

Leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego poprawia kontrolę astmy (za)

Treatment of gastroesophageal reflux improves asthma control (pro)

JOANNA GLÜCK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Streszczenie

W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczącej korzyści, jakie mogą uzyskać chorzy na astmę w wyniku leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego. Choroba ta występuje trzykrotnie częściej u chorych na astmę niż w populacji ogólnej, a częstość występowania schorzenia jest podobna u dzieci i dorosłych. Refluks żołądkowo-przełykowy może pogarszać przebieg astmy przy udziale różnych mechanizmów. Kwaśna treść żołądka często pobudza nerw błędny, a przez to nasila skurcz oskrzeli. Refluks żołądkowo-przełykowy może wywoływać mikroaspirację treści pokarmowej do tchawicy, a także być przyczyną kaszlu nocnego, który należy różnicować z astmą. Zaleca się, aby w przypadku niedostatecznej kontroli astmy z dominującymi objawami nocnymi przeprowadzić diagnostykę w kierunku choroby refluksowej przełyku. W leczeniu refluksu stosuje się inhibitory pompy protonowej osobno lub w połączeniu z lekami poprawiającymi motorykę przewodu pokarmowego oraz leki blokujące receptory H₂. Opracowano również skuteczne chirurgiczne metody leczenia tej choroby. Wykazano, że u chorych na astmę leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego może ułatwiać uzyskanie kontroli choroby. Obserwowano zmniejszenie liczby objawów nocnych, liczby zaostrzeń astmy i poprawę jakości życia chorych. Wyniki badań wskazują więc, że w postępowaniu terapeutycznym u chorych na astmę należy uwzględnić konieczność leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego, szczególnie u osób z umiarkowaną i ciężką postacią tej choroby oraz przy niewystarczającej kontroli jej przebiegu.

Słowa kluczowe: *choroba refluksowa przełyku, inhibitory pompy protonowej, astma oskrzelowa*

Summary

In this article the benefits from the treatment of gastroesophageal reflux introduced for the patients with asthma have been presented. The gastroesophageal reflux disease is three times more frequent in the group of patients with asthma than in general population. The prevalence is similar in children and adults. Gastroesophageal reflux deteriorates asthma controls in different ways. It is thought to affect asthma through the activation of vagal reflexes and/or microaspiration.

Proton pump inhibitors alone or together with prokinetics and H₂-receptor antagonists are used in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Some surgical procedures have also been introduced. It has been shown that proton pump inhibitors resulted in decrease in nocturnal symptoms, asthma exacerbations and improvement of quality of life. The treatment of gastroesophageal reflux seems to be the most profitable in the patients with moderate to severe uncontrolled asthma with gastroesophageal reflux disease symptoms. Thus particularly in this group of patients the treatment of the latter should be taken into consideration.

Keywords: *gastroesophageal reflux, proton pump inhibitor, bronchial asthma*

© *Alergia Astma Immunologia* 2011, 16 (1): 24-26

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 7.02.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Joanna Glück

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

ul. Ceglana 35, 40-925 Katowice, Polska

tel./fax: +48 32 358 14 37

e-mail: joagluck@mp.pl

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) charakteryzuje się występowaniem typowych dolegliwości i/lub uszkodzeniem błony śluzowej przełyku, wynikających z patologicznego zarzucania treści żołądkowej do przełyku wskutek zaburzenia funkcji jego dolnego zwieracza. Objawy tej choroby dzieli się na przełykowe, takie jak zgaga, puste odbijania i cofanie się treści żołądkowej do przełyku oraz pozaprzełykowe, do których zalicza się chrypkę, suchy kaszel lub świszczący oddech, a także ból zamostkowy.

Epidemiologia choroby refluksowej

Choroba refluksowa przełyku występuje u 5-10% populacji ogólnej, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na częstsze występowanie GERD w populacji chorych na astmę niż w populacji ogólnej. Na podstawie systematycznego przeglądu badań dotyczących zależności między GERD a astmą oskrzelową u dzieci wykazano, że GERD występuje u około 22,8% dzieci chorych na astmę, a w grupie kontrolnej u 4,8%. Rozpoznanie GERD

