

Iwona Patyk¹, Andrzej Chciałowski²

Received: 07.09.2009

Accepted: 15.09.2009

Published: 30.09.2009

Choroba refluksowa przełyku a astma oskrzelowa

Gastro-oesophageal reflux disease and bronchial asthma

¹ Oddział Pneumonologiczny, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny w Bydgoszczy² Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Correspondence to: Iwona Patyk, ul. Powstańców Warszawy 5, 85-915 Bydgoszcz, e-mail: iwonapatyk@yahoo.fr

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Astma oskrzelowa i choroba refluksowa przełyku są często współwystępującymi jednostkami chorobowymi. Uważa się, że refluks stanowi potencjalny czynnik wywołujący lub zaostrzający astmę. Hipoteza ta opiera się zarówno na przesłankach patofizjologicznych, jak i badaniach klinicznych. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że zakwaszanie dolnej części przełyku powoduje wzmożoną reaktywność oskrzeli. Powstało kilka teorii wyjaśniających to zjawisko, do najistotniejszych należą teoria nerwowa, zapalna i mikroaspiracji. Wykazano również, że nieswoiste testy nadreaktywności oskrzeli mogą indukować epizody refluksu, co przemawia za udziałem samej astmy w promowaniu GERD. Do osłabienia mechanizmów antyrefluksowych prowadzą związane z zaostrzeniami astmy wzrost ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej oraz „pułapka powietrzna”, a także niektóre doustne leki rozszerzające oskrzela, zwłaszcza teofilina. Obie choroby mogą oddziaływać na siebie na zasadzie błędnego koła, co pociąga za sobą implikacje terapeutyczne. Nie ma jednak jednoznacznych danych z badań randomizowanych o skuteczności antyrefluksowej terapii farmakologicznej i chirurgicznej. Najnowsze dane z piśmiennictwa nie potwierdzają pozytywnych rezultatów takiej terapii w grupie astmy trudnej, w której dotąd rekomendowano wdrożenie leczenia dużymi dawkami IPP. Nadal brak jest przekonujących danych dotyczących roli niekwaśnego i/lub żółciowego refluksu w astmie. Konieczne jest udoskonalenie i standaryzacja metod diagnostycznych oraz protokołów terapeutycznych pozwalających wyodrębnić grupę pacjentów, u których terapia antyrefluksowa przyniesie najlepsze efekty dla kontroli astmy.

Słowa kluczowe: refluks żołądkowo-przełykowy, objawy pozaprzelykowe, astma, nadreaktywność oskrzeli, terapia antyrefluksowa

Summary

Bronchial asthma and gastro-oesophageal reflux disease are often coexisting disease entities. Reflux is thought to be a potential factor stimulating or aggravating asthma. This hypothesis is based on both pathophysiological premises and clinical examinations. In an experimental study, it was indicated that the acidification of the lower part of the oesophagus causes an increase in bronchial reactivity. Several mechanisms are suggested to explain this phenomenon, of which the most essential are the nervous, inflammatory and microaspiration theories. It was also indicated that unspecific tests for bronchial hyperreactivity could induce reflux episodes, which argues for the role of asthma itself in inducing GERD. Weakening of anti-reflux mechanisms is brought about by an increase in negative pressure in the chest and the “air trap”, related to exacerbations of asthma, and also by some oral bronchodilating drugs, especially theophylline. Both diseases can interact with each other on the basis of a vicious circle, which result in therapeutic implications. However, there is no explicit data from randomised studies concerning the effectiveness of pharmacological and surgical anti-reflux treatment. The latest data from the literature does not prove the positive results of such a therapy in the group of difficult asthma, in which implementation of treatment with large doses of IPP has been recommended so far. There is still no convincing data concerning the role of non-acid and/or biliary reflux in asthma. It is necessary to improve and standardise diagnostic methods and therapeutic protocols allowing us to single out a group of patients in whom the anti-reflux therapy will bring the best effects for the control of asthma.

