



Mučnina i dispepsija – česti problemi u pedijatriji

Nausea and dyspepsia – frequent problems in pediatrics

Vlatka Konjik¹

¹ Klinika za pedijatriju, KBC Osijek

Ključne riječi

DJECA, MUČNINA, DISPEPSIJA,
FUNKCIONALNI PROBAVNI POREMEĆAJ,
RIMSKI KRITERIJI

Key words

CHILDREN, NAUSEA, DYSPEPSIA,
FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS,
THE ROME CRITERIA

SAŽETAK. *Uvod i cilj:* Mučnina i dispepsija su česti simptomi u djece. Javljaju se zasebno ili u kombinaciji s drugim simptomima, stanjima ili bolestima. Uzrok može biti organska bolest, ili češće funkcionalni probavni poremećaj. Riječ je o simptomima koji su često ponavljajući ili kronični, uzrokuju značajan morbiditet, česte posjete liječniku i opsežnu dijagnostiku, te negativno utječu na kvalitetu života bolesnika. Cilj ovog preglednog rada je prikazati etiologiju, mehanizme nastanka, važne dijagnostičke kriterije i mogućnosti liječenja mučnine i dispepsije u svijetlu novih istraživanja i znanstvenih spoznaja. *Zaključak:* Prilikom pristupa djetetu sa simptomima mučnine i povraćanja važno je razlučiti radi li se o organskoj bolesti ili funkcionalnom poremećaju, definiranom prema Rimskim kriterijima. Ovisno o anamnezi i upozoravajućim simptomima, dijagnostička obrada treba biti racionalna. Liječenje je specifično ako je nađen organski uzrok, ili je orijentirano prema olakšavanju najizraženijeg simptoma u slučaju funkcionalnog poremećaja.

SUMMARY. *Introduction and aim:* Nausea and dyspepsia are frequent in children. They can occur as a single symptom, or overlap with other symptoms, conditions or diseases, whether organic, or more often, functional. Symptoms are usually chronic or recurrent, and cause significant morbidity, frequent hospital visits and broad diagnostic workup, thus having negative impact on patients' quality of life. The aim of this review is to present etiology, mechanisms of development, current diagnostic criteria and treatment options for nausea and dyspepsia, based on new research. *Conclusion:* In the management of a child presenting with nausea or dyspepsia it is important to differentiate organic from functional disorder. Depending on symptoms and „red flags“, diagnostic workup should be rational. If possible, treatment should target organic disease, or it should relieve dominant symptoms.

Mučnina je osjećaj potrebe za povraćanjem, neugodna i bezbolna senzacija koja je često udružena sa znacima podražaja autonomnog živčanog sustava poput bljedoće i znojenja.¹ Mučnina može biti primarni ili jedini simptom bolesti, ili se javiti u kombinaciji s drugim simptomima. Dispepsija je neugodan osjećaj u gornjem abdomenu; tipični simptomi uključuju žgaravicu, bol, mučninu i povraćanje.² Često je vezana uz uzimanje obroka. Uz dispepsiju se često javlja i mučnina, nekada i povraćanje, stoga je diferencijalna dijagnoza široka jer je riječ o čestim simptomima koji su znakovi mnogih akutnih i kroničnih bolesti. Bez znakova organske bolesti, mučnina i dispepsija u užem smislu su uglavnom kronične, bez poznatog uzroka, i tada govorimo o funkcionalnim poremećajima.

Dijagnoza funkcionalnih probavnih poremećaja se postavlja prema Rimskim kriterijima, koji se povremeno adaptiraju. Trenutno su važeći Rimski IV kriteriji iz 2016. godine. Cilj kriterija je, između ostalog, postavljanje „pozitivne“ dijagnoze na osnovi simptoma – zadovoljavanjem kriterija, a ne nakon isključivanja bolesti. Za razliku od Rimskih III kriterija iz 2006., dijagnoza funkcionalnog poremećaja se može postaviti ako „nakon prikladne medicinske evaluacije, simpto-

mi ne mogu biti pridruženi drugom medicinskom stanju“.³ Nakon procjene simptoma liječnik odlučuje jesu li i koje pretrage potrebne.

Funkcionalna mučnina (engl. functional nausea, FN) i funkcionalno povraćanje (engl. functional vomiting, FV) su nove dijagnoze iz 2016., a kriteriji za funