

Choroba refluksowa przełyku a choroby układu oddechowego

Gastroesophageal reflux disease and respiratory diseases

EMANUELA TROJANOWSKA, BARBARA BIEŃKIEWICZ, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) to stan, w którym patologiczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku powoduje uciążliwe objawy podmiotowe lub powikłania. Według obowiązującej obecnie klasyfikacji montrealskiej oprócz zespołów przełykowych GERD, wyróżniamy jeszcze zespoły pozaprzętkowe m.in. refluksowy zespół kaszlowy, refluksowy zespół zapalenia krtani i refluksowy zespół astmatyczny, które według powyższej klasyfikacji są zespołami o udowodnionym związku, a jednak ich pochodzenie oraz efekty terapii lekami antyrefluksowymi budzą liczne kontrowersje.

Słowa kluczowe: choroba refluksowa przełyku, astma, kaszel, krtani

Summary

GERD is a condition in which the pathological regurgitation of gastric contents into the esophagus causes troublesome symptoms or complications. According to the recent classification of Montreal, in addition to the GERD esophageal syndromes, also other extraesophageal syndromes are distinguished, such as e.g., the reflux cough, laryngopharyngeal reflux, and asthmatic reflux syndromes which, according to the above classification, are syndromes with a proven relationship, but their origin and effects of treatment with anti-reflux drugs give rise to much controversy.

Keywords: reflux disease, asthma, cough, larynx

© Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 40-45

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 17.11.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. med. Emanuela Trojanowska

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii UM w Łodzi

ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

tel. 42 6757309, fax. 42 6782292

e-mail: trojanowska.emi@poczta.onet.pl

Wykaz skrótów:

IPP – inhibitory pompy protonowej,

wGKS – glikokortykosteroidy wziewne

Wstęp

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) to stan, w którym patologiczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku powoduje uciążliwe objawy podmiotowe lub powikłania [1]. Według wytycznych opublikowanych ostatnio w *The American Journal of Gastroenterology*, GERD należy definiować jako objawy lub powikłania wynikające z zarzucania treści żołądkowej do przełyku, a także do jamy ustnej (w tym krtani), a nawet płuc. Wyróżniamy refluks nadżerkowy – ERD (*erosive reflux disease*) i nienadżerkowy – NERD (*nonerosive reflux disease*) [2].

Objawy choroby refluksowej występują codziennie u 5-10%, a raz na tydzień nawet u 20% osób (dorosłych i dzieci) w populacji krajów wysoko rozwiniętych [1]. Częstość występowania objawów wzrasta wraz z wiekiem. Etiologia i patogenеза jest wieloczynnikowa. Jedną z przyczyn jest zaburzenie czynności motorycznej zwieracza dolnego przełyku - w tym polekowe obniżanie jego ciśnienia wywołane działaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, metyloksantyn, B2-mimetyków, azotanów oraz leków

przeciwocholinergiczných. Innymi czynnikami są zaburzenia opróżniania żołądka, nadprodukcja kwaśnej treści żołądkowej, otyłość, ciąża czy przepuklina rozworu przełykowego. Refluks może rozwinąć się też w przebiegu niektórych chorób – twardziny układowej, cukrzycy, polineuropatii alkoholowej czy zaburzeń hormonalnych.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny stanowią typowe objawy przełykowe – zgaga, puste odbijania oraz cofanie się treści żołądkowej do przełyku, a także nietypowe objawy pozaprzętkowe (często występują bez towarzyszących objawów typowych) – chrypka, szczególnie poranna, suchy kaszel lub świszczący oddech, ból w klatce piersiowej. Rzadziej występują objawy alarmowe – dysfagia, odynofagia (bolesne przełykanie), spadek masy ciała, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego a także bezobjawowy refluks, kiedy chorobę rozpoznaje się przypadkowo w endoskopii.

Wg aktualnej klasyfikacji wyróżniamy zespoły przełykowe i pozaprzętkowe związane z obecnością refluksu.

Do **przełykowych** zaliczamy zespoły objawowe – typowy zespół refluksowy ze zgagą i/lub regurgitacją, bólem w nadbrzuchu, zaburzeniami snu oraz refluksowy zespół bólu w klatce piersiowej a także zespoły przebiegające z uszkodzeniem przełyku – refluksowe zapalenie przełyku, refluksowe zwężenie przełyku, przełyk Barretta, rak gruczołowy przełyku. Drugą grupę stanowią zespoły **pozaprzełykowe** o udowodnionym związku z refluksiem – refluksowy zespół kaszlowy, refluksowy zespół zapalenia krtani, refluksowy zespół astmatyczny i refluksowy zespół nadżerek zębowych oraz o prawdopodobnym związku z refluksiem – zapalenie gardła, idiopatyczne włóknienie płuc, nawracające zapalenie ucha środkowego.