Key words: gastro-oesophageal reflux, extra-oesophageal manifestation, asthma, bronchial hyperreactivity, anti-reflux therapy

Astma oskrzelowa oraz choroba refluksowa przełyku (*gastro-oesophageal reflux disease*, GERD) są powszechnie występującymi schorzeniami – chorobowość na świecie szacuje się odpowiednio na 1-18%⁽¹⁾ i 10-19% ogólnej populacji^(2,3).

Związek pomiędzy tymi chorobami, po raz pierwszy opisany przez Oslera w 1912 roku⁽⁴⁾, od kilkudziesięciu lat pozostaje przedmiotem zainteresowania i badań zarówno pneumonologów, jak i gastroenterologów, a współwystępowanie obu schorzeń stwierdzane jest u około 45-89% chorych^(5,6). Uwzględniając wyniki przeglądu systematycznego Havemanna, średnia częstość występowania objawów GERD wynosi 59,2% u chorych na astmę oskrzelową i 38,1% u osób w grupie kontrolnej. Nieprawidłowe wyniki 24-godzinnej pH-metrii, obecność przepukliny rozworu przełykowego przepony oraz endoskopowy obraz GERD stwierdza się odpowiednio u 50,9, 51,2 i 37,3% osób w tej grupie pacjentów⁽⁷⁾. U ponad 50% chorych na astmę może występować tak zwany „niemy refluks” – bez typowych objawów zgagi, odbijania i dysfagii⁽⁸⁾. Podkreśla się również zależność między częstością GERD a nasileniem astmy; GERD odnotowuje się częściej u chorych na ciężką postać astmy oskrzelowej⁽⁹⁾. Podobnie ciężkość objawów choroby refluksowej przełyku oceniana na podstawie częstości występowania objawów lub obecności nadżerkowego zapalenia przełyku stwierdzanego endoskopowo jest znamienne wyższa u chorych na astmę^(10,11).

PATOFIZJOLOGICZNE MECHANIZMY ZWIĄZKU CHOROBY REFLUKSOWEJ PRZEŁYKU I ASTMY OSKRZELOWEJ

W skurczu oskrzeli wywoływanym lub nasilanym przez GERD odgrywają rolę dwa główne mechanizmy: odruchowy wagowagalny oraz bezpośredni – mikroaspiracji kwaśniej treści pokarmowej. Od niedawna podnosi się znaczenie trzeciego mechanizmu – zapalnego.

W odruchu wagowagalnym dochodzi do wyzwiania wzmożonych odruchów z nerwów błędnych poprzez podrażnienie receptorów wewnątrzprzełykowych wywołane zmianą wewnątrzprzełykowego pH lub ciśnienia. Mansfield i wsp.⁽¹²⁾ wykazali wzrost oporów oddechowych o około 10% u chorych na astmę po kwaśnej stymulacji przełyku. Kolejni badacze potwierdzili obecność skurczu oskrzeli dodatnim testem Bernsteina, wykazując znaczące zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego (PEF)⁽¹³⁾, pojemności życiowej płuc (VC)⁽¹⁴⁾ lub saturacji⁽¹⁵⁾. Ponadto ujawniono, iż zablokowanie czynności nerwu błędnego przez podanie atropiny⁽¹⁶⁾ lub ipratropium⁽¹⁷⁾ znosi lub zapobiega wystąpieniu skurczu oskrzeli zarówno u chorych na astmę, jak i u ludzi zdrowych.

Druga teoria – mikroaspiracji – przypisuje występowanie skurczu oskrzeli zaaspirowaniu kwaśnej treści żołądkowej do tchawicy i drzewa oskrzelowego. Teoria

ta opiera się na obserwacji, że refluks występuje najczęściej u chorych mających objawy nocne astmy⁽¹⁸⁾. Z tego powodu wysunięto hipotezę, iż pozycja horyzontalna przyjmowana w trakcie snu zwiększa częstość aspiracji kwaśniej treści do dróg oddechowych. Wśród wielu czynników zwiększających ryzyko aspiracji w GERD wymienia się najczęściej zaburzenia motoryki przełyku prowadzące do niesprawnego klirensu przełykowego⁽¹⁹⁾. Skutkiem mikroaspiracji może być obecność dużej liczby makrofagów obciążonych tłuszczem. Próbowano wykorzystać ten fakt w diagnostyce „niemej aspiracji” treści żołądkowej do układu oddechowego, oznaczając liczbę tych makrofagów w odkrztuszanej płwocinie, jednak okazało się, że tzw. indeks lipemiczny ma bardzo niską swoistość dla refluksu żołądkowo-przełykowego⁽²⁰⁾.

