

# GERD jako przyczyna astmy i kaszlu u dzieci – epidemiologia, patomechanizm, leczenie – aktualne dane

GERD as a cause of asthma and cough in children  
– epidemiology, patomechanism, treatment – current data

OLA SOBIESKA-POSZWA, ANETA KROGULSKA

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

## Streszczenie

Choroba refluksowa przełyku (gastroesophageal reflux disease, GERD), jedna z najczęstszych patologii przewodu pokarmowego u dzieci, to stan, w którym patologiczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku indukuje wystąpienie dolegliwości i /lub powikłań. Zachorowalność na GERD w populacji dziecięcej wciąż wzrasta. Wielokrotnie wykazano wpływ GERD na przebieg kliniczny astmy i pogorszenie jej kontroli. W pracy przedstawiono najnowsze dane na temat związku GERD z astmą i przewlekłym kaszlem, dotyczące epidemiologii, patogenezy, wskazań do leczenia farmakologicznego i chirurgicznego GERD u dzieci z astmą.

Badania nad leczeniem antyrefluksowym i jego wpływem na przebieg astmy oraz poprawę jakości życia chorych na astmę wciąż trwają. Efekty terapii lekami antyrefluksowymi GERD u pacjentów z astmą nadal budzą liczne kontrowersje.

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

## Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD), is one of the most common gastrointestinal pathologies in children, it is a condition in which pathological regurgitation of gastric contents into the esophagus causes symptoms or complications. The morbidity of GERD in pediatric population is still increasing. Many studies confirm that there is a relationship between poorly controlled asthma and the comorbidity of GERD, and there are reports confirming the effect of GERD on asthma exacerbations.

This publication is described the latest data about the relationship of GERD with asthma and chronic cough, regarding epidemiology, pathogenesis of GERD-induced asthma, indications and efficacy of GERD pharmacological and surgical treatment in children with asthma.

Researches are still ongoing on anti-reflux treatment and its effects on asthma and the improvement of asthmatics patients' quality of life. However, the effects of anti-reflux therapy in asthmatic patients are still very controversial.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, asthma, proton pump inhibitors, cough, children

© Alergia Astma Immunologia 2020, 25 (2): 82-89

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. Ola Sobieska-Poszwa

Klinika Pediatrii Alergologii i Gastroenterologii

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9

85-094 Bydgoszcz

tel. 52/ 585 48 50

fax. 52/ 585 40 86

o.sobieska@gmail.com

## Wykaz skrótów:

**GER-** refluks żołądkowo-przełykowy

**GERD** – choroba refluksowa przełyku

**nGERD** – nocny refluks żołądkowo-przełykowy

**wGKS** – wziewne glikokortykosteroidy

**IPP** – inhibitory pompy protonowej

**H2R2** – antagoniści receptora histaminowego H2

## WSTĘP

Od wielu lat prowadzone są badania nad związkiem między chorobą refluksową przełyku (gastroesophageal reflux disease, GERD) a astmą. Zależność ta znana jest od dawna. Już w XII wieku Moses Maimonides pisał, iż pozycja leżąca jest niebezpieczna w czasie duszności; z kolei Nicholas Rosen von Rosenstein w XVIII wieku użył po raz

pierwszy określenia „stomachic cough”. William Heberden w 1802r. zauważył, że „U wielu osób, po posiłku oddech staje się szybki i trudniejszy”. W 1892r. Sir William Osler pisał, że „osoby cierpiące na astmę nie powinny jeść obfitych wieczornych posiłków, aby uniknąć świszczącego oddechu w nocy”, a dwadzieścia lat później, jako pierwszy, opisał związek pomiędzy GERD a astmą. Kennedy

w 1962r. stwierdził możliwość wpływu niemeo refluksu na dolegliwości ze strony układu oddechowego. Na odwrotną zależność, tzn. wpływ obturacji na powstawanie GERD, po raz pierwszy zwrócił uwagę Barr w 1970r. [1,2].

Wiadomo, że astma może prowadzić do wystąpienia GERD lub jego nasilenia, a GERD może indukować astmę, powodować jej zaostrzenie lub wywołać objawy podobne do astmy, jak np. przewlekły kaszel. Obie jednostki chorobowe mogą również współistnieć ze sobą i nie pozostawać w związku przyczynowo-skutkowym [3].

Choć wykazano większą częstość występowania astmy u dzieci z GERD z objawami z układu oddechowego w porównaniu do dzieci z GERD z objawami tylko z przewodu pokarmowego (odpowiednio 35,3% vs. 5,3%), to są badania, które nie wykazują różnic w zakresie ogólnej częstości występowania astmy u pacjentów z i bez GERD [4]. Stąd, chociaż potwierdzono związek między astmą a GERD, to ich zależność przyczynowo-skutkowa pozostaje niejasna [5].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych danych na temat związku GERD z astmą i przewlekłym kaszlem, patogenezą astmy indukowanej GERD, wskazań do leczenia farmakologicznego i chirurgicznego GERD u dzieci z astmą, a także oceny ich skuteczności.

## EPIDEMIOLOGIA WSPÓŁWYSTĘPOWANIA GERD Z ASTMĄ

GERD i astma występują powszechnie, a co więcej stale obserwuje się ich narastający trend [6,7]. U dorosłych występowanie GERD szacuje się na ok. 20-30% w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, 10-20% w krajach Ameryki Południowej i 2,3-7,8% w Azji [8,9]. Na podstawie przeglądu systematycznego obejmującego 5 badań (w tym ponad 2400 dzieci) wykazano, że częstość występowania GERD w grupie dzieci zdrowych wynosi 4,8% [10].

Oprócz szerokiego rozpowszechnienia, w ciągu ostatnich 50 lat wykazano narastający trend zachorowalności na GERD w USA, Europie i Azji Wschodniej. El-Serag i wsp. porównując okres przed i po 1995r. wykazali wzrost częstości występowania GERD o około 50% po 1995 r.[11]. Wzrost częstości występowania GERD dotyczy także dzieci; w latach 2000–2005 częstość występowania GERD wśród niemowląt wzrosła ponad trzykrotnie (z 3,4% do 12,3%/rok), a o 30–50%, wśród dzieci i młodzieży [12].

