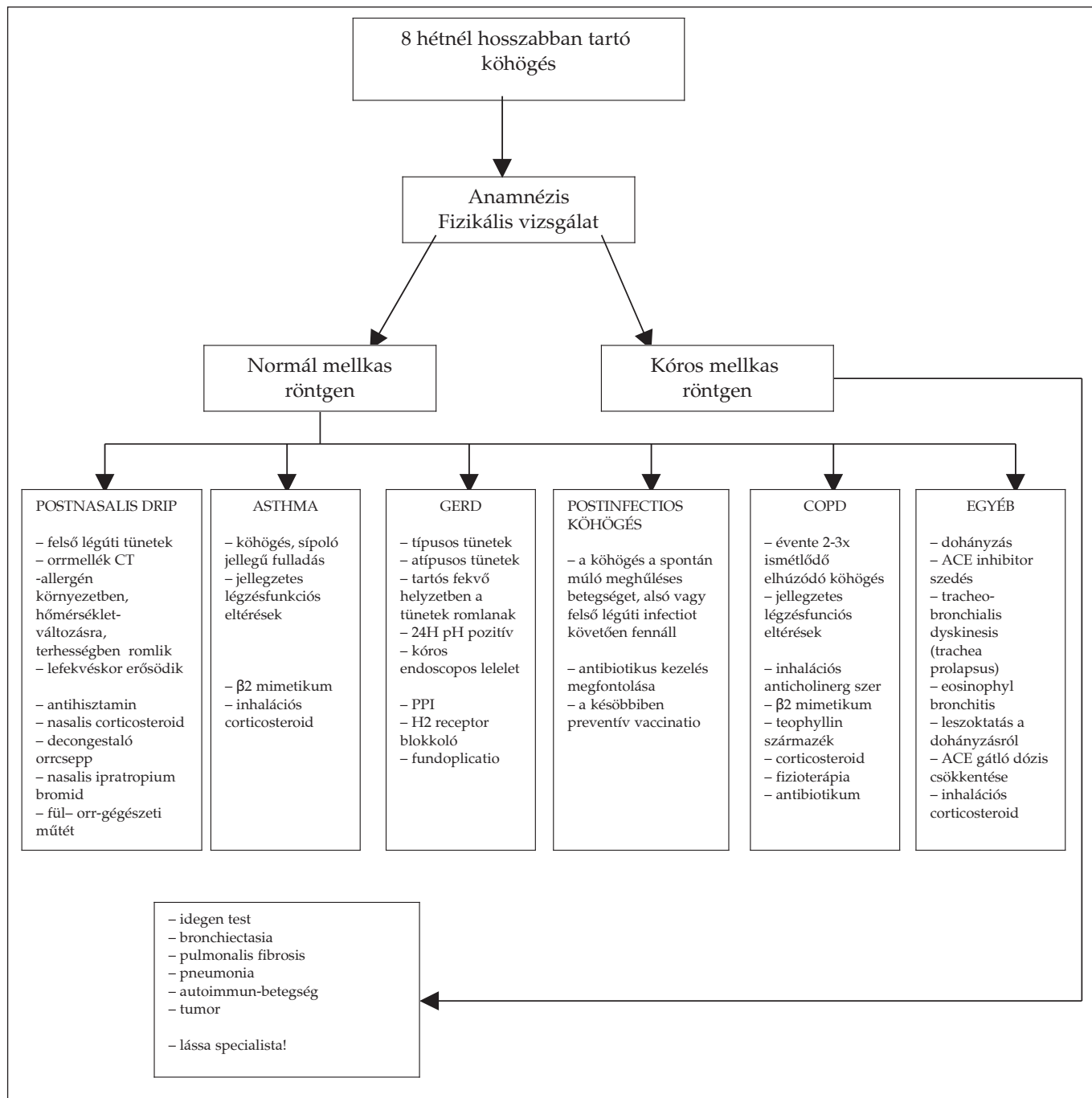
dohányzás vagy kemikáliákkal való rendszeres kontaktus kiderítése. A reflux betegség felvetésekor az egyik legfontosabb gyakorlati tudnivaló, hogy a betegek nagy részénél nem jelentkezik típusos reflux tünet, ezért nagyon nehéz feladat számukra meggyőzően elmagyarázni a kóros összefüggést. Anamnesztikusan a köhögés helyzetére és időpontjára kitérve a hajnalban kialakuló, alvásból felébresztő köhögés keltheti fel asthma mellett reflux betegség gyanúját, hiszen a hajnali fiziológias sav-áttörés a fekvő testhelyzet miatt könnyen vezethet az alsó sphincter elégtelensége esetén köhögéshez akár microaspiráció, akár vago-vagal reflux révén. A leírtakból talán világos, hogy egy konkrét beteg esetében azonos időben több ok is szerepet játszhat a kínzó, elhúzódó köhögés fennállásában.