Inny postulowany stosunkowo niedawno mechanizm tłumaczy teoria zapalna. W trakcie zapalenia błony śluzowej przełyku dochodzi do nieswoistego uwalniania mediatorów reakcji zapalnej, m.in. substancji P, które przyczyniają się do nadreaktywności oskrzeli⁽²¹⁻²³⁾. Wu i wsp. wykazali znaczący wzrost reaktywności oskrzeli w teście prowokacyjnym z metacholiną lub histaminą po stymulacji przełyku roztworem kwasu solnego, przy czym wielkości ocenianych parametrów czynnościowych płuc (FEV₁, VC, R_{aw} – opór dróg oddechowych) nie uległy istotnej zmianie⁽²⁴⁾. Donoszono także o występowaniu zależności pomiędzy nadreaktywnością a liczbą epizodów refluksu stwierdzonego w pH-metrii⁽²⁵⁾.

Sama astma może być czynnikiem promującym występowanie choroby refluksowej. Wzrost ujemnego ciśnienia wdechowego w klatce piersiowej towarzyszący zaostrzeniom objawów astmy oskrzelowej sprzyja powstawaniu refluksu^(26,27). Hiperinflacja i pułapka powietrzna mogą osłabiać naturalną barierę antyrefluksową przepony.

Odwracając dotychczasowy związek przyczynowo-skutkowy – prowokacja metacholiną lub histaminą drzewa oskrzelowego prowadzi do zwiększonej liczby epizodów refluksu^(28,29). Także leki rozszerzające oskrzela mogą stanowić czynnik ryzyka wystąpienia choroby refluksowej poprzez nasilenie wydzielania kwasu solnego oraz zmniejszanie napięcia dolnego zwieracza przełyku, co zostało udowodnione przede wszystkim w odniesieniu do teofiliny⁽³⁰⁾ – rola β₂-mimetyków jest przy tym co najmniej wątpliwa⁽³¹⁾.

Podsumowując, związki patofizjologiczne pomiędzy astmą a chorobą refluksową przełyku okazują się o wiele bardziej złożone, niż początkowo zakładano. Mechanizmy wzajemnych zależności obu chorób wykazywane głównie w badaniach eksperymentalnych są wieloczynnikowe i często nakładają się na siebie. Z tego względu za bardzo istotne należy uznać praktyczne implikacje faktu, że choroba refluksowa zaostrza objawy astmy, a astma sprzyja wystąpieniu refluksu, co często prowadzi do błędnego koła, mającego znaczenie zwłaszcza w astmie ciężkiej.

MOŻLIWOŚCI DIAGNOSTYCZNE WYKAZANIA ZWIĄZKU PRZYCZYNOWO- -SKUTKOWEGO POMIĘDZY CHOROBA REFLUKSOWĄ PRZĘŁYKU A ASTMĄ OSKRZELOWĄ