oparto na metodach obiektywnych, takich jak pomiar pH, badanie kontrastowe, impedancja, ezofagogastroduodenoskopia [1]. W grupie dzieci refluks, związany z wpływem treści o kwaśnym pH, występuje równie często jak refluks niekwaśny [2]. Wśród dorosłych chorych na astmę aż 59,2-77% zgłasza zgagę. W systematycznym przeglądzie wykazano, że w grupie chorych na astmę u 50,9% stwierdza się nieprawidłowe pH przełyku, u 37,3% cechy zapalenia przełyku, a u 51,2% przepuklinę rozworu przełykowego [3]. U chorych na astmę trudną rozpoznanie GERD na podstawie 24-godzinnego monitorowania pH w przełyku postawiono aż u 75% osób. U części chorych (9,9%-24%) na astmę trudną do uzyskania kontroli stwierdza się klinicznie niemy, bezobjawowy refluks żołądkowo-przełykowy [4,5]. Interesujące jest, że związek między GERD a astmą po raz pierwszy opisał William Osler już w 1892 roku [6]. Ostatnio podkreśla się konieczność uwzględnienia rozpoznania i leczenia GERD przede wszystkim w przypadkach astmy trudnej i ciężkiej.

Metody leczenia i ich skuteczność

Ze względu na dane epidemiologiczne, wskazujące na częstsze występowanie choroby refluksowej przełyku u chorych na astmę, podejmuje się próby jej leczenia. Zalecenia podjęcia próby leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego u chorych na astmę zawarte są zarówno w wytycznych National Institutes of Health, jak i w wytycznych GINA [7,8]. Leczenie choroby refluksowej przełyku dzieli się na farmakologiczne i nefarmakologiczne. W postępowaniu farmakologicznym stosowane są leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, takie jak inhibitory pompy protonowej lub antagoniści receptorów H₂ oraz leki prokinetyczne. Leczenie nefarmakologiczne polega na postępowaniu profilaktycznym, takim jak spanie w wyższej pozycji, spożywanie ostatniego posiłku kilka godzin przed położeniem się spać, zaprzestanie palenia papierosów, odpowiednia dieta, zmniejszenie masy ciała u osób otyłych, unikanie leków obniżających napięcie dolnego zwieracza przełyku. Gdy leczenie farmakologiczne i postępowanie profilaktyczne nie przynoszą poprawy, próbuje się stosować metody chirurgiczne, np. fundoplikację sposobem Nissena.

W leczeniu GERD u chorych na astmę stosowano zarówno metody farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne. Oceniano skuteczność różnych inhibitorów pompy protonowej: omeprazolu, esomeprazolu, pantoprazolu i lanzoprazolu. W badaniu dorosłych pacjentów na umiarkowaną i ciężką astmą, u których występowały objawy GERD, stosowano omeprazol w dawce 2 x 20 mg na dobę przez 6 tygodni i stwierdzono, porównując z grupą kontrolną, znaczące ustąpienie objawów GERD, zwiększenie średnich wartości FVC, FEV₁ i PEFR ($p < 0,0001$) [9]. W innym projekcie oceniano stosowanie esomeprazolu w dawce 40 mg raz lub dwa razy dziennie u chorych na umiarkowaną lub ciężką astmę i z objawami GERD. Wykazano znamienne zwiększenie wartości FEV₁ po 6 tygodniach stosowania leku w podwójnej dawce oraz poprawę jakości życia w oparciu o kwestionariusz Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Autorzy zwrócili jednak uwagę na niewielkie zwiększenie wartości spirometrycznych

parametrów obturacji (0,07 l), które może nie wpływać istotnie na poprawę kliniczną [10]. W innym prospektywnym badaniu z randomizacją i grupą porównawczą potwierdzono skuteczność lanzoprazolu. W grupie otrzymującej lanzoprazol w dawce 30 mg na dobę obserwowano zwiększenie wartości PEF i wyników testu ACQ, bez wpływu na FEV₁ [11].

Obserwowano korzystny efekt leczenia inhibitorami pompy protonowej w połączeniu z lekiem prokinetycznym. W grupie prawie 200 chorych na astmę stosowano przez 16 tygodni omeprazol (20 mg dwa razy dziennie) i domperidon (10 mg trzy razy dziennie), stwierdzając znamienne zmniejszenie wskaźnika punktowego objawów dziennych astmy, objawów nocnych, objawów refluksu i stosowania leków doraźnych. Wykazano również znamienne zwiększenie porannych i wieczornych wartości PEFR, FEV₁ i FVC w porównaniu z grupą leczoną placebo [12]. Poprawę objawów astmy, ocenianą za pomocą skali punktowej oraz jakości życia w następstwie stosowania pantoprazolu przez 12 tygodni, potwierdzono również w innym badaniu [13]. Nie stwierdzono w nim jednak zmiany parametrów czynności płuc.

