

# Novosti pri obravnavi gastroezofagealne refluksne bolezni

## Updates on Management of Gastroesophageal Reflux Disease

Jan Drnovšek\*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; 1: 42–45

**Ključne besede:** GERB, ezogagogastroduodenoskopija, visoka resolucijska manometrija, pH metrija z impedanco, Lyonski konsenz

**Key words:** GERD, Esophagogastroduodenoscopy, High-Resolution Manometry, pH-metry with Impedance, the Lyon Consensus

### IZVLEČEK

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je pogost zdravstveni problem, ki pomembno vpliva na kakovost življenja in stroške zdravljenja. GERB nastane zaradi zatekanja želodčne in/ali dvanajstnikove vsebine v požiralnik in je posledica neravnovesja med škodljivimi in varovalnimi dejavniki. Osrednjo vlogo pri preprečevanju refluxa ima spodnji požiralnikov sfinkter, na tonus katerega vplivajo številne učinkovine in določena hrana. Klinični sum postavimo na podlagi značilnih refleksnih simptomov. Pri postavitvi diagnoze si pomagamo z ezofagogastroduodenoskopijo, manometrijo in pH metrijo požiralnika ali pa se poslužimo terapevtskega poskusa z zaviralci protonske črpalke. Zdravljenje zajema nefarmakološke protirefluksne ukrepe, ki jih dopolnimo z medikamentoznim, endoskopskim ali kirurškim zdravljenjem.

### UVOD

Po Montrealski definiciji je gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) stanje, ki nastane, ko reflux želodčne vsebine v požiralnik povzroči moteče simptome ali zaplete. Simptomi so moteči takrat, ko bolniku zmanjšajo kvaliteto življenja oziroma dobro počutje. Najpogostejša simptoma sta zgaga in regurgitacija, najpogostejša oblika poškodbe požiralnika pa refluksni ezofagitis (1).

### EPIDEMIOLOGIJA

Gastroezofagealna refluksna bolezen GERB pogost zdravstveni problem populacije, ki pomembno vpliva na kakovost življenja in stroške zdravljenja. Ocenjujejo, da ima 8 do 33 odstotkov ljudi v Evropi in ZDA refluksne težave enkrat mesečno, 12 odstotkov enkrat tedensko in 5 odstotkov vsakodnevno (1, 2). Prevalenca je povezana z naraščanjem debelosti v državah blagostanja, pogostost narašča s starostjo. Oba spola zbolejata enako pogosto. GERB je pogost tudi v zadnjem tromesečju nosečnosti. Več kot polovica bolnikov z GERB nima endoskopsko

\*asist. Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan\_drnovsek@yahoo.de

prepoznavnih poškodb na sluznici požiralnika, prav tako tudi jakost in trajanje simptomov nista povezana s poškodbo sluznice, kajti ti so enaki pri bolnikih z endoskopsko ugotovljenimi spremembami (t.j. refleksni ezofagitis) kot pri tistih brez njih (1).

## ETIOPATOGENEZA

GERB nastane zaradi zatekanja želodčne in/ali dvanajstnikove vsebine v požiralnik in je posledica neravnovesja med škodljivimi in varovalnimi dejavniki. Okvara sluznice požiralnika je posledica pH refleksne vsebine ter vsebnosti pepsina, žolčnih kislin in pankreatičnih encimov. Osrednjo vlogo pri preprečevanju refluxa ima spodnji požiralnikov sfinkter. Na tonus sfinktra vplivajo številne učinkovine in hrana. Večkrat dnevno fiziološko zatekanje želodčne vsebine v požiralnik je posledica prehodnih sprostitvev spodnjega požiralnikovega sfinktra, ki pa so pri bolnikih z GERB pogostejše, tonus sfinktra pa pri več kot polovici bolnikov ohlapnejši. Med pomembnejšimi dejavniki za nastanek GERB so še motnje v izločanju mukusa in bikarbonata, oslabiljena peristaltika požiralnika, hiatalna hernija, preobčutljivost sluznice požiralnika na znižanje pH, prekomerno izločanje želodčne kisline, duodenogastrični reflux, povišan znotrajtrebušni pritisk, upočasnjeno praznjenje želodca in slabe oziroma nepravilne prehranjevalne navade.

## KLINIČNA SLIKA

GERB povzroča različne simptome, ki jih po Montrealski klasifikaciji razdelimo na ezofagealne in ekstraefagealne sindrome.