Podjęcie podejrzenia współwystępowania choroby refluksowej u pacjenta ze zdiagnozowaną astmą zostaje potwierdzone w 80% przypadków w wywiadzie ukierunkowanym na występowanie typowych objawów: zgagi, odbijania, uczucia cofania się treści pokarmowej do przełyku, palenia za mostkiem. Najczęściej przyjmuje się za konieczne występowanie zgagi od co najmniej 3 miesięcy, z czego w trakcie ostatniego miesiąca – przynajmniej 2 epizodów w tygodniu. Pomocne w tej ocenie mogą być specjalne ukierunkowane na objawy GERD kwestionariusze⁽³²⁾. U około 25% chorych na astmę GERD nie powoduje powyżej wymienionych charakterystycznych objawów⁽³³⁾. U części chorych występują jedynie objawy pozaprzęłkowe: krtaniowe, gardłowe, nosowe, zatokowe, uszne czy zębowe oraz najczęściej zgłaszany i badany objaw – przewlekły kaszel. Wnikliwie zebrany wywiad uwzględniający występowanie nocnych objawów astmy oraz ich nasilenie, zwłaszcza kaszlu, po tłustych lub obfitych posiłkach lub tych, które zmniejszają napięcie dolnego zwieracza przełyku (*lower oesophageal sphincter pressure*, LOSP), m.in. po kawie, czekoladzie, alkoholu, jest najprostszym narzędziem pomocnym w ustaleniu związku pomiędzy GERD i astmą^(34,35). Podobne znaczenie może mieć wykazanie nasilenia zgagi i odbijań w zaostrzeniach astmy lub po leczeniu teofiliną czy doustnymi GKS.

Kolejną metodą diagnostyczną jest zastosowanie leczenia „empirycznego” dużymi dawkami IPP z jednoczesną oceną objawów refluksu żołądkowo-przełykowego oraz astmy⁽³⁶⁾.

Badanie endoskopowe zaleca się w przypadku podejrzenia powikłań GERD, w obecności objawów alarmujących oraz w przypadku nieskuteczności leczenia testowego. Ujawnia ono linijne nadżerki w dolnej części przełyku, jednak nasilenie i częstość objawów refluksu nie świadczą ani o obecności, ani tym bardziej o nasileniu stopnia uszkodzenia błony śluzowej przełyku u chorych z chorobą refluksową, a wyraźne zmiany endoskopowe stwierdza się rzadziej niż u połowy chorych z klinicznymi objawami choroby⁽³⁷⁾.

Badanie radiologiczne pozwala wykryć obecność przepukliny rozworu przełykowego przepony jako czynnika usposabiającego do zarzucania żołądkowo-przełykowego oraz ewentualnie uwidocznić inne organiczne przyczyny zaburzeń połykania. Z kolei badanie scyntygraficzne w sposób bardziej fizjologiczny niż obciążenie papką barytową umożliwia zarówno ocenę epizodów zarzucania do przełyku treści żołądkowej znakowanej radioaktywnym technetem, jak i przesłedzenie ewentualnej jej aspiracji do dróg oddechowych oraz stwierdzenie prawidłowego lub zaburzonego opróżniania żołądka.

Dwudziestoczerogodzinna pH-metria, uważana do niedawna za złoty standard w diagnostyce GERD, wykazuje około 89% dodatnią wartość predykcyjną przy blisko 100% negatywnej⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Wdrożenie 24-godzinnej pH-metrii znacznie zmniejszyło wskazania do wykonania badań radiologicznych czy manometrycznych. W gastroenterologicznej analizie wyniku 24-godzinnej pH-metrii bierze się pod uwagę liczbę epizodów refluksu, podczas których pH spada poniżej 4, czas ich trwania (powyżej 4 min) oraz czas trwania najdłuższego epizodu w pozycji pionowej i poziomej. Jednak, jak wykazały dalsze badania, dobową pH-metrię ujawnia ekspozycję przełyku na kwas żołądkowy jedynie u około 2/3 chorych z NERD (*non-erosive reflux disease*)⁽⁴¹⁾.

Nowa metoda diagnostyczna oparta na pomiarze impedancji przełyku skojarzonej z pH-metrią – MII-pH (*multichannel intraluminal impedance*) wykazała niedoskonałości diagnostyki, rozpoznawania i leczenia choroby refluksowej. Metoda ta, oprócz zmian pH, pozwala wykrywać fizyczną obecność treści zarzucanej i dowodzi, że brak odpowiedzi na leczenie IPP oraz nieobecność kwaśnej treści w przełyku nie wyklucza choroby refluksowej. Przyczyną utrzymywania się dolegliwości w takim przypadku często okazuje się refluks niekwaśny⁽⁴²⁾, którego nie rozpoznaje klasyczna pH-metria.