Korzyści z leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego wykazano również w niektórych badaniach dotyczących dzieci. W grupie dzieci chorych na astmę bez cech atopii wykazano korzystniejszy wpływ leczenia refluksu za pomocą IPP łącznie z metoklopramidem lub metodą fundoplikacji niż ranitydyną (blokerem receptorów H₂) łącznie z metoklopramidem, wyrażający się rzadszym występowaniem zaostrzeń astmy [14]. W 2009 roku przeprowadzono kolejny systematyczny przegląd badań dotyczących oceny wpływu leczenia inhibitorami pompy protonowej na objawy astmy u dzieci [15]. W badaniach wykazano, że istnieje znamienne powiązanie między GERD a astmą, jednak bez jednoznacznego określenia zależności przyczynowo-skutkowej. Podkreślono, że wiele badań dotyczących dzieci przeprowadzono metodą opisu serii przypadków i brakuje dobrze zaprojektowanych badań z randomizacją [16].

W leczeniu operacyjnym choroby refluksowej przełyku stosuje się fundoplikację sposobem Nissena. Po dwóch latach obserwacji chorych na astmę i GERD, leczonych fundoplikacją Nissena, poprawa w zakresie liczby świstów, epizodów duszności i kaszlu w godzinach nocnych utrzymywała się u prawie 75% leczonych. U 43% poprawił się wskaźnik punktowej oceny astmy [17]. Są również pojedyncze opisy przypadków chorych, u których uzyskano poprawę kontrolę astmy po leczeniu operacyjnym [18].

Podsumowując, obserwuje się współwystępowanie choroby refluksowej przełyku u chorych na astmę. Wykazano korzystny wpływ leczenia refluksu, wyrażający się głównie zmniejszeniem nasilenia objawów, poprawą jakości życia i wyników punktowej oceny nasilenia astmy. Nie zawsze obserwowano poprawę parametrów spirometrycznych. W postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym należy uwzględnić możliwość współwystępowania choroby refluksowej przełyku u chorych na astmę, szczególnie w przypadkach o ciężkim przebiegu i trudnej do uzyskania kontroli choroby.

Piśmiennictwo

1. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 125: 925-930.
2. Condino A. Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring. *J Pediatr* 2006; 149: 216-219.
3. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56: 1654-1664.
4. Harding SM. Nocturnal asthma: role of nocturnal gastroesophageal reflux. *Chronobiology Int* 1999; 16: 641-662.
5. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127: 1227-1231.
6. Osler WB. *Bronchial asthma. (w) The principles and practice of medicine.* New York, NY: Appleton, 1892; 497-501.
7. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (supl. 5): S94-138.
8. Global Strategy for Asthma Treatment and Prevention. www.gi-nasthma.org
9. Khosarani EN, Fallahi GH, Mansouri F, Rezaei N. The effect of omeprazole on asthmatic adolescents with gastroesophageal reflux disease. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29: 517-520.
10. 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: 1042-1048.
11. Shimizu Y, Dobashi K, Kobayashi S i wsp. A proton pump inhibitor, lansoprazol, ameliorates asthma symptoms in asthmatic patients with gastroesophageal reflux disease. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 181-189.
12. Sharma B, Sharma M, Daga M, Sachdev G, Bondi E. Effect of omeprazol and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol* 2007; 21: 1706-1710.
13. Dos Santos LH, Ribeiro IO, Sanchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PF. 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: 119-127.
14. Khoshoo V, Haydel R. Effect of antireflux treatment on asthma exacerbations in nonatopic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 331-335.
15. Sopo M, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 1-5.
16. Gujmaraes EV, Marquet C, Camargos PA. Treatment of gastroesophageal reflux. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82 (5 supl): S133-145.
17. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Greenlee H i wsp. Asthmatic with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 987-999.
18. Rothenberg SS, Bratton D. The effects of laparoscopic Nissen fundoplication to enhance pulmonary function in the treatment of patient with severe asthma and gastroesophageal reflux disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1069-1070.