Astma dotyczy ok.300 mln osób na świecie; w Polsce, według badania ECAP, występuje u 11% dzieci i 9% dorosłych [13]. Z raportu GINA 2019 wynika, że co prawda częstość występowania objawów astmy zmniejsza się w Europie Zachodniej, ale rośnie w regionach, w których rozpowszechnienie astmy było wcześniej niskie, takich jak: Afryka, Ameryka Łacińska, Europa Wschodnia i Azja [6].

Dane na temat częstości współwystępowania GERD z astmą są zróżnicowane. Wykazano, że objawy GERD występują częściej u astmatyków, podobnie jak astma u pacjentów z GERD niż w populacji ogólnej [14]. Sadur i wsp. wykazali obecność GERD u 70% dorosłych z astmą [15]. Wg Havemanna i wsp., średnia częstość występowania objawów GERD u dorosłych pacjentów z astmą wynosiła 59,2%, podczas gdy w grupie kontrolnej 38,1%. Nieprawidłowe pH przełyku stwierdzono u 50,9% dorosłych chorych na astmę, zapalenie przełyku u 37,3%, a przepuklinę rozworu przełykowego u 51,2% [16]. U ponad 50% doro-

ślących chorych na astmę może występować refluks bezobjawowy [17].

Dane dotyczące częstości występowania GERD u dzieci z astmą są zróżnicowane, co może wynikać z różnych kryteriów przyjętych do rozpoznawania GERD oraz różnych stopni ciężkości astmy (tj. GERD rozpoznawany na podstawie objawów vs wyników badań obiektywnych; astma łagodna vs ciężka), bądź różnic metodologicznych (badania prospektywne vs retrospektywne, kontrolowane vs bez grupy kontrolnej). Ponadto rzeczywiste ustalenie częstości związku GERD z astmą jest trudne, szczególnie u dzieci. Wynika to z faktu, że, mimo iż zgodnie z zaleceniami [7], GERD można rozpoznać na podstawie zgłaszanych przez pacjenta objawów, to wykazano, że dopiero w wieku ośmiu lat dziecko świadomie potrafi nazwać dolegliwości jakie u niego występują [18]. Co więcej astma i GERD u dzieci często manifestują się podobnymi objawami, takimi jak: nocny kaszel, ucisk w klatce piersiowej i dyskomfort wywołany wysiłkiem fizycznym, w przeciwieństwie do dorosłych, u których najczęściej dominują objawy z przewodu pokarmowego, np. zgaga czy odbijanie [19]. Według Thakkar i wsp. średnia częstość występowania GERD u dzieci z astmą waha się od 19,6% do 62,9%, gdy GERD zidentyfikowano odpowiednio na podstawie objawów lub pH-metrii przełyku [10]. Kwiecień i wsp. wśród 66 dzieci z objawami spełniającymi kryteria przewlekłej astmy, przeprowadzili 24-godzinne monitorowanie pH przełyku oraz badanie ankietowe, celem oceny związku pomiędzy ekspozycją przełyku na niskie pH a cechami klinicznymi astmy. Nieprawidłowy wynik 24-godzinnego pomiaru pH w przełyku stwierdzono u 42% dzieci. Wiek, płeć, nasilenie astmy, czynniki środowiskowe, wyniki spirometrii i rodzaj leków nie korelowały z czasem ekspozycji przełyku na niskie pH. Jednak u dzieci z nieprawidłowymi wynikami pH-metrii, znacznie wcześniej pojawiły się pierwsze objawy astmy. Ponadto stopień nasilenia GER był istotnie skorelowany z częstymi lub trudnymi do kontrolowania nocnymi napadami astmy [20].

Parsons i wsp. wskazują, że bez względu na rodzaj metody zastosowanej w diagnostyce GERD (na podstawie objawów lub testów obiektywnych), występuje on częściej u pacjentów z astmą niż w populacji ogólnej [21], co więcej częściej u dzieci niż u dorosłych (75% vs 50%). Aż u 60–80% dzieci z niekontrolowaną astmą w wieku od 18mż do 15rż stwierdzono GERD na podstawie pH-metrii. Równocześnie u żadnego z badanych dzieci nie zaobserwowano typowych objawów GERD [22].

GERD często współwystępuje z ciężką astmą [23]. Nieleczony GERD uznawany jest również za przyczynę źle kontrolowanej astmy. Astma, która nie odpowiada na leczenie, przy nieobciążonym wywiadzie rodzinnym atopią i nadreaktywnością oskrzeli może wskazywać na obecność GERD u dzieci [23].

Szczególne trudności diagnostyczne dotyczą pacjentów z astmą źle kontrolowaną oraz pacjentów, u których GERD manifestuje się wyłącznie objawami pozaprzelykowymi. Niemy GERD prawdopodobnie nie jest przyczyną źle kontrolowanej astmy. Wg ekspertów GINA u pacjentów z potwierdzoną astmą, GERD należy uznać za możliwą przyczynę suchego kaszlu, jednak nie wykazano korzyści ze skreeningowego diagnozowania GERD u pacjentów z niekontrolowaną astmą (dowód A) [6].

## GERD A OBJAWY Z UKŁADU ODDECHOWEGO

Do typowych objawów GERD zalicza się: zgagę, puste odbijania, a do nietypowych objawów, tj. pozaprzelykowych (często występujących bez towarzyszących objawów typowych) zalicza się: chrypkę (szczególnie poranną), suchy kaszel, świszczący oddech i ból w klatce piersiowej. Rzadziej występują objawy alarmowe, tj.: dysfagia, odynofagia (bolesne przełykanie), spadek masy ciała, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. GERD może występować także bez objawów klinicznych, kiedy rozpoznawany jest przypadkowo w trakcie endoskopii i określany mianem niemeo refluxu [24]. Zespoły przelykowe i pozaprzelykowe związane z obecnością refluxu przedstawiono w Tabeli I [8].