WPLYW FARMAKOLOGICZNEGO LECZENIA CHOROBY REFLUKSOWEJ NA PRZEBIEG ASTMY

W wielu badaniach klinicznych oceniano wpływ terapii antyrefluksowej na kontrolę astmy. Inhibitory pompy protonowej (IPP) są do chwili obecnej najbardziej dostępnymi i najskuteczniejszymi lekami hamującymi wydzielanie kwasu żołądkowego, zmniejszającymi kwaśny refluks u ponad 80% chorych i doprowadzającymi u ponad 85% chorych do wyleczenia zapalenia przełyku⁽⁴³⁾. Z pierwszych badań wynikało, iż leczenie antyrefluksowe przyczyniało się do łagodzenia objawów astmy u około 70% chorych, jednak późniejsze badania kontrolowane dostarczyły sprzecznych wyników⁽⁴⁴⁾. W części z nich obserwowano poprawę przebiegu astmy ocenianą testem nadreaktywności oskrzeli lub pomiarem wskaźników przepływu oskrzelowego po leczeniu różnymi dawkami – 20 lub 40 mg/dobę omeprazolu^(45,46), 40 mg/dobę pantoprazolu⁽⁴⁷⁾ lub 40 mg/dobę esomeprazolu⁽⁴⁸⁾.

W 2003 roku Gibson i wsp.⁽⁴⁹⁾, wykorzystując dane bazy Cochrane, dokonali analizy 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, nie stwierdzając jednoznacznie znamiennej poprawy całości przebiegu astmy po leczeniu IPP. Jednocześnie podkreślono błędy konstrukcyjne i metodologiczne analizowanych opracowań, utrudniających wysunięcie ostatecznych wniosków. W dalszych analizach starano się wyodrębnić podgrupy chorych mogących odnieść największe korzyści z leczenia IPP. Ostatnio opublikowane dane koncentrują się na

badaniach pacjentów z GERD i astmą trudną. Littner i wsp.⁽⁵⁰⁾ zarejestrowali zmniejszenie liczby zaostżeń objawów i poprawę jakości życia w grupie chorych na umiarkowaną i ciężką astmę, mimo braku wpływu leczenia badanym lanzoprazolem w dawce 30 mg przyjmowanym 2 razy na dobę zarówno na objawy, jak i parametry czynnościowe płuc u tych chorych. Kiljander i wsp.⁽⁵¹⁾ wykazali korzystny wpływ 80 mg esomeprazolu stosowanego 2 razy na dobę w podgrupie chorych z obecnością nocnych objawów astmy przyjmujących LABA. W pracy Leggett i wsp. występowanie refluksu w grupie astmy trudnej i skutki jego leczenia nie wydają się mieć wpływu i istotnego związku z kontrolą astmy w tej grupie chorych⁽⁵²⁾. W najświeższym doniesieniu Mastronarde nie wykazał poprawy po leczeniu IPP w grupie chorych ze źle kontrolowaną astmą i z bezobjawowym refluksiem, wnioskując, iż „niemy” GERD nie jest czynnikiem samym w sobie pogarszającym przebieg astmy⁽⁵³⁾. Dlatego też wpływ leczenia IPP na przebieg astmy oskrzelowej obserwuje się zwykle po przedłużonej do kilku miesięcy terapii z zastosowaniem zwiększonych dawek tych leków⁽⁵⁴⁾.