Rozpoznanie

Za „złoty standard” diagnostyki uważa się 24-godzinne monitorowanie pH przełyku (ocena częstości i czasu refluksu przez pomiar pH w dolnej części światła przełyku), jednak diagnostyka zależy od sytuacji klinicznej [2]. U chorych z długo utrzymującymi się objawami mimo leczenia, zaleca się wykonanie gastrokopii. Należy pamiętać, że w 50% przypadków refluksu mamy do czynienia z postacią nienadżerkową (NERD), a gastroscopia uwidacznia jedynie zmiany morfologiczne [3]. W wybranych przypadkach, zwłaszcza przed planowanym zabiegiem, wskazana jest manometria przełyku z oceną kurczliwości błony mięśniowej, co ma znaczenie w doborze techniki zabiegu. Ponieważ takie postępowanie jest zazwyczaj niedostępne, minimum diagnostycznym pozostaje gastroscopia.

Według ostatnich zaleceń amerykańskich [2], wstępna diagnozę GERD można postawić w oparciu o typowe dolegliwości i włączyć empirycznie leczenie inhibitorami pompy protonowej (IPP). W przypadku obecności typowych objawów, nie zaleca się rutynowego wykonywania gastrokopii. Jednakże jest ona wskazana u pacjentów z objawami alarmowymi, opornych na leczenie IPP oraz w przypadku wątpliwości diagnostycznych zwłaszcza przed podjęciem decyzji co do sposobu leczenia NERD – endoskopowo czy chirurgicznie. Według wytycznych *American College of Gastroenterology*, w przypadku podejrzenia astmy, kaszlu czy zapalenia krtani związanych z GERD, nie powinno się wykonywać endoskopii, a jedynie monitorować ambulatoryjnie refluks (pH-metria lub impedancja – pH), zwłaszcza jeśli pacjent nie ma typowych objawów GERD. W diagnostyce GERD nie zaleca się RTG z barytem ani rutynowej biopsji czy badania przesiewowego w kierunku infekcji *H. pylori* [2].

Do badań pomocnych w diagnostyce, choć nie w pełni zweryfikowanych i w praktyce trudno dostępnych należą również: 24-godzinna pH impedancja MII, system Bilitec 2000, system Bravo TM [4], badanie występowania pepsyny w kondensacie wydychanego powietrza (*exhaled breath condensate*, EBC) czy popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (*bronchoalveolar lavage*, BAL) [5]. Umieszczenie na wspólnym cewniku kanałów oznaczających pH i impedancję (MII-pH) pozwala na jednoczesowe wykrywanie refluksu zarówno kwaśnego, jak i niekwaśnego oraz rejestruje wysokie refluksy, co ma znaczenie u pacjentów z objawami z układu oddechowego. Połączenie tych dwóch metod zwiększa czułość wykrywania refluksu do 90% [2]. System Bilitec 2000TM wykrywa bilirubinę (główny składnik żółci)

jako znacznik potwierdzający zarzucanie dwunastniczo-żółdkowo-przełykowe, mogące być potencjalną przyczyną oporności na leczenie IPP. System Bravo TM to radiowy system kapsułkowej rejestracji pH przełyku, eliminujący dyskomfort związany z zakładaniem na stałe sondy pomiarowej. Badanie EBC umożliwia w pobranych nieinwazyjnie próbkach, oznaczać pepsynę u chorych podejrzewanych o refluks kaszlowy [6] oraz stwierdzić znacznie niższe pH EBC u chorych z GERD [7] a także w stanach zapalnych płuc czy astmie – zwłaszcza w zaostrzeniach [8]. Również w badaniach Starosta i wsp., w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych przebadanych dzieci z GERD oraz przewlekłymi chorobami płuc i oskrzeli, stwierdzono podwyższony poziom pepsyny, który korelował z oznaczanym również procentem neutrofilów, białek karbonylowych oraz IL-8 [9].

Postępowanie w chorobie refluksowej

Leczenie choroby refluksowej bywa trudne i czasami nieskuteczne. Bardzo istotne u pacjentów z GERD są zalecenia dotyczące modyfikacji trybu życia; posiłki najpóźniej 2-3 h przed snem, spanie z uniesionym wezgłowiem łóżka, dieta (ograniczenie tłuszczu, alkoholu, kawy), a szczególnie zmniejszenie masy ciała u otyłych i unikanie leków mogących zmniejszać ciśnienie zwieracza dolnego przełyku.

W farmakoterapii najczęściej zaleca się leki hamujące wydzielanie kwasu solnego – inhibitory pompy protonowej czy H₂-blokey, rzadziej leki zubożniające kwas solny i osłaniające błonę śluzową (związki glinu, magnezu, kwas alginowy, sukralfat), leki prokinetyczne cisapryd albo metoklopramid. U wybranej grupy chorych podejmuje się leczenie endoskopowe lub operacyjne- np. fundoplikacją metodą Nissena.

Objawy choroby refluksowej mogą być niecharakterystyczne i mogą sugerować chorobę układu oddechowego. Są to tzw. pozaprzełykowe zespoły objawów i zgodnie z obowiązującą klasyfikacją uważa się, że mają udowodniony związek z refluksiem.