GERD występuje również u 40-50% dzieci z przewlekłymi objawami z układu oddechowego. Jest uznawany za trzecią, co do częstości przyczynę przewlekłego kaszlu u dorosłych, po astmie i zespole zatokowo-oskrzelowym. U 10-20% zgłaszających się do lekarza z powodu przewlekłego kaszlu stwierdza się GERD. Największe badanie dzieci z przewlekłym kaszlem w warunkach szpitalnych wykazało, że do rzadkich przyczyn przewlekłego kaszlu u dzieci należała tzw. „wielka trójka” przyczyn typowych dla dorosłych, tj. astma, GERD i choroby górnych dróg oddechowych; GERD występował jedynie u 10% dzieci z przewlekłym kaszlem [25]. Emilsen i wsp. oceniali dwukrotnie, w odstępach dziewięciu lat, grupę 2640 dorosłych pacjentów z objawami GERD w nocy (nocny reflux żołądkowo-przelykowy, nGERD), stwierdzając, że przetrwały nGERD przyczyniał się do rozwoju astmy, dolegliwości ze strony układu oddechowego i obturacyjnego bezdechu sennego [26]. Tenero i wsp. potwierdzili występowanie związku między objawami oddechowymi a GER u dzieci i zasugerowali, że świszczący oddech był najczęściej związany z refluxem kwaśnym, podczas gdy kaszel z refluxem słabo kwaśnym (równoważnym z niekwaśnym) [27]. U dzieci z GER, zarówno kwaśny reflux, jaki i słabo kwaśny reflux, mogą wywoływać objawy oddechowe, prawdopodobnie na drodze różnych mechanizmów patogenetycznych. Podczas gdy składniki słabo kwaśnego refluxu mogą zwiększać przepuszczalność komórek nabłonkowych dróg oddechowych i sprzyjać uszkodzeniu nabłonka dróg oddechowych, eks-

pozycja na kwas solny i pepsynę podczas kwaśnych epizodów refluksowych, może powodować ostrą apoptozę i śmierć komórek nabłonka dróg oddechowych. Oba rodzaje zaburzeń są związane z rekrutacją i aktywacją neutrofilów, które utrwalają zapalenie i prowadzą do dalszego uszkodzenia tkanek. Autorzy podkreślają, że również dzieci, z niskim indeksem refluksowym (indeks refluksowy - odsetek czasu, w którym pH w świetle przełyku jest mniejsze niż 4) mogą mieć objawy zapalenia dróg oddechowych i uszkodzenia nabłonka, związane z aktywacją nerwu czuciowego w drogach oddechowych [28].

Ponadto wykazano, że GERD może powodować nie tylko przewlekły kaszel, ale również inne choroby układu oddechowego, takie jak: zapalenie oskrzelików, nawracające zapalenia płuc, mukowiscydozę, idiopatyczne zwłóknienie płuc oraz choroby górnych dróg oddechowych (zapalenie krtani, skurcz krtani lub bezdech, zapalenie zatok przynosowych czy zapalenie ucha) [29]. W dużym retrospektywnym badaniu przekrojowym z udziałem 1980 dzieci z GERD i grupą kontrolną liczącą 7920 dzieci, autorzy wykazali znacznie częstsze występowanie zapalenia zatok, zapalenia krtani, astmy, zapalenia płuc i rozstrzeni oskrzeli u pacjentów z GERD w porównaniu do dzieci bez GERD [30].

## ASTMA INDUKOWANA GERD - PATOMECHANIZM

Istnieją trzy hipotezy dotyczące patogenezy powstawania zmian w układzie oddechowym u chorych z GERD:

- Teoria bezpośrednia, inaczej teoria mikroaspiracji lub refluksowa, mówiąca o drażniącym wpływie treści żołądkowej, która zaaspirowana do dróg oddechowych uszkadza błonę śluzową. Skutkiem mikroaspiracji treści pokarmowej do dróg oddechowych jest mediatorowe (powstałe w wyniku uwolnienia mediatorów) i neurogenne zapalenie błony śluzowej oskrzeli, które prowadzi do skurczu mięśniówki i nadreaktywności oskrzeli [31]. Badanie patogenezy związku GERD z astmą wykazało, że komórkami istotnymi w indukcji i regulacji procesu zapalnego, rozwijającego się w układzie oddechowym w wyniku mikroaspiracji są makrofagi pęcherzykowe (elementy odporności wrodzonej). Ważną rolę w kształtowaniu ich fenotypu ma białko SP-D (surfactant protein

Tabela I. Klasyfikacja kliniczna refluxu żołądkowo-przelykowego [8]

Zespoły przelykowe		Zespoły pozaprzelykowe	
Zespoły objawowe	Zespoły z uszkodzeniem przelyku	Związek ustalony	Związek możliwy
Typowy zespół refluksowy ze zgagą i/lub regurgitacją, bólem w nadbrzuszu, zaburzeniami snu	Zapalenie przelyku	Kaszel	Zapalenie zatok przynosowych
	Zwężenie przelyku	Zapalenie krtani	Włóknienie płuc
	Przelyk Barretta	Astma	Zapalenie gardła
Zespół bólu w klatce piersiowej	Gruźlakorak	Ubytki zębowe	Zapalenie ucha środkowego



D) (występujące w różnych formach oligomerycznych: monomer, trimer, dodekamer, multimer), którego stężenie koreluje ze stopniem uszkodzenia mięszu płucnego. Poziom SP-D obniża się przy rozległym uszkodzeniu płuc, związanym z masywnym uszkodzeniem pneumocytów typu II. Maev i wsp. wykazali, że najwyższy poziom SP-D w płynie z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) występował u pacjentów z astmą, niższy u pacjentów z astmą i GERD, a najniższy u pacjentów z samym GERD. Dodekamery SP-D stwierdzono tylko u pacjentów z astmą otrzymujących podstawową terapię wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS), natomiast nie były one obecne u pacjentów z astmą współistniejącą z GERD, leczonymi również wGKS. Autorzy sugerują, że GERD prawdopodobnie nasila zmiany zapalne w płucach pacjentów z astmą, pomimo standardowej terapii wGKS. Przypuszcza się, że mikroaspiracja kwaśnej treści z żołądka, często związana z obecnością GERD, jest przyczyną lokalnego spadku pH w różnych segmentach drzewa oskrzelowego, wywołując dwa mechanizmy patogenetyczne:

1. programowanie prozapalnego fenotypu makrofaagów pęcherzykowych, zwiększona produkcja tlenu azotu, nitrozowanie SP-D i niszczenie jego multimerów przeciwzapalnych
2. bezpośrednie niszczenie oligomerów SP-D w środowisku kwaśnym

Prowadzi to do zmniejszenia poziomu przeciwzapalnych multimerów SP-D i zwiększenia poziomu monomerów prozapalnych, a zatem obniżenie pH w dolnych drogach oddechowych odpowiada za zmiany składu SP-D, prowadząc do nasilenia stanu zapalnego w płucach w przebiegu GERD [24, 32].