WPLYW CHIRURGICZNEGO LECZENIA CHOROBY REFLUKSOWEJ NA PRZEBIEG ASTMY

Za najbardziej popularną i najlepiej udokumentowaną procedurę chirurgiczną leczenia GERD uchodzi laparoskopowa fundoplikacja metodą Nissena, która obecnie jest metodą z wyboru. Polega na otoczeniu dolnej części przełyku, w której znajduje się dolny jego zwieracz, fałdem utworzonym ze ściany dna żołądka. Zapobiega to nawracaniu przepukliny rozworu przełykowego przepony oraz cofaniu się treści żołądkowej do przełyku. Od kilku lat intensywnie rozwijane są różne warianty endoskopowych zabiegów antyrefluksowych, takich jak zabieg Stretta i pełnościenne szycie endoskopowe zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA). Trwające obecnie badania dotyczą określenia ich przydatności klinicznej. Niewiele jest kontrolowanych prac oceniających wpływ leczenia chirurgicznego na przebieg astmy oskrzelowej. W badaniach niekontrolowanych wykazano poprawę przebiegu astmy po leczeniu chirurgicznym, ocenianą na podstawie objawów i zmniejszonego zużycia leków u około 80-90% chorych oraz parametrów spirometrycznych u około 25% chorych. Badania te porównywały efekty fundoplikacji z leczeniem antagonistami receptora H₂. I tak Sontag i wsp. wykazali poprawę u 75% chorych w grupie poddanej leczeniu chirurgicznemu w porównaniu z 9,1% chorych leczonych ranitydyną oraz 4,2% w grupie placebo⁽⁵⁵⁾. Tak duża przewaga leczenia chirurgicznego wiązała się zapewne z brakiem optymalnego efektu terapeutycznego przy zastosowaniu H₂-blokerów – leków o udowodnionym słabszym działaniu antysekrecyjnym w porównaniu z IPP⁽⁵⁶⁾.

W chwili obecnej nadal nie ma przekonywających danych dotyczących roli niekwaśnego i/lub żółciowego refluksu w astmie, którego leczenie chirurgiczne wydaje się teoretycznie bardziej uzasadnione.

PODSUMOWANIE

Patofizjologiczne związki pomiędzy chorobą refluksową przełyku i astmą oskrzelową są wieloczynnikowe i nadal nie zostały w pełni udowodnione. Oba schorzenia wykazują wysoką częstotliwość występowania w ogólnej populacji, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Ich jednoczesne pojawienie się może być wynikiem nie tylko współwystępowania, ale także wzajemnego oddziaływania przyczynowo-skutkowego, co prowadzi w konsekwencji do błędnego koła.

Refluks żołądkowo-przełykowy może być ważnym czynnikiem spustowym u niektórych chorych na astmę, choć trudno jest na podstawie dotychczasowej wiedzy jednoznacznie wyodrębnić podgrupę dobrze odpowiadającą na leczenie antyrefluksowe.

U wielu chorych na astmę występuje refluks żołądkowo-przełykowy, ale nie powoduje on jej pogorszenia. Czynniki, które pozwalają (pomagają) przewidzieć korzystną odpowiedź po wdrożeniu leczenia antyrefluksowego, to:

- wsteczny odpływ pokarmu z żołądka;
- astma nocna;
- astma niealergiczna;
- astma trudna;
- wysoki indeks masy ciała.

Niestety, przydatność tych czynników w odniesieniu do rokowania nie była oceniana w dużych grupach chorych. Tak więc to lekarz leczący musi określić sam, czy refluks jest rzeczywiście czynnikiem spustowym u danego chorego. Według Harding pomocne może być w tym trzymiesięczne stosowanie inhibitorów pompy protonowej. W każdym przypadku astmy trudnej z przewagą objawów nocnych należy wykonać 24-godzinny pH-metrię w celu wykrycia „niemego” klinicznie refluksu żołądkowo-przełykowego. Chorych na astmę z typowymi objawami choroby refluksowej i/lub nieprawidłowym wynikiem pH-metrii należy zakwalifikować do trzymiesięcznej terapii wysokimi dawkami IPP podawanymi 2 razy na dobę. Skuteczność leczenia powinna być oceniana na podstawie złagodzenia dolegliwości subiektywnych oraz poprawy czynności płuc (spirometria, PEF). U chorych nieodpowiadających na zastosowane leczenie wskazane jest monitorowanie leczenia pH-metrią lub lepiej monitorowaniem pH i impedancji. Jak dotąd nie wykazano przewagi żadnego z dostępnych preparatów IPP w łagodzeniu objawów astmy w GERD. Możliwość kwalifikacji do leczenia operacyjnego można rozważyć w przypadku konieczności leczenia dłuższego niż 6 miesięcy lub nawrotów dolegliwości po odstawieniu leczenia farmakologicznego, zwłaszcza u osób młodych⁽⁵⁷⁾. Nadal niewiele jest randomizowanych, kontrolowanych