Refluksowy zespół kaszlowy

Refluksową przyczynę kaszlu należy rozważać u chorego cierpiącego na przewlekły kaszel (min. 8 tyg.) z towarzyszącymi typowymi objawami przełykowymi refluksu. Brak współwystępowania objawów przełykowych zmniejsza prawdopodobieństwo refluksowej etiologii kaszlu. Wiąże się to z potwierdzoną wysoką ujemną wartością predykcijną objawowego zespołu przełykowego w rozpoznawaniu kaszlu przewlekłego o podłożu refluksowym. Uważa się, że u 21% chorych z kaszlem przewlekłym czynnikiem wywołującym jest GERD [10]. Wykrywanie refluksu jako czynnika sprawczego kaszlu za pomocą impedancji znacznie zwiększa czułość diagnostyczną [11]. Patterson i wsp. 2009 stwierdzili w grupie 37 chorych, że wykryte impedancją epizody refluksu niekwaśnego są istotnym czynnikiem w wywoływaniu kaszlu u dzieci i młodzieży [12]. Takiego związku w grupie 119 dzieci nie potwierdzili Greifer i wsp. 2012 [13].

Patomechanizm kaszlu związanego z GERD jest nie do końca poznany [3]. Jedna teoria opiera się na związku anatomicznym między przełykiem a tchawicą i zakłada istnienie zarzucania treści z przełyku do dróg oddechowych

– tzw. mikroaspiracji. Za takim mechanizmem przemawia stwierdzenie u pacjentów z kaszlem przewlekłym obniżenie pH kondensatu powietrza wydychanego, ale tylko przy założeniu, że w drogach oddechowych nie ma stanu zapalnego, który sam w sobie odpowiada za spadek pH oraz obecność pepsyny i kwasów żółciowych w popłuczynach oskrzelowych. Według innych autorów analiza badań, w których oznaczano pepsynę i kwasy żółciowe w ślinie oraz popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych u osób z kaszlem przewlekłym i zdrowych, nie wykazała istotnych różnic między tymi grupami [14]. Obecnie przeważa druga hipoteza – odruchu przełykowo-oskrzelowego z pobudzeniem włókien czuciowych w obrębie przełyku zarzucaną treścią żołądkową i wywołanie kaszlu drogą nerwu błędnego lub poprzez odruch z włókien nerwowych łączących przełyk i oskrzela (wspólne poch. embrionalne), co prowadzi do uwalniania mediatorów stanu zapalnego – tachykinin, z końcówek nerwów dróg oddechowych (substancja P, neurokinina A) i indukuje kaszel. Istotny jest też fakt pobudzenia refluku przez sam akt kaszlu, prowadzący do przejściowej relaksacji zwieracza dolnego przełyku. Nie tylko zatem refluks może powodować kaszel, ale i kaszel może indukować refluks. Wyniki badań nad związkiem czasowym pomiędzy epizodami refluku kwaśnego lub niekwaśnego, a występowaniem kaszlu są niejednoznaczne [14]. Niezależnie jednak od pH, u 50% pacjentów istnieje istotny statystycznie związek czasowy pomiędzy kaszlem a zarzucaniem, co raczej nie jest kwestią przypadku. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem tych wyników jest teoria przesłuchów czyli zakłóceń występujących przy przesyłaniu sygnałów między połączeniami nerwowymi z dróg oddechowych i przełyku w pniu mózgu, co sugeruje, że za kaszel przewlekły u tych pacjentów mogą być odpowiedzialne mechanizmy na poziomie centralnego układu nerwowego. Niestety dzisiejsze technologie ograniczają możliwość dokładnego wykrywania refluku pozaprzełykowego i prawdopodobnie jest to powodem znacznie różniących się wyników prowadzonych badań.

Leczenie kaszlu związanego z refluksem często bywa trudne, a wyniki niezadowalające. Przeprowadzona metaanaliza 19 badań (6 pediatrycznych i 13 u dorosłych) nie wykazała przewagi stosowania IPP nad placebo w usuwaniu kaszlu we wszystkich analizowanych grupach. Choć leki te dawały istotną poprawę w zmniejszaniu nasilenia kaszlu u dorosłych, to nie przyniosły żadnej poprawy u niemowląt, a u starszych dzieci brak jak na razie wystarczających randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań [15]. Ghezzi i wsp. w 2012 zbadali 106 pacjentów stwierdzając, że 78% epizodów kaszlowych było związanych z refluksem kwaśnym, pozostałe z niekwaśnym, z czego mogły wynikać różnice w efekcie leczenia inhibitorami pompy protonowej [16]. Warto dodać, że przewlekły kaszel z nieznanej przyczyny, powoduje miernie nasilony stan zapalny i nawet po wyleczeniu potencjalnej przyczyny (GERD) może nadal się utrzymywać na skutek przetrwałego uwrażliwienia odruchu kaszlowego bodźcami podprogowymi.