- Teoria pośrednia, inaczej teoria odruchowa, mówi o pobudzeniu zakończeń czuciowych w przełyku drogą odruchu z nerwu błędnego. Wiadomo, że zarówno drzewo oskrzelowe, jak i przełyk, mają to samo pochodzenie embrionalne i są unerwione wspólnie przez nerw błędny. Podrażnienie zakończeń nerwowych nerwu błędnego w przełyku powoduje odruchową nadmierną reakcją układu nerwowego w zakończeniach nerwowych w drogach oddechowych, prowadząc do skurczu oskrzeli czy krtani [33].
- Teoria zapalenia neurogennego, mówi o tym, że zapalenie przełyku powoduje uwolnienie do krążenia nieswoistych mediatorów stanu zapalnego, m. in. substancji P (tachykininy odpowiedzialnej za skurcz oskrzeli i zwiększoną przepuszczalność), która powoduje nadmierną skłonność oskrzeli do skurczu [34]. Bediwy i wsp. wykazali podwyższone stężenie substancji P w płwocinie u dzieci z astmą i współistniejącym GERD, która ulega istotnemu obniżeniu po leczeniu inhibitorami pompy protonowej (IPP), z jednoczesną redukcją objawów astmy [35]. Podobne wyniki badań uzyskali Patterson i wsp., którzy stwierdzili, że ilość substancji P oraz neurokininy A znacząco wzrosła u dorosłych z astmą i GERD, w porównaniu do pacjentów bez GERD, co sugeruje, że kwas solny, poprzez stymulację nerwów w przełyku, powoduje wydzielanie tachykinin w drogach oddechowych [36]. Bediwy i wsp. sugerują, że wysoki poziom substancji P w płwocinie u dzieci z trudno leczącą się astmą może stanowić nowy marker służący do diagnozowania GER u takich pacjentów [35].

## LECZENIE FARMAKOLOGICZNE GERD A ASTMA

### Leczenie GERD w populacji ogólnej wieku rozwojowego

Zgodnie z zaleceniami ESPGHAN i NASPGHAN leczenie GERD powinno rozpocząć się od zmodyfikowania diety, częstości i objętości posiłków (zgodnie z wiekiem i masą ciała) [7]. U niemowląt z podejrzeniem GERD po nieudanym leczeniu nefarmakologicznym można zastosować mieszanki mlekozastępcze, pod postacią mieszanek o wysokim stopniu hydrolizy białka lub mieszanek aminokwasowych. Nie zaleca się stosowania terapii pozycyjnej, tj. uniesienia głowy, pozycjonowania bocznego u śpiących niemowląt, z uwagi na zwiększone ryzyko nagłej śmierci łóżeczkowej niemowląt. Natomiast można rozważyć zastosowanie uniesienia głowy lub ułożenia na lewym boku u dzieci starszych. Nie zaleca się również stosowania prebiotyków, probiotyków lub leków ziółowych. W leczeniu farmakologicznym nie należy przewlekłe stosować środków zobojętniających [7].

Jako leczenie pierwszego rzutu zalecane jest stosowanie IPP. Jeśli IPP są niedostępne lub przeciwwskazane należy zastosować H2RA (antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub>). W przypadku występowania typowych objawów GERD terapia powinna trwać 4-8 tygodni. Eksperci zalecają, aby nie stosować IPP lub H2RA u pacjentów z objawami nietypowymi, tj. kaszlem, świszczącym oddechem, astmą, jeśli nie występują typowe objawy GERD i/lub nie potwierdzono GERD w testach diagnostycznych. Wskazują również, aby u dzieci, które nie odpowiadają na 4-8 tygodniową terapię, ocenić skuteczność leczenia i wykluczyć alternatywne przyczyny objawów [7].

Leki prokinetyczne z uwagi na ich działania uboczne nie są zalecane w terapii GERD u dzieci [7].

Leczenie chirurgiczne należy rozważyć u pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne, u których wykluczono inne choroby i stany przewlekłe, takie jak: schorzenia neurologiczne czy mukowiscydozę [7].

### Leczenie farmakologiczne GERD u dzieci z astmą

Choć IPP i H2RA to dwa najczęściej przepisywane rodzaje leków u dzieci z GERD, to ich skuteczność w leczeniu GERD z nietypowymi objawami, tj. objawami z układu oddechowego, jest kontrowersyjna. Wg ESPGHAN zastosowanie IPP w leczeniu GERD jest możliwe wyłącznie na podstawie obserwowanych objawów, może to być powodem nadrozpoznowalności GERD i zbyt częstego stosowania tych leków u dzieci [7].

Wyniki badań oceniające wpływ leczenia IPP na przebieg astmy są zróżnicowane i często sprzeczne. Sadur i wsp. wykazali, że terapia IPP prowadzi do złagodzenia objawów astmy, zarówno w nocy, jak i w dzień, poprawy czynności płuc, a także zmniejszenia zapotrzebowania na leki u dorosłych chorych z astmą i GERD [15]. Z kolei Mastronarde i wsp. udowodnili u dorosłych z astmą, bez GERD, że zastosowanie wysokich dawek IPP nie spowodowało redukcji objawów czy częstości zaostrzeń astmy [37]. Ponadto wykazano, że korzyści ze stosowania IPP dotyczyły wyłącznie pacjentów z typowymi objawami GERD i objawami oddechowymi, ale występującymi tylko w nocy [38]. U pacjentów z astmą i GERD leczenie IPP powodowało niewielki wpływ jedynie na wyniki porannych wartości PEF [39].