placebo, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych oceniających efekt terapeutyczny metod farmakologicznych i chirurgicznych GERD u chorych na astmę oskrzelową. Niedoskonałości diagnostyczne mogą być przyczyną zarówno niedoszacowania (nieuwzględnianie refluku niekwaśnego), jak i przeszacowania (brak standaryzacji metody pomiaru impedancji skojarzonej z pH). Biorąc pod uwagę niewielką ilość kontrolowanych badań oceniających przydatność leczenia chirurgicznego, należy być bardzo ostrożnym w kwalifikowaniu pacjentów do tego typu leczenia.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2008. Chapter 1. Definition and overview: 1-9. Adres: www.ginasthma.org.
- Locke G.R. 3rd, Talley N.J., Fett S.L. i wsp.: Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
- Isolaure J., Laippala P.: Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. *Ann. Med.* 1995; 27: 67-70.
- Osler W.B.: *The Principles and Practice of Medicine*. Wyd. 8, D. Appleton, New York 1912: 628-631.
- Davis M.V.: Relationship between pulmonary disease, hiatal hernia, and gastroesophageal reflux. *N. Y. State J. Med.* 1972; 72: 935-938.
- Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S. i wsp.: Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99: 613-620.
- Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B.: The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56: 1654-1664.
- Harding S.M., Guzzo M.R., Richter J.E.: The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 34-39.
- Gatto G., Peri V., Cuttitta G. i wsp.: Gastroesophageal reflux symptoms are more frequent in patients with severe asthma. *Gastroenterol. Int.* 2000; 13: 139-142.
- Rey E., Elola-Olaso C.M., Rodríguez-Artalejo F. i wsp.: Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 969-975.
- Jaspersen D., Kulig M., Labenz J. i wsp.: Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 1515-1520.
- Mansfield L.E., Hameister H.H., Spaulding H.S. i wsp.: The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann. Allergy* 1981; 47: 431-434.
- Schan C.A., Harding S.M., Haile J.M. i wsp.: Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 1994; 106: 731-737.
- Kjellén G.: Esophageal dysfunction and bronchial asthma. *Prog. Pediatr. Surg.* 1985; 18: 62-67.
- Wright R.A., Miller S.A., Corsello B.F.: Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990; 99: 71-73.
- Harding S.M., Guzzo M.R., Maples R.V. i wsp.: Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: vagolytic doses of atropine diminish airway responses to esophageal acid infusion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: A589.
- Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.: Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992; 102: 1668-1671.
- Pisegna J.R.: GERD and its complications. The pathogenic relationship between symptoms and disease progression. *Postgrad. Med.* 2001; Spec No: 19-23.
- Fouad Y.M., Katz P.O., Hatlebakk J.G., Castell D.O.: Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1464-1467.
- Vandenplas Y., Hassall E.: Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35: 119-136.
- Herve P., Denjean A., Jian R. i wsp.: Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 986-989.
- Hamamoto J., Kohrogi H., Kawano O. i wsp.: Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. *J. Appl. Physiol.* 1997; 82: 738-745.
- Kohrogi H., Hamamoto J., Kawano O. i wsp.: The role of substance P release in the lung with esophageal acid. *Am. J. Med.* 2001; 111 suppl. 8A: 25S-30S.
- Wu D.N., Tanifuji Y., Kobayashi H. i wsp.: Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2000; 118: 1553-1556.
- Singh V., Aggarwal V., Bansal S. i wsp.: Effect of intraesophageal acid instillation on airway reactivity in patients with asthma. *J. Assoc. Physicians India* 2000; 48: 601-602.
- Boyle J.T., Tuchman D.N., Altschuler S.M. i wsp.: Mechanisms for the association of gastroesophageal reflux and bronchospasm. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: S16-S20.
- Mokhlesi B., Morris A.L., Huang C.F. i wsp.: Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001; 119: 1043-1048.
- Ekström T.K., Tibbling L.L.: Can mild bronchospasm reduce gastroesophageal reflux? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 52-55.
- Moote D.W., Lloyd D.A., McCourtie D.R., Wells G.A.: Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 619-623.
- Ekström T., Tibbling L.: Influence of theophylline on gastro-oesophageal reflux and asthma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 35: 353-356.
- Crowell M.D., Zayat E.N., Lacy B.E. i wsp.: The effects of an inhaled β_2 -adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest* 2001; 120: 1184-1189.
- Dent J.: Role and development of reflux disease symptom questionnaires. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13 (supl. 3): 23-25.
- Irwin R.S., Curley F.J., French C.L.: Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662-1669.
- Pehl C., Waizenhoefer A., Wendl B. i wsp.: Effect of low and high fat meals on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1192-1196.