Leki wpływające na motorykę nie są rutynowo zalecane. Wiele nadziei budzą badania nad zastosowaniem dwóch grup leków: agonistów receptora kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) o działaniu miorelaksacyjnym na mięśnie poprzecznie prążkowane (baklofen) oraz antagoni-

stów receptora metabotropowego glutaminianergicznego (mGluR), wpływającego na odczuwanie bólu w OUN [3]. Stosowanie baklofenu w leczeniu kaszlu w refluksie nie jest rekomendowane w wytycznych, ale znane są skuteczne próby leczenia kaszlu w zaburzeniach motoryki dolnego zwieracza przełyku. Antagoniści receptora mGluR są w fazie badań klinicznych. Nie ma jednoznacznych zaleceń uwzględniających wpływ leczenia operacyjnego (fundoplicacji) na kaszel. Choć w analizie wyników po leczeniu chirurgicznym GERD u pacjentów z objawami poza- i przełykowymi stwierdzono istotną poprawę w obu grupach [17,18], to według wytycznych *American College of Gastroenterology* leczenie operacyjne nie powinno być wykonywane jeśli pacjent ma wyłącznie objawy pozaprzełykowe GERD.

Refluksowy zespół zapalenia krtani

Objawy refluksowego zespołu zapalenia krtani występują samodzielnie lub towarzyszą objawom przełykowym [19]. Kwaśna treść refluksowa może być częściowo neutralizowana w przełyku przez ślinę bogatą w dwuwęglany, natomiast w krtani takiej możliwości nie ma – dochodzi do pogrubienia i zniekształcenia jej struktur, a urzęsiony nabłonek przechodzi metaplastję w kierunku nabłonka płaskiego [20]. Gruczoły błony śluzowej przerastają, a następnie zanikają, co powoduje objawy suchości z uczuciem palenia i drapania w gardle, chrząkaniem, kaszlem, zmianą głosu. Objawy laryngologiczne mogą zależeć od bezpośredniego działania peptycznej treści żołądkowej na błonę śluzową gardła i krtani oraz mogą powstawać na drodze odruchowej. Odruchy z obszaru unerwienia nerwu X wywołują skurczowy odruch gardłowy, kaszel, chrząkanie, skurcze oskrzeli. Uważa się, że refluks sięgający powyżej przełyku, powoduje uszkodzenia głównie poprzez działanie pepsyny, a nie kwasu [21]. To mogłoby tłumaczyć brak szybkiej poprawy w leczeniu pozaprzełykowych postaci GERD po zastosowaniu IPP. Refluks pozaprzełykowy występuje nie tylko w postaci płynnej, ale również aerozolowej, a zawarta w nim pepsyna wnika do komórek nabłonka krtani uszkadzając je. Stężenie kwasu i pepsyny w płynnym refluksem jest prawdopodobnie wyższe, ale w postaci aerozolu łatwiej substancje te wprowadzić w rejony pozaprzełykowe. Aerozol ten może penetrować do różnych pięter układu oddechowego, np. do płuc, a nawet ucha środkowego. Stwierdzenie w tej okolicy kwasu/pepsyny potwierdza, że refluks tam dotarł. Kwaśny refluks w postaci aerozolu można już wykrywać za pomocą umieszczonej w gardle sondy Dx-pH (ResTech) uznając pH poniżej 5,5 jako nieprawidłowe. Natomiast pepsynę w ślinie i BAL można oznaczyć za pomocą łatwych w użyciu immunotestów (np. PepTest TM) z dolną granicą detekcji 16ng/mL.

Dla rozpoznawania refluksowego zespołu zapalenia krtani powinno się stwierdzić refluks żołądkowo-przełykowy oraz wykonać laryngoskopię. Odczyn obrzękowo-zapalny przedsiionka krtani i części krtaniowej gardła są charakterystyczne dla refluku, zatem stwierdzenie takich objawów, powinno sugerować diagnostykę i leczenie w tym właśnie kierunku, nawet u pacjentów bez typowego wywiadu refluksowego. Potwierdzeniem celowości tego postępowania jest rozpoznanie przez gastrologów różnych chorób przewodu pokarmowego ze współistniejącym refluksem aż u 93,5% skonsultowanych z tym objawem pacjentów.

Wielu chorych z refluksiem krtaniowym nie zgłasza zgagi (w jednym z badań u 43% pacjentów wywiad odnośnie dolegliwości gastrologicznych był negatywny), co może prowadzić do niedodiagnozowania choroby [20]. W badaniu krtani najczęściej stwierdza się zmiany w jej spoidle tylnym (rumień/obrzęk/przerost, zaleganie gęstego śluzu, przekrwienie), ale także obliterację kieszonki krtaniowej, nowotwory, obrzęk Reinke'go, nad- i podgłośniowe zwężenie krtani, owrzodzenia kontaktowe, hiperplazję i ziarniniaki błony śluzowej [22,23]. Leczenie rozpoczyna się od włączenia IPP raz lub dwa razy na dobę przez 1-2 mies. [24,25]. Laryngoskopię powinno się wykonać przed i po leczeniu.

Wyniki badań nad skutecznością leczenia refluksu krtaniowego są sprzeczne. U 145 pacjentów z podejrzeniem refluksowego zapalenia krtani nie stwierdzono korzyści po leczeniu esomeprazolem vs placebo [26], choć niektórzy autorzy [23] uważają, że wynika to z braku złotego standardu w diagnostyce, zróżnicowanych objawów i złego doboru pacjentów. W innym badaniu stwierdzono znaczącą poprawę objawów refluksu gardłowo-krtaniowego po 12 tyg. leczeniu rabeprazolem vs placebo i nawrót jego objawów po 6 tygodniach bez [27]. Część autorów zaleca empiryczne leczenie PPI przez 1-2 miesiące z ewentualnym przedłużeniem do 6 miesięcy celem wygojenia krtani i redukcję do minimalnej skutecznej dawki [23]. Nadzieje budzi zastosowanie specjalnie opracowanych alginianów, będących sitem dla pepsyny oraz badania w kierunku stworzenia nowych leków, które znacznie zmniejszą wydzielanie pepsynogenu i zablokują działanie przylegającej pepsyny [21]. Obserwowano znaczącą poprawę w zakresie nasilenia dolegliwości u pacjentów z refluksiem krtaniowo-gardłowym, u których stosowano ciekłą zawiesinę alginianu (*Gaviscon Advance*) [28].

Refluksowy zespół astmatyczny

GERD występuje u ok. 50% chorych na astmę [29]. W jednym z badań u 50,9% dorosłych chorych na astmę stwierdzono nieprawidłowe pH przełyku, u 37,3% zapalenie przełyku, do 77% zgłasza zgagę, natomiast aż u 75% chorych na astmę trudną dzięki 24-godzinnemu badaniu p-H rozpoznano GERD [30].

Wzajemne zależności pomiędzy astmą a GERD są ciągłym przedmiotem badań i dyskusji. W 2010 roku Thakkar i wsp. [31] przeanalizowali dokumentację medyczną 5706 dzieci chorych na astmę leczonych w latach 1966-2008 w poszukiwaniu ewentualnego związku między astmą i GERD. Stwierdzono, że związek ten jest możliwy, ale z powodu ograniczeń metodologicznych interpretacja wyników nie jest jednoznaczna. Inni autorzy analizując dane 738 dorosłych chorych na astmę wykazali natomiast związek między źle kontrolowaną astmą, a GERD, niezależnie od innych czynników [32]. Badacze z Islandii dwukrotnie w odstępie 9 lat oceniali 2640 pacjentów, sprawdzając czy nocny refluks żołądkowo-przełykowy (nGER) ma wpływ na astmę czy obturacyjny bezdech senny. W 2012 roku opublikowali wyniki swoich badań nie stwierdzając istotnego związku między nGER i czynnością płuc lub nadreaktywnością oskrzeli, wykazali jednak, że przetrwały nGER przyczyniał się do rozwoju astmy, dolegliwości ze strony układu oddechowego czy obturacyjnego bezdechu sennego, co wspomaga hipotezę

o patogenetycznej roli nGER w powstawaniu chorób układu oddechowego [33].

Część badaczy uważa, że GERD wpływa niekorzystnie na przebieg astmy, jakość życia i częstotać zaostrzeń, tłumacząc te zjawiska opisanym wcześniej zjawiskiem mikroaspiracji kwaśnej treści i przełykowo-oskrzelowym odruchem wagalnym. Jak podaje Bediwy i wsp. [34] w płwocinie u dzieci chorych na astmę trudną stwierdzono podwyższone stężenie substancji P, które znacznie obniżyło się po leczeniu IPP, z jednoczesną istotną poprawą w zakresie objawów astmy. Również w płwocinie dorosłych z refluksiem ilość substancji P oraz neurokininy A była znacząco wyższa niż u pacjentów bez refluksu, co sugeruje, że kwas poprzez stymulację nerwów w przełyku powoduje wydzielanie tachykinin w drogach oddechowych..