Niewiele badań poświęcono leczeniu GERD u dzieci z astmą [40]. Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Sopo i wsp. stwierdzono, że aby zastosować IPP w leczeniu dzieci z astmą i GERD, muszą być spełnione dwa warunki: astma nie odpowiada na standardowe leczenie oraz indeks refluksowy musi być większy lub równy 10 [40]. Khosarani i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 36 pacjentów w wieku 13-20 lat z GERD i umiarkowaną - ciężką astmą, którym podawano IPP w dawce 2 x 20 mg. Po sześciu tygodniach stwierdzono znaczną poprawę nie tylko w zakresie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, ale także zwiększenie średnich wartości parametrów oddechowych (FVC, FEV1, PEFR) [41]. Mattos i wsp. na podstawie przeglądu systematycznego 23 badań, obejmujących 1598 dzieci, stwierdzili, że IPP i/lub H2RA są skuteczne w leczeniu typowych objawów GERD, ale nieskuteczne w leczeniu GERD z nietypowymi objawami, w tym u dzieci z astmą [42]. Holbrook i wsp. na podstawie badania, znanego pod akronimem SARCA (Study of Acid Reflux in Childhood Asthma), wykazali, że wśród 306 dzieci w wieku szkolnym, ze słabo kontrolowaną astmą, bez GERD, które stosowały wGKS, dodanie IPP, w porównaniu z placebo, nie spowodowało ustąpienia objawów ani poprawy funkcji płuc, ale wiązało się ze zwiększoną liczbą zdarzeń niepożądanych (dzieci leczonych IPP częściej obserwowano infekcje dróg oddechowych) [43]. Pierwsze badanie kontrolowane placebo, przeprowadzone u dzieci ze źle kontrolowaną astmą i typowym GERD wykazało brak wpływu terapii IPP na przebieg astmy [44]. Nie ma wystarczających badań dotyczących oceny skuteczności leczenia lekami prokinetycznymi u dzieci z astmą i GERD [45].

Dotychczasowe badania wskazują na ograniczone korzyści z leczenia GERD u pacjentów z astmą, a wiele dobrze zaprojektowanych badań nie wykazało jednoznacznego wpływu na poprawę kontroli astmy. Potencjalne powody braku skuteczności leczenia IPP mogą wynikać z: niestosowania się do zaleceń, zaburzeń podatności żołądka na rozciąganie, opóźnienia opróżniania żołądka, nocnego spadku kwasowości treści żołądka i szybkiego metabolizmu leku. Ponadto refluks niekwaśny (zawierający pepsynę, kwasy żółciowe i enzymy trzustkowe) oraz mechaniczne rozszerzenie przełyku lub nadwrażliwość nerwów czuciowych mogą odpowiadać za występowanie objawów u pacjentów z astmą oporną na leczenie IPP [46]. Wykazano, że GERD może wywierać wpływ na układ oddechowy poprzez mechanizmy inne niż refluks kwaśny. IPP wpływa hamująco na wydzielanie kwasu solnego, czyli wpływa na refluks kwaśny, ale nie wpływa na refluks niekwaśny. Badania na zwierzętach wykazały, że uszkodzenie tkanek może być zapoczątkowane przez zawartość żołądka lub dwunastnicy (pepsynogen, tripsyna, enzymy trzustkowe i kwasy/sole kwasów żółciowych), nawet, jeśli pH nie jest kwaśne [47]. Wg Samuels i wsp. treść żołądkowa, pomimo stosowanej terapii zobojętniającej pH nadal może wywoływać reakcję zapalną w komórkach nabłonka oskrzeli. Pepsyna w środowisku niekwaśnym indukuje ekspresję prozapalnych cytokin i receptorów, przyczyniając się do zapalenia nabłonka dróg oddechowych również u pacjentów, u których stosowano leki zobojętniające pH. [48].

Na podstawie prospektywnego, kontrolowanego badania wykazano znacznie większą liczbę niekwaśnych epizodów refluksów u dzieci z GERD manifestującym się objawami oddechowymi niż u dzieci z typowymi objawami GERD [49].

Ostatnio stwierdzono, że skuteczność terapii IPP może zależeć od metabolizmu, związanego z genotypem CYP2C19. Wykazano, że utrata funkcji CYP2C19 w obrębie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu wiąże się z koniecznością stosowania wyższych dawek IPP. Badania zarówno dorosłych, jak i dzieci wykazały, że skuteczność IPP w leczeniu GERD jest zależna od stężenia leku w osoczu. Liczne badania z udziałem dorosłych wykazały, że warianty CYP2C19 znacząco wpływają na farmakokinetykę i farmakodynamikę IPP [50]. Tang i wsp. przeprowadzili randomizowane podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie, dostosowując leczenie GERD u dzieci z niekontrolowaną astmą do ich genotypu (GenARA). Ten nowatorski projekt ma za zadanie ocenę skuteczności leczenia IPP, w zależności od indywidualnej farmakokinetyki leku, determinowanej genotypem. Autorzy badania spodziewają się ustalenia czy dostosowane do genotypu dawkowanie IPP u dzieci z niekontrolowaną astmą może prowadzić do poprawy jej kontroli [51].

Nie ma dużych kontrolowanych badań dotyczących oceny skuteczności IPP u chorych na astmę z GERD, a w dodatku nie wiadomo, czy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko zdarzeń niepożądanych [43].

Według ekspertów GINA, u pacjentów z astmą i objawami sugerującymi refluks, wskazane jest empiryczne leczenie IPP i/lub lekami prokinetycznymi, podobnie jak w ogólnej populacji. Jeśli objawy nie ustąpią, należy wykonać 24-godzinne monitorowanie pH przełyku lub endoskopię. Pacjenci ze źle kontrolowaną astmą powinni być poddani leczeniu IPP tylko wtedy, kiedy mają typowe objawy refluksu [6, 23]. Obecnie wyniki badań nie potwierdzają słuszności rutynowego stosowania IPP u pacjentów z astmą źle kontrolowaną i nietypowymi objawami GERD [45].