Ezofagealne sindrome razdelimo v simptomatske sindrome (zgaga, regurgitacija, bolečina v epigastriju, nočna zgaga, nekardiogena prsna bolečina) in *sindrome s poškodbo sluznice požiralnika* (refleksni ezofagitis, strikture požiralnika zaradi refluxa, Barrettov požiralnik, rak požiralnika). Ekstraefagealne sindrome razdelimo v sindrome, kjer je *povezava z refluxom želodčne vsebine dokazana* (kronični kašelj, laringitis, astma, erozije zob) in sindrome, kjer je

*povezava zelo verjetna* (faringitis, sinuzitis, idiopatska pljučna fibroza, kronično vnetje srednjega ušesa) (1, 2).

## NOVOSTI PRI OBRAVNAVI GERB – LYONSKI KONSENZ

V letu 2018 je bil objavljen Lyonski konsenz, ki prinaša novosti pri postavitvi diagnoze GERB. Usmerjena anamneza, klinični pregled, presejalni vprašalniki in odgovor na zdravljenje z zaviralci protonske črpalke (ZPČ) so pomemben del pri postavitvi diagnoze GERB, a so povezani z nizko občutljivostjo (do 70 %) in specifičnostjo (do 67 %). Na izraženost GERB simptomov vpliva več dejavnikov, t.j. število refleksnih dogodkov, njihova proksimalna ekstenzija, kislost, ezofagealna hipersenzitivnost in kognitivna hipervigilanca. GERB ima tako večplastno etiopatogenezo, ki pred izbiro ustreznega zdravljenja (terapija z ZPČ, antirefleksna operacija, kognitivno vedenjska terapija) zahteva natančno opredelitev. Omenjena priporočila opredeljujejo vlogo diagnostičnih metod pri postavitvi diagnoze GERB (2).

Poleg jasnih indikacij za diagnostične preiskave kot so neuspešno zdravljenje simptomov z ZPČ, diagnostične dileme ali zdravljenje zapletov GERB, želimo s slednjimi objektivizirati kisli reflux. Značilna simptoma GERB kot sta zgaga in regurgitacija se na zdravljenje z ZPČ odzoveta boljše kot ostali atipični simptomi, zato je postavitev točne diagnoze nujna. Regres simptomov ob zdravljenju z ZPČ ne potrjuje diagnoze GERB. Terapevtski poskus z ZPČ ima 71 odstotno občutljivost in 44 odstotno specifičnost pri postavitvi diagnoze GERB v primerjavi s pH metrijo in endoskopijo zgornjih prebavil. 69 odstotkov bolnikov z ezofagitisom, približno polovica bolnikov (49 odstotkov) z neerozivno refleksno boleznijo in dobra tretjina bolnikov (35 odstotkov) z normalnim izvidom pH metrije in gastrokopije ugodno odgovori na ZPČ. Pri bolnikih, kjer se GERB manifestira z nekardiogeno prsno bolečino, kroničnim kašljem ali ekstraefagealnimi simptomi, je učinek ZPČ slabši. Pomembna omejitev pri zdravljenju GERB z ZPČ je tudi modulacija simp-

tomov zaradi ezofagealne hipersenzitivnosti. Nizka specifičnost in pomemben placebo učinek pri zdravljenju vodita do precenjene prevalence GERB in prekomerne uporabe ZPČ (2).

Pomembno vlogo v diagnostičnem postopku ima ezofagogastroduodenoskopija (EGDS). Nanjo napotimo bolnike, pri katerih ni prišlo do izboljšanja simptomov po zdravljenju z ZPČ oziroma so tem pridruženi t.i. alarmantni znaki in bolnike, pri katerih diferencialno diagnostično sumimo na druge bolezni zgornjih prebavil. Normalen endoskopski izvid ne izključuje GERB. Refluksni ezofagitis stopnje C in D po Losangeleški klasifikaciji, Barrettov požiralnik in peptična striktura pri EGDS so patognomonične spremembe in potrdijo diagnozo GERB. Opisane najdbe so redke, refluksni ezofagitis najdemo le pri tretjini bolnikov, ki ZPČ še ni prejela ter pri manj kot 10 odstotkih bolnikov, ki je ZPČ prejela pred EGDS. Pri bolnikih, pri katerih smo endoskopsko potrdili refluksni ezofagitis stopnje B po Losangeleški klasifikaciji in imajo moteče simptome GERB pred morebitno antirefluksno operacijo napotimo še na Ph metrijo požiralnika zaradi velike diskrepance med posameznimi endoskopskimi izvidi. Barrettov požiralnik najdemo pri 5 do 15 odstotkih bolnikov z GERB, ki je tudi histološko verificiran le pri polovici teh bolnikov (2).