Badania nad patogenezą astmy oskrzelowej i choroby refluksowej wykazały, że nasilenie reakcji zapalnej oraz rodzaj odpowiedzi immunologicznej (Th1 albo Th2) zależy od elementów odporności wrodzonej, w tym makrofagów. Prozapalny fenotyp makrofagów wpływa na skład surfaktantu płucnego (SP) [35]. Pacjenci z astmą i refluksiem mają wyższy poziom proteiny płucnej D (SP-D) niż pacjenci z samym GERD, ale niższy niż pacjenci tylko chorzy na astmę. Proteina D surfaktantu płucnego (SP-D), może występować w różnych formach - monomeru, trimeru, dodekameru czy multimeru. Dodekamer SP-D wykryto tylko u chorych na astmę, którzy brali wziewne glikokortykosteroidy (wGKS), co może być skutkiem przeciwzapalnego działania wGKS. Były one nieobecne u chorych na astmę i GERD, co może oznaczać, że GERD nasila zmiany zapalne w płucach mimo podawania wGKS. Mikroaspiracja kwasu żołądkowego u pacjentów chorych na astmę jest związana ze spadkiem pH w oskrzelach, co sprzyja dwóm mechanizmom: 1) programowaniu fenotypu prozapalnego makrofagów pęcherzykowych, wzrostowi produkcji tlenku azotu, nitrozowaniu SP-D i degradacji ich przeciwzapalnych multimerów; 2) destrukcji oligomerów SP-D w kwaśnym medium. Obydwa zjawiska prowadzą do redukcji poziomu przeciwzapalnych oligomerów SP-D i zwiększenia poziomu prozapalnych monomerów. Spadek pH w dystalnych drogach oddechowych jest czynnikiem patogenetycznym reakcji zapalnej płuc w GERD.

Przeprowadzono wiele badań, które sugerują ścisły związek między refluksiem przełykowym a objawami astmy. W doniesieniu z 2013 roku Wilshire i wsp., po przebadaniu pacjentów 24-godzinną impedancją oraz pulsoksymetrią podają, że średnia ilość przypadków refluksu związanego z desaturacją była większa u osób z objawami oddechowymi niż z typowymi objawami czy grupą kontrolną [36].

W 2007 roku Dos Santos i wsp. stwierdzili poprawę objawów astmy w skali punktowej oraz jakości życia po stosowanym pantoprazolu [37]. Według Khosarani i wsp. u pacjentów z objawowym refluksiem przełykowym oraz chorych na astmę umiarkowaną i ciężką, którym podawano omeprazol 2x 20mg przez 6 tyg. stwierdzono znaczną poprawę objawów pokarmowych oraz zwiększenie średnich wartości FVC, FEV1 i PEFr [38]. W innym badaniu zaobserwowano po 16 tyg. stosowania IPP oraz leków prokinetycznych znamienne zmniejszenie objawów refluksu, a także wskaźnika punktowego objawów dziennych oraz nocnych

astmy, stosowania leków doraźnych, zwiększenie porannych i wieczornych wartości PEFr, FEV1 oraz FVC [39]. Również u dzieci chorych na astmę bez atopii wykazano rzadsze występowanie zaostrej astmy po leczeniu refluksu za pomocą IPP z metoklopramidem [40]. Poprawę zaobserwowano po leczeniu IPP u pacjentów chorych na astmę i GERD objawowym w zakresie objawów przełykowych u 97% i u 63% w zakresie funkcji płuc (PEF) i objawów astmy [41]. Także metaanaliza badań chorych po leczeniu antyrefluksowym (n=1555) wykazała istotną poprawę funkcji płuc (PEF i FEV1), ale nie wykazała zmian w nadreaktywności oskrzeli [42].

Korzystne okazało się też chirurgiczne leczenie antyrefluksowe u pacjentów (n=113) z poza- i przełykowymi objawami GERD [43]. Podobnie dobre efekty leczenia uzyskano w rocznej obserwacji 198 chorych z oddechowymi objawami GERD, którzy poddani zostali laparoskopowej fundoplikacji Nissena [44]. W 2012r. Rothenberg i Cowles opublikowali wyniki obserwacji 235 dzieci z GERD i ciężkimi steroidozależnymi objawami ze strony dróg oddechowych, które były również leczone fundoplikacją Nissena. U 91% chorych stwierdzono poprawę w zakresie objawów oddechowych, 80% mogła po 2 miesiącach odstawić sterydy doustne, 95% zmniejszyła zużycie inhalatorów, u 24% udokumentowano wzrost FEV1, nie występowały infekcje ani powikłania pooperacyjne. Autorzy uznali, że leczenie to może powodować poprawę oddechową z możliwością odstawienia doustnych GKS i redukcji wziewnych GKS [45].

Jednak w wielu innych badaniach skuteczność leczenia GERD u chorych na astmę jest niezadowalająca. Nie stwierdzono nasilenia objawów ani pogorszenia czynności płuc u osób chorych (n=304) na astmę ciężką i bezobjawowym GERD [46]. W randomizowanym badaniu chorych (n=961) na astmę i z objawowym GERD, wykazano brak poprawy w porannym PEF oraz znamiennej statystycznie, ale nie klinicznie poprawy objawów astmy oraz ilości zaostrej i FEV1 [47]. W innej pracy nie zaobserwowano poprawy czynności płuc i objawów astmy, ale wzrost ilości objawów niepożądanych (infekcje dróg oddechowych) po leczeniu IPP dzieci (n=307), u których występowała źle kontrolowana astma i GERD [48]. Badania wykazują, że refluks jest bardzo powszechny u dzieci chorych na astmę (nawet u 80%), ale prawie połowa z nich jest bezobjawowa. Według niektórych danych z kontrolowanych badań, leczenie IPP jest nie tylko nieskuteczne, ale często powoduje objawy niepożądane, w tym wzrost częstości objawowych zakażeń układu oddechowego. W oparciu o obecne dane nie zaleca się więc