35. Castell D.O.: Physiology and pathophysiology of the lower esophageal sphincter. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1975; 84: 569-575.
36. Gräter H.: Gastroesophageal reflux disease – extra-esophageal manifestations. *Praxis (Bern 1994)* 1998; 87: 1208-1212.
37. Dent J., Brun J., Fendrick A.M. i wsp.: Genval Workshop Group: An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 suppl. 2: S1-S16.
38. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L.: Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 640-647.
39. McGarvey L.P.A., Heaney L.G., Lawson J.T. i wsp.: Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53: 738-743.
40. Ahmed T., Vaezi M.F.: The role of pH monitoring in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2005; 15: 319-331.
41. Kahrilas P.J.: The changed role for esophageal pH monitoring. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13 (supl. 3): 29-30.
42. Orr W.C., Craddock A., Goodrich S.: Acidic and non-acidic reflux during sleep under conditions of powerful acid suppression. *Chest* 2007; 131: 460-465.
43. Maton P.N.: Omeprazole. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 965-975.
44. Field S.K., Sutherland L.R.: Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998; 114: 275-283.
45. Jiang S.P., Liang R.Y., Zeng Z.Y. i wsp.: Effects of antireflux treatment on bronchial hyper-responsiveness and lung function in asthmatic patients with gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9: 1123-1125.
46. Kiljander T.O., Salomaa E.R., Hietanen E.K., Terho E.O.: Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999; 116: 1257-1264.
47. dos Santos L.H., Ribeiro I.O., Sánchez P.G. 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: 119-127.
48. Böcskei C., Viczián M., Böcskei R., Horváth I.: The influence of gastroesophageal reflux disease and its treatment on asthmatic cough. *Lung* 2005; 183: 53-62.
49. Gibson P.G., Henry R.L., Coughlan J.L.: Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (2): CD001496.
50. Littner M.R., Leung F.W., Ballard E.D. 2nd i wsp.: Lansoprazole Asthma Study Group: Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005; 128: 1128-1135.
51. Kiljander T.O., Harding S.M., Field S.K. i wsp.: Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1091-1097.
52. Leggett J.J., Johnston B.T., Mills M. i wsp.: Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127: 1227-1231.
53. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers; Mastrorade J.G., Anthonisen N.R., Castro M. i wsp.: Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1487-1499.
54. Gold B.D.: Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J. Pediatr.* 2005; 146 (supl.): S13-S20.
55. Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S. i wsp.: Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 987-999.
56. Shimizu Y., Dobashi K., Kobayashi S. i wsp.: A proton pump inhibitor, lansoprazole, ameliorates asthma symptoms in asthmatic patients with gastroesophageal reflux disease. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006; 209: 181-189.
57. Galmiche J.P., Zerbib F., Bruley des Varannes S.: Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 449-464.