### Leczenie farmakologiczne GERD a przewlekły kaszel

Według wytycznych British Thoracic Society u dzieci z niespecyficznym kaszlem empiryczna terapia GERD zazwyczaj nie jest skuteczna i na ogół nie jest zalecana. Dzieci z przewlekłym kaszlem i typowymi objawami GERD powinny przede wszystkim zmienić dietę i styl życia. Eksperci sugerują, iż refluks można uznać, jako przyczynę przewlekłego kaszlu dopiero, jeśli dojdzie do zmniejszenia objawów po 4-8 tygodniowej terapii IPP lub jeśli po odstawieniu leczenia dojdzie do nawrotu kaszlu. Natomiast diagnostyka przewlekłego kaszlu z zastosowaniem pH-impedancji powinna być zarezerwowana dla osób z opornymi objawami, u których rozważane jest leczenie chirurgiczne [52]. W przeglądzie Cochrane oceniano skuteczność leczenia IPP u dzieci i dorosłych z GERD i przewlekłym kaszlem, który nie był związany z podstawową chorobą układu oddechowego, (tj. niespecyficzny przewlekły kaszel). Stwierdzono, że leczenie IPP nie było skuteczne w przypadku kaszlu związanego z objawami GERD u bardzo małych dzieci (w tym niemowląt) i nie powinno być stosowane w leczeniu kaszlu. Dane dotyczące starszych dzieci nie były wystarczające, aby wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski. Podobnie u dorosłych, wobec braku wystarczających dowodów, nie potwierdzono skuteczności leczenia kaszlu związanego z GERD z zastosowaniem IPP [53].

W metaanalizie, która obejmowała 19 badań (13 u dorosłych, 6 u dzieci), wykazano, że IPP nie są skuteczne w przypadku kaszlu związanego z GERD, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, stąd nie zaleca się ich stosowania [53].

W ostatnich wytycznych podkreślono, że ze względu na objawy uboczne IPP, nie ma wskazań do stosowania ich w terapii przewlekłego kaszlu u dzieci bez współistniejących objawów GERD [54].

### Niepożądane skutki terapii IPP

Stosowanie IPP na świecie jest powszechne. Chociaż leki te są uważane za bezpieczne, nie są pozbawione działań niepożądanych. Do najczęstszych objawów ubocznych należą złamania, zaburzenia elektrolitowe oraz zakażenia układu oddechowego [55].

Szacuje się, że od 20% do 82% ludzi na całym świecie stosuje IPP bez uzasadnienia [56]. Według O'Machony i wsp. IPP stanowiły cel 20% wszystkich recept wydanych w Irlandii w czerwcu 2017 r., z czego 80% osób było leczonych długoterminowo. Najczęściej (7%) zlecano terapię niskimi dawkami, a najczęściej (93%) dawkami wysokimi. Stosowanie IPP wzrastało wraz z wiekiem, a czas trwania leczenia u większości pacjentów był wydłużony o ponad rok w stosunku do obowiązujących zaleceń. W 40% przypadków rozpoczęto leczenie bez wyraźnego wskazania. Wyniki oceny endoskopowej u 64% pacjentów sugerują, że leczenie IPP w większości przypadków było kontynuowane niepotrzebnie zbyt długo [57]. Powszechne i przewlekłe stosowanie IPP bez ponownej oceny przyczynia się do polifarmacji i naraża chorych na możliwość wystąpienia interakcji między lekami oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych, np. zakażeń *Clostridium difficile*, zapaleń płuc czy hipomagnezemu (która może manifestować się ciężkimi objawami, takimi jak: uczucie zmęczenia, tężyzka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy, a nawet komorowe zaburzenia rytmu serca). Ponadto wykazano, że przewlekłe leczenie IPP zwiększa ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku [56]. Niepożądane skutki terapii IPP dotyczą także dzieci. Wykazano wzrost częstości zapaleń płuc oraz złamań kości u dzieci leczonych IPP [58,59]. Co więcej, badania wskazują, że stosowanie IPP u kobiet w ciąży związane jest ze zwiększonym ryzykiem astmy u potomstwa [60]. Cohen i wsp. wykazali, że działania niepożądane zgłoszono u co najmniej 23% pacjentów leczonych H2RA i 34% pacjentów leczonych IPP, w większości obejmujące bóle głowy, biegunkę, nudności (H2RA i IPP) i zaparcia (IPP). Autorzy podkreślili, że stosowanie takiej terapii u dzieci z niedoborami odporności lub zaopatrzonymi w cewniki naczyniowe zwiększa ryzyko rozwoju infekcji dolnych dróg oddechowych i posocznicy [61].

Zatem IPP powinny być przepisywane w najniższej skutecznej dawce i stosowane możliwie krótko, ale przede wszystkim zgodnie ze wskazaniami i potwierdzoną skutecznością [55].

## LECZENIE CHIRURGICZNE GERD A ASTMA

### Leczenie chirurgiczne GERD w populacji ogólnej wieku rozwojowego

Leczenie chirurgiczne GERD u dzieci nie jest często stosowane. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi chirurgiczne leczenie GERD powinno być zarezerwowane wyłącznie dla ciężkich nawracających przypadków oraz dla pacjentów z wysokim ryzykiem długotrwałych powikłań GERD [7]. Niepowodzenie farmakoterapii samo w sobie nie stanowi wskazania do operacji. Przeciwnie, brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne powinno zasugerować ponowną dokładną ocenę pacjenta, kwestionując GERD jako

podstawową przyczynę objawów. Wówczas należy najpierw wykluczyć inne rzadsze stany chorobowe, takie jak m.in: eozynofilowe zapalenie przełyku, zespół cyklicznych wymiotów czy gastroparęzę. Przed rozważeniem leczenia chirurgicznego należy wykonać badania dodatkowe, takie jak: badanie kontrastowe czy 24-godzinny pomiar pH-metrii przełyku z impedancją [62].

Kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności leczenia ma odpowiednia kwalifikacja pacjentów do zabiegu operacyjnego. Prawie 20% pacjentów pediatrycznych wymaga powtórzenia fundoplikacji, a ogólny odsetek nawrotów objawów waha się między 5% a 15% [62]. Efekty leczenia metodą fundoplikacji Nissena u dzieci są gorsze w porównaniu do dorosłych [63]. Przed kwalifikacją do leczenia chirurgicznego lub farmakologicznego, zawsze należy rozważyć bilans korzyści i zagrożeń [62]. Większość badań dotyczących leczenia chirurgicznego GERD u dzieci, to badania retrospektywne, które ze względu na braki w dokumentacji utrudniają ocenę skuteczności leczenia. Wyniki operacji antyrefluksowych zostały lepiej ocenione u dorosłych, niż u dzieci. U dorosłych laparoskopowa fundoplikacja wiąże się z około 95% satysfakcją pacjenta i poprawą jakości życia u pacjentów z przewlekłym GERD. Zgodnie z wytycznymi SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) zabiegi chirurgiczne w leczeniu GERD są skuteczne w 85% -93% przypadków [64].

W prospektywnym badaniu z udziałem dorosłych z GERD, typowe objawy refluksowe zmniejszyły się po leczeniu IPP i uległy dalszemu zmniejszeniu po fundoplikacji [65].

### Leczenie chirurgiczne GERD u dzieci z astmą

Według Rantanen i wsp. leczenie chirurgiczne jest obecnie procedurą z wyboru u dzieci z uporczywymi lub ciężkimi objawami oddechowymi i potwierdzonym GERD opornym na leczenie farmakologiczne. W grupie dzieci z trudnymi do leczenia objawami oddechowymi, które nie zareagowały na leczenie IPP, po zabiegu chirurgicznym, typowe i nietypowe objawy GERD ustąpiły u większości pacjentów [65]. Rothenberg i Coweles ocenili skuteczność leczenia chirurgicznego metodą fundoplikacji Nissena u 235 dzieci z GERD oraz sterydozależną astmą. Wykazali poprawę w zakresie objawów oddechowych u 91% dzieci, 80% mogło po 2 miesiącach odstawić sterydy doustne, 95% dzieci zmniejszyło zużycie leków wziewnych, a u 24% zaobserwowano wzrost FEV1 [66].

W analizie obejmującej 220 dzieci z czterech europejskich ośrodków chirurgii dziecięcej w latach 2005-2015 oceniono skuteczność laparoskopowej fundoplikacji Nissena u dzieci z dolegliwościami oddechowymi związanymi z GERD, opornymi na leczenie farmakologiczne, po wykluczeniu dzieci z zaburzeniami neurologicznymi. Przewlekły kaszel, astma, nawracające zapalenia płuc dotyczyły 11% dzieci poddanych fundoplikacji. U dzieci z uporczywymi dolegliwościami oddechowymi, opornymi na leczenie farmakologiczne laparoskopowa fundoplikacja Nissena była leczeniem z wyboru, skutecznym u 90% z nich [67].

Operacja antyrefluksowa jest preferowaną procedurą u pacjentów z uporczywymi lub ciężkimi objawami oddechowymi opornymi na leczenie. W przeglądzie systematycznym z 2016r. wykazano, że fundoplikacja przyczyniała się do poprawy wyników leczenia astmy u dzieci, ale autorzy równocześnie podkreślili, że badania obejmowały niejednorodną grupę pacjentów, często bez grup kontrolnych [68].



## PODSUMOWANIE

Terapia przeciwrefluksowa może być wskazana u pacjentów z astmą i GERD, jednak samo stwierdzenie refluksu u pacjentów z astmą nie jest równoznaczne z koniecznością wdrożenia leczenia przeciwrefluksowego. Pacjenci ze źle kontrolowaną astmą powinni być poddani leczeniu IPP tylko wtedy, kiedy mają typowe objawy refluksu. Inhibitory pompy protonowej skutecznie łagodzą objawy GERD, jednak wykazują jedynie niewielki wpływ na kontrolę astmy u osób ze współwystępującym GERD. U chorych z podej-

zieniem refluksowego pochodzenia przewlekłego kaszlu, leczenie antyrefluksowe zaleca się wyłącznie wówczas, gdy współistnieją przełykowe objawy GERD. Zawsze należy rozważyć czy korzyści wynikające z leczenia IPP przewyższają możliwe skutki uboczne terapii. Jeśli wyniki badania GenA-RA wykażą, że dawkowanie IPP dostosowane do genotypu jest skuteczne i bezpieczne, stwarza to nadzieję na stworzenie nowego modelu leczenia dzieci z astmą i współistniejącym GERD.