rutynowego stosowania leków antyrefluksowych u dzieci chorych na źle kontrolowaną astmę. Jednakże z powodu braku dużych, kontrolowanych badań u powyższej grupy pacjentów, korzyści z leczenia choć nie potwierdzone, mogą przewyższać ryzyko [49]. W metaanalizie 11 badań z 2011r. oceniono wpływ leczenia IPP u dorosłych chorych na astmę i GERD (n=2524) stwierdzając mało istotny klinicznie wzrost porannego PEF i brak istotnych różnic w stosunku do placebo, objawów astmy, AQLQ, PEF wieczornych i FEV1 [50]. W badaniu przeprowadzonym przez członków *American Lung Association Asthma Clinical Research Centres* z 2009 roku wzięli udział chorzy (n=402) na astmę niekontrolowaną i bezobjawowy GERD (potwierdzony pHmetrią u 40%). Po leczeniu esomeprazolem lub placebo przez 24 tygodnie nie odnotowano zmniejszenia ilości epizodów źle kontrolowanej astmy, nocnych wybudzeń, dziennych objawów, nadreaktywności oskrzeli (w prowokacji z metacholiną), poprawy funkcji płuc ani jakości życia [51].

W przeprowadzonym przez Kiljander i wsp. randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, kontrolowanym placebo u chorych (n=961) na astmę umiarkowaną lub ciężką i GERD, leczonych esomeprazolem 40mg 1x, lub 2x dziennie przez 26 tyg., wykazano zwiększenie wartości porannego PEF dla obu dawek PPI, obie dawki znacząco poprawiły wartości FEV1 w stosunku do placebo, ale tylko dla esomeprazolu 2x40mg stwierdzono poprawę podczas całego 26-tygodniowego okresu. Zaobserwowano też istotną poprawę jakości życia (wg AQLQ) dla obu dawek vs placebo. Jednakże autorzy ocenili, że pomimo powyższych wyników poprawa jest niewielka a ich istotność kliniczna jest zbyt mała [52].

Jak pokazują przedstawione badania, pomimo postępu wiedzy, nie ma jednoznacznego stanowiska co do związku między refluksiem a chorobami układu oddechowego, a tym samym wpływu jego leczenia na ich przebieg. Przyczyn niepowodzenia leczenia może być bardzo wiele. Refluks często jest tylko jedną z przyczyn przewlekłego kaszlu, a brak kontroli astmy może wiązać się z czynnikami od niego niezależnymi. Częstsze zarzucanie treści żołądkowej do przełyku może być następstwem leczenia astmy (głównie B2-mimetykami, metyloksantynami czy lekami antycholinergicznymi) tworząc błędne koło, kiedy to leki przeciwastmatyczne nasilają GERD, a GERD nasila astmę.

Według ostatnich zaleceń [2] u chorych z podejrzeniem refluksowego pochodzenia przewlekłego kaszlu lub zapalenia krtani, leczenie antyrefluksowe zaleca się wyłącznie wówczas, gdy współistnieją przełykowe objawy GERD.

Piśmiennictwo

- Bartnik W. Choroby układu pokarmowego. (w) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2010; 755-820.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-28.
- Barg W, Grabowski M, Kaszel przewlekły u dorosłych. Alergia, choroby alergiczne, astma Fal AM. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2010; 1: 446-51.
- Wallner G, Masiak W, Pedowski T, Wallner J. Diagnostyka i terapia choroby refluksowej przełyku. *Terapia* 2011; 2: 27-35.
- Timms CJ, Yates DH, Thomas PS. Diagnosing GORD in Respiratory Medicine. *Front Pharmacol* 2011; 2: 40.
- Strugala V, Dettmar PW, Morice A. H. Detection of pepsin in sputum and exhaled breath condensate: could it be a useful marker for reflux-related respiratory disease? *Gastroenterology* 2009; 136(5 Suppl. 1): S1895.
- Terada K, Muro S, Sato S i wsp. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008; 63: 951-5.
- Brunetti L, Tesse R, Francavilla R i wsp. The pH of exhaled breath condensate (EBC): a non invasive tool for evaluation of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S266.
- Starosta V, Kitz R, Hartl D i wsp. Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2007; 132: 1557-64.