A krónikus köhögés kiemelt szerepét a GERD extra-oesophagealis manifesztációi között a proGERD study is igazolta, ahol is vizsgált több, mint 6000 GERD-es páciens között a krónikus köhögés fordult elő leggyakoribb nem típusos tünetként.

### Pulmonalis fibrosis és GERD

Egy 1998-ban megjelent vizsgálat 17 idiopathias pulmonalis fibrosisban szenvedő egyén közül 16-nál igazolt GERD betegséget. A savnak a hörgőkre és a tüdőállományra való pathogenetikai hatása nem ismert. Feltételezések szerint a tracheából a mélyebb légutakba került sav a nyálkahártyát roncsolja. A recidiv acid hatásos citokin és gyulladásos mediátorok felszabadulását eredményezik, ami miatt légúti remodelling és végső soron fibrosis alakulhat ki.

2. ábra



A krónikus köhögés diagnosztikájának és terápiájának algoritmus

**COPD és GERD**

A krónikus obstruktív degeneratív tüdőbetegségek esetén tapasztalható tudjuk, hogy gyakran alakul ki GERD is. Szemben az előbb tárgyalt respiratorikus betegségekkel, ahol a légúti jelenség eróziós vagy non-eróziós reflux extraoesophagealis tüneteként jelentkezik vagyis, mint GERD szimptóma szemléltethető, a COPD esetében döntően gyakori társbetegségként észleljük. Ez részben a COPD betegség természetéből adódik, részben a kórkép szokásos gyógyszere-

lése miatt figyelhető meg. Fontos közös etiológiai tényező mind a GERD, mind a COPD kialakulásában a dohányzás. COPD-s betegek 90%-a dohányos. A dohányzás pedig önmagában a GERD kialakulásának független rizikófaktora, és ezt a tényt a diagnosztikai működés során feltétlenül figyelembe kell venni. Ami fontos GERD-et provokáló tényező a COPD-ben az a kislégúti obstrukció, illetve a súlyos emphysema miatt kialakuló emelkedett intrathoracalis nyomás, mely köhögés során hirtelen változva roncsolhatja az alsó záróizmot,

kialakítva a refluxot közvetlen okozó cardia insufficientiát. Emellett a COPD II. stádiumától alkalmazott teophyllin származékok is ugyanezt a mellékhatást provokálják.

**A GERD diagnosztikája respiratorikus manifesztáció esetén**

A diagnosztikai procedúra alapnehezűségét az jelenti, hogy ritkán figyelhető meg respiratorikus manifesztáció esetén a típusos reflux tünetek jelentkezése. A híres proGERD study 6215 reflux