Dodatno Roma IV kriteriji svetujejo biopsijo sluznice požiralnika za izključitev eozinofilnega ezofagitisa. Biopsijski vzorci imajo tudi vlogo pri razlikovanju neerozivne refluksne bolezni (potrjene z pozitivnim izvidom Ph-metrije) od refluksne hipersenzitivnosti ali funkcionalne zgage (2).

Metoda izbire pri objektivizaciji števila refluksnih dogodkov in izpostavljenosti požiralnikove sluznice kislemu refluksu pri bolnikih z normalnim endoskopskim izvidom, atipičnimi simptomi in pred morebitno antirefluksno operacijo je impedančna pH-metrija. Na podlagi opisa bolnikovih težav in zabeleženih refluksnih dogodkov lahko sklepamo na vzročno povezanost.

Meritev lahko opravimo ob sočasnem jemanju ZPČ ali brez njih. Lyonski konsenz svetuje, da pri bolnikih brez dokazanega GERB, pri katerih ni značilnih endoskopskih sprememb ali so potencialni kandidati za antirefluksno operacijo meritev opravimo po predhodni ukinitvi ZPČ. Pri bolnikih z značilnimi endoskopskimi spremembami (t.j. refluksni ezofagitis stopnje C ali D, Barrettov požiralnik, peptična striktura) in pri bolnikih s predhodno pH metrijo dokazanim GERB pa meritev opravimo ob jemanju dvojnega odmerka ZPČ, s čimer opredelimo refraktarne simptome, nezadostno zavrtje izločanja želodčne kisline ali slabo bolnikovo complianco (2).

Interpretacija rezultatov je zahtevna. Izpostavljenost sluznice požiralnika kislemu refluksu (ang. acid exposure time) je v fizioloških razmerah manj kot 4 odstotke, če je prisotna v več kot 6 odstotkov gre za patološko stanje. Z pH impedanco lahko določimo tudi število refluksnih dogodkov v časovnem intervalu. Do 40 refluksnih epizod v 24 urah je še fiziološko stanje, za GERB je značilnih več kot 80 refluksnih epizod dnevno. Pomembna je tudi korelacija bolnikovih simptomov z zabeleženimi refluksnimi dogodki, ki se za slednjim pojavijo v časovnem intervalu dveh minut. V angleški literaturi imenovan "Symptom index" predstavlja delež simptomov, ki jih sproži refluks in za zgago znaša 50 odstotkov in več (2).

Glavno vlogo pri nastanku GERB ima ezofago-gastrični stik, ki je sestavljen iz kruralnega dela diafragme (iz ang. Crural Diaphragm, CD) in spodnjega požiralnikovega sfinktra (iz ang. Lower Oesophageal Sphincter, LES). Njegov tonus se razlikuje v času, odvisen je tudi od dihanja in požiranja. Prehodne spontane relaksacije so fiziološke. Glede na anatomski odnos med diafragmalnim delom in spodnjim požiralnikom sfinktrom lahko ezofago-gastrični stik na podlagi meritev visoko resolucijske manometrije morfološko razdelimo v tri podtippe. Za tip 1 je značilno sovpadanje CD in LES, pri tipu 2 sta CD in LES v aksialni osi razmaknjena manj kot 3 cm, pri tipu 3 pa v enaki osi razmaknjena več kot 3 cm. Zadnji je povezan hujšimi oblikami GERB (2).

K nastanku GERB pripomore tudi oslABLJENA peristaltika požiralnika, katero lahko spremlja oslABLJEN ali zapoznel posttranzicijski kontrakcijski segment. Večji delež neuspešnih peristaltičnih valov vodi v peristaltično disfunkcijo, s tem pa v večjo izpostavljenost sluznice požiralnika kislemu refluksu ter posledično do bolj izražene refluksne simptomatike. S provokacijskimi testi (zaporedni požirki tekočine) lahko pri manometriji ocenimo primernost peristaltičnih kontrakcij (2).

## ZAKLJUČEK

GERB ima heterogeno klinično sliko in široko patogenetsko ozadje. Lyonski konsenz definira parametre, ki diagnozo GERB potrjujejo, upoštevajoč ezogagogastroduodenoskopijo, visoko resolucijsko manometrijo ter pH metrijo z impedanco. V primeru nejasnih izvidov, klinični sum na GERB potrdimo ali ovržemo z beleženjem bolnikovih simptomov ob zabeleženih refluksnih dogodkih ali patohistološkim pregledom sluznice požiralnika.

## Literatura

1. Interna medicina. Košnik M, Štajer D, et al. 5. izdaja, stran 523–29. Ljubljana 2018.
2. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. Gyawali CP, et al. *GUT* 2018;67:1351–1362. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722.