10. Baldi F, Cappiello R, Cavoli C i wsp. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 82-8.
11. Lee JH, Park SY, Cho SB i wsp. Reflux episode reaching the proximal esophagus are associated with chronic cough. *Gut Liver* 2012; 6: 197-202.
12. Patterson N, Mainie I, Rafferty G i wsp. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 414-9.
13. Greifer M, Ng K, Levine J. Impedance and extraesophageal manifestations of reflux in pediatrics. *Laryngoscope* 2012; 122: 1397-400.
14. Smith JA, Houghton LA. The oesophagus and cough: laryngopharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 2013; 9: 12.
15. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J i wsp. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD004823.
16. Ghezzi M, Guida E, Ullmann N i wsp. Weakly acidic gastroesophageal refluxes are frequently triggers in young children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 295-302.
17. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC i wsp. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope* 2011; 121: 1902-9.
18. Carrasquer A, Targarona EM, Marinello F i wsp. Laparoscopic fundoplication results in the treatment of the non-gastrointestinal symptoms of gastroesophageal reflux. *Cir Esp* 2012; 90: 238-42.
19. Obojski A. Leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego poprawia kontrolę astmy (przeciwi). *Alergia Astma Immunologia* 2011; 16: 27-30.
20. Maniecka-Aleksandrowicz B, Domeracka-Kołodziej A. Zmiany w krtani i krtaniowej części gardła w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego *Otorynolaryngologia* 2004; 3: 109-16.
21. Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. *Int J Otolaryngol* 2012; (ID 646901): 1-13.
22. Pearson JP, Parikh S, Orlando RC i wsp. Review article: reflux and its consequences--the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 Suppl 1: 1-71.
23. Saritas Yuksel E, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13544.
24. Vaezi MF. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 271-7.
25. Frye JW, Vaezi MF. Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 845-58.
26. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR i wsp. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006; 116: 254-60.
27. Lam PK, Ng ML, Cheung TK i wsp. Rabeprazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 770-6.
28. McGlashan JA, Johnstone LM, Sykes J i wsp. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 243-51.
29. Dąbrowski A. Choroba refluksowa przełyku. (w) *Gastroenterologia. Cz. 2 (Wielka Interna)*. Dąbrowski A (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 10-27.
30. Glück J. Leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego poprawia kontrolę astmy (za) *Alergia Astma Immunologia* 2011; 16: 24-6.
31. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 125: e925-30.
32. Liang B, Yi Q, Feng Y. Association of gastroesophageal reflux disease with asthma control. *Dis Esophagus* 2013; 26: 794-8.
33. Emilsson ÖI, Bengtsson A, Franklin KA i wsp. Nocturnal gastro-oesophageal reflux, asthma and symptoms of OSA: a longitudinal, general population study. *Eur Respir J* 2013; 41: 1347-54.
34. Bediwy AS, Elkholy MG, Al-Biltagi M i wsp. Induced Sputum Substance P in Children with Difficult-to-Treat Bronchial Asthma and Gastroesophageal Reflux: Effect of Esomeprazole Therapy. *Int J Pediatr* 2011; (ID 967460): 1-8.
35. Maev IV, Liamina SV, Kalish SV i wsp. [The total content and oligomeric transformations of surfactant protein d in bronchoalveolar lavage fluid in bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: the role in deterioration of the immune response]. *Klin Med (Mosk)* 2013; 91: 33-8.
36. Wilshire CL, Salvador R, Sepesi B i wsp. R7flux-associated oxygen desaturations: usefulness in diagnosing reflux-related respiratory symptoms. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 30-8.
37. Dos Santos LH, Ribeiro IO, Sánchez PG i wsp. Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 119-27.
38. Khorasani EN, Fallahi GH, Mansouri F, Rezaei N. The effect of omeprazole on asthmatic adolescents with gastroesophageal reflux disease. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 517-20.
39. Sharma B, Sharma M, Daga MK i wsp. Effect of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1706-10.
40. Khoshoo V, Haydel R Jr. Effect of antireflux treatment on asthma exacerbations in nonatopic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 331-5.
41. Lee YB, Lim JH, Choi YJ i wsp. [Effects of proton pump inhibitors in asthmatics with gastroesophageal reflux disease]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 178-83.
42. Liu YX, Jiang SP, Tan YF. [The role of medical antireflux in asthmatics with gastroesophageal reflux:a systematic review]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2010; 33: 823-30.
43. Brown SR, Gyawali CP, Melman L i wsp. Clinical outcomes of atypical extra-esophageal reflux symptoms following laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011; 25: 3852-8.
44. Zhang C, Wang ZG, Wu JM i wsp. A preliminary investigation of laparoscopic fundoplication treatment on gastroesophageal reflux disease-related respiratory symptoms. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 406-9.
45. Rothenberg S, Cowles R. The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on patients with severe gastroesophageal reflux disease and steroid-dependent asthma. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1101-4.
46. DiMango E, Holbrook JT, Simpson E i wsp. Effects of Asymptomatic Proximal and Distal Gastroesophageal Reflux on Asthma Severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 809-16.
47. Brett AS. Another Trial of Proton-Pump Inhibitor Therapy for Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 [Journal Watch].
48. Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers i wsp. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 373-81.
49. Blake K, Teague WG. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 24-9.
50. Chan WW, Chiou E, Obstein KL i wsp. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011; 171: 620-9.
51. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers i wsp. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487-99.
52. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1042-8.