2. táblázat

Lépcsők	Folyamatos preventív kezelés	Tüneti kezelés
1. lépcső enyhe epizódikus roham	Nem szükséges	* Rövid hatású inhalált beta-2-agonista szükség esetén * Heti 2 vagy több epizód preventív kezelés bevezetését indokolja * Fizikai terhelés és allergén expozíció előtt inhalált beta-2-agonista
2. lépcső krónikus enyhe perzisztáló	Napi gyógyszerelés: * Gyulladáscsökkentő: vagy inhalációs steroid 200-500 µg vagy cromoglicatok * Ha szükséges a steroid adag emelhető 500-800 µg-ig vagy hosszú hatású hörgőtágító (különösen éjszakai tünetek esetén): hosszú hatású inhalált beta-2-agonista vagy retard theophyllin, vagy hosszú hatású p.o. beta-2-agonista * Leukotrien antagonisták mérlegelhető (terápiában betöltött szerepük további vizsgálatokat igényel)	Rövid hatású inhalált beta-2-agonista szükség esetén (nem többször, mint napi 3-4x)
3. lépcső közepes súlyos perzisztáló	Napi gyógyszerelés: Gyulladáscsökkentő: inhalációs steroid 800–1600µg és hosszú hatású hörgőtágító: vagy nyújtott hatású inhalált beta-2-agonista (különösen éjszakai tünetek esetén), retard theophyllin, vagy hosszú hatású p.o. beta-2-agonista	Rövid hatású inhalált beta-2-agonista szükség esetén (nem többször mint napi 3-4x)
4. lépcső súlyos perzisztáló	Napi gyógyszerelés: Gyulladáscsökkentő: inhalációs steroid 800-2000µg és vagy nyújtott hatású inhalált beta-2-agonista, retard theophyllin, vagy hosszú hatású p.o. beta-2-agonista és p.o. steroid szükség szerint, lehetőleg kúraszerűen	Rövid hatású inhalált beta-2-agonista szükség szerint Növekvő beta-2-agonista igény azt jelzi, hogy a preventív napi gyógyszereléssel változtatni kell

#### A felnőttkori asthma kezelésének lépcsőzetes felépülése

beteg vizsgálata során a dán munkacsoport azt tapasztalta, hogy típusos tünetek (gyomorégés, savas felbőfögés) fennállása esetén csak 4–13%-ban for-

dulnak elő légúti tünetek, ebből az asthma mintegy 4–5%-ban. Nem találtak az extraoesophagealis manifesztációk között különbséget az endoszkóposan

erozív és nem-erozív jellegű megjelenési formák arányában.

Légúti manifesztációk miatt a beteg először pulmonológussal találkozik, mégis célszerű már a kivizsgálás elején gondolni reflux betegségekre is, már csak azért is, mert lényegesen lerövidítheti a beteg rossz közérzetét.

Terápiás kudarc esetén pedig a kivizsgálás sorába kell illeszteni a standard egy csatornás, szerencsés esetben 2 csatornás 24 órás pH monitorozást és a felső panendoscopiát is. (A két csatornás pH vizsgálat igazolhatja a magas reflux jelenlétét, mely ok-okozati összefüggést igazolhat a légúti tünet és a GERD között.) A 40 év alatti korosztályban elismert diagnosztikai értékkel bír a proton-pumpa inhibitor teszt is, melynek során 3 hónapon át alkalmazott kétszeres alap dózisu kezelést alkalmazva teszteljük a terápiás hatást. A tünetek megszűnése indirekt diagnózist is jelent, mivel a GERD prevalenciáját a légúti kórképekben 20–83% közé helyezik.

#### A GERD terápiaja légúti tünetek esetén

A légúti tünetek és a GERD együtthalása esetén az arany szabály, hogy adekvátan egymást kiegészítve kell kezelni a két kórképet. A légúti tüneteket: az asthmát és a COPD-t a súlyossági lépcsőnek megfelelő terápiás algoritmusok szerint kell kezelni, kiegészítve adekvát savszekréció-gátló szerrel. (2. táblázat)

Nagyon fontos az éjszakai savtörést kontrollálni, hiszen az súlyosítja az asthma nocturnalis formáját és COPD-ben is nyugtalan éjszakát okoz a betegnek.

Amennyiben nem vezet eredményre vagy gyakran ismétlésre szorul a proton-pumpa inhibitor adagolása, akkor részletes kivizsgálást követően fundoplicatio végzése is felmerül.

#### Irodalomjegyzék:

1. A gastroesophagealis reflux betegség (GERD) – emésztőszervi és más szerrendszeri megjelenési formák (Ed.: Simon L, Lonovics J, Tulassay Zs, Wittmann T) AstraZenca Könyvtár, 2003
2. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158:1804-6
3. A nem erozív reflux betegség (NERD) (Ed.: Lonovics J, Simon L, Tulassay Zs, Wittmann T) Magyar Gasztroenterológiai Társaság, AstraZenca Könyvtár, 2005
4. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. Am J Med 1996; 100:395-405