## Piśmiennictwo

- Osler WB. The principles of medicine. Philadelphia: Lea and Febiger, 1892: 498.
- Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J.Clin.Gastroenterol.* 2000; 30: 9-30.
- de Benedictis FM, Bush A. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Arch Dis Child.* 2018; 103 (3): 292-296.
- Ozcan C, Erkoçoglu, M, Civelek E i wsp. The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and asthma during childhood. *Allergol. Immunopathol.* 2014; 42: 109-114.
- Rybak A, Pesce M, Thapar N i wsp. Gastro-Esophageal Reflux in Children. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (8): 1671.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M i wsp. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 516-554.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P i wsp. The Global Consensus Group, The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; (101): 1900-1920.
- Hait EJ, McDonald DR. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Mucosal Immunity and Atopic Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 57: 213-225.
- Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, i wsp. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics*, 2010; 125: 925-930.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC i wsp. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880.
- Nelson SP, Kothari S, Wu EQ i wsp. Pediatric gastroesophageal reflux disease and acid-related conditions: trends in incidence of diagnosis and acid suppression therapy. *J Med Econ* 2009; 12: 348-355.
- Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A i wsp. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergologia Polska*, 2014, 1: 10-18
- Soldoro P, Patrucco F, Fagoonee S i wsp. Asthma and gastroesophageal reflux disease: A multidisciplinary point of view. *Minerva Med* 2017; 108: 350-356
- Sadur V, Muruges M, Banait V. i wsp. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with difficult to control asthma and effect of proton pump inhibitor therapy on asthma symptoms, reflux symptoms, pulmonary function and requirement for asthma medications. *J Postgrad Med.* 2014; 60: 282-6.
- Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56: 1654-1664.
- Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 34-39.
- Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U i wsp. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 1278-1295.
- Blake K, Teague WG. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 2013; 19: 24-29.
- Kwiecień J, Machura E, Halkiewicz F i wsp. Clinical Features of Asthma in Children Differ with Regard to the Intensity of Distal Gastroesophageal Acid Reflux. *Journal of Asthma*, 2011; 48: 366-373.
- Parsons JP, Mastronarde JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 2010; 16: 60-63.
- Scarupa MD, Mori N, Canning BJ. Gastroesophageal Reflux Disease in Children with Asthma. *Pediatr Drugs.* 2005; 7: 177-186.
- Hedlin G, de Benedictis FM, Bush A. Problematic severe asthma. *Eur Respir Monogr* 2012; 56: 22-39.
- Trojanowska E, Bieńkiewicz B, Kowalski ML. Choroba refluksowa przełyku a choroby układu oddechowego. *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20: 40-45.
- Marchant JM, Masters IB, Taylor SM i wsp. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129: 1132-1141.
- Emilsson Ö, Bengtsson A, Franklin KA i wsp. Nocturnal gastroesophageal reflux, asthma and symptoms of OSA: a longitudinal, general population study. *Eur Respir J* 2013; 41: 1347-54.
- Tenero L, Viliotti V, Piazza M i wsp. Correlation between Gastroesophageal Reflux and Respiratory Sounds in Children. *J Respir Med Lung Dis.* 2017; 2: 1010.
- Sacco O, Silvestri M, Ghezzi M i wsp. Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes. *Respir Med.* 2018; 143: 42-47.
- Duncan DR, Rosen RL. Gastroesophageal Reflux and Respiratory Tract Symptoms. (in) *Gastroesophageal Reflux in Children*. Vandenplas Y (Ed.) Springer, Belgium 2017: 183-201
- El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M i wsp. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001; 121: 1294-1299.
- Jack CI, Calverley DM, Donnelly RJ i wsp. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastroesophageal reflux. *Thorax*, 1995; 50: 201-204.
- 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: 33-38.
- Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005; 146: 13-20.
- 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: 25-30.
- 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; 1-8.

36. Patterson RN, Johnston BT, Ardill JES i wsp. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax* 2007; 62 (6): 491–495.
37. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M i wsp. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487-1499.
38. Kiljander TO, Harding SM, Field SK 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.
39. 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: 620-629.
40. Sopo SM, 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.
41. Khorasani EN, Fallahi GH, Mansouri F i wsp. The effect of omeprazole on asthmatic adolescents with gastroesophageal disease. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 517-520.
42. Mattos AZ, Marchese GM, Fonseca BB i wsp. Antisecretory treatment for pediatric gastroesophageal reflux disease – a systematic review *Arq Gastroenterol.* 2017; 54: 271-280.
43. Holbrook JT, Wise RA, Gold Bd i wsp. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 373-81.
44. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, i wsp. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 956–960.
45. de Benedictis FM, Tocco AM, Lombardi G. Asthma and Gastroesophageal Reflux Disease in Children – Completing the Puzzle. *European Respiratory & Pulmonary Diseases* 2017; 3: 29–31.
46. Zhi-Wei Hu, Ji-Min Wu, Wei-Tao Liang i wsp. Gastroesophageal reflux disease related asthma: From preliminary studies to clinical practice. *World J Respirol* 2015; 5: 58-64.
47. Adhami T, Goldblum JR, Richter JE i wsp. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2098–2106.
48. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 559–63.
49. Zenzeri L, Quitadamo P, Tambucci R i wsp. Role of non-acid gastro-oesophageal reflux in children with respiratory symptoms. *Pediatric Pulmonology* 2016; 52 (5): 669-674.
50. Serrano D, Torrado S, Torrado-Santiago S i wsp. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing *Helicobacter pylori* treatments, *Curr. Drug Metab.* 2012; 13: 1303–1312.
51. Tang M, Blake KV, Lima JJ i wsp. Genotype tailored treatment of mild symptomatic acid reflux in children with uncontrolled asthma (GenARA): Rationale and methods. *Contemp Clin Trials.* 2019; 78: 27- 33.
52. Shields MD, Bush A, Everard ML i wsp. BTS guidelines: recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63 (suppl 3): 1-15
53. 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; 19 (1).
54. Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ i wsp. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2019, 156 (1): 131-140.
55. Maggio M, Corsonello A, Ceda GP i wsp. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med.* 2013; 173: 518–523.
56. Boghossian TA, Rashid FJ, Tompson W i wsp. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 (3) CD011969.
57. O’Mahony L, Yelverton E. Prescribing of Proton Pump Inhibitors in an Irish General Practice. *Ir Med J.* 2019; 112 (5): 932.
58. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ i wsp. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One,* 2015; 10 (6).
59. Lau AN, Tomizza M, Wong-Pack M i wsp. The relationship between long-term proton pump inhibitor therapy and skeletal frailty. *Endocrine,* 2015; 49 (3): 606–610.
60. Lai T, Wu M, Liu J i wsp. Acid-suppressive drug use during pregnancy and the risk of childhood asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018; 141 (2): e20170889.
61. Cohen S, Bueno de Mesquita M, Mimouni FB Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80: 200-208.
62. Rothenberg SS Two decades of experience with laparoscopic nissen fundoplication in infants and children: A critical evaluation of indications, technique, and results. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* 2013; 23: 791–794.
63. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should Domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 59: 725–729.
64. Moore M, Afaneh C, Benhuri D i wsp. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 77-83.
65. Rantanen T, Kiljander T, Salminen P i wsp. Reflux symptoms and side effects among patients with gastroesophageal reflux disease at baseline, during treatment with PPIs, and after Nissen fundoplication. *World J Surg* 2013; 37: 1291–6.
66. 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: 1101-1104.
67. Esposito C, Saxena A, Irtan S i wsp. Laparoscopic Nissen Fundoplication: An Excellent Treatment of GERD-Related Respiratory Symptoms in Children Results of a Multicentric Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018; 28: 1023-1028.
68. Jancelewicz T, Lopez ME, Downard CD i wsp. Surgical management of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 1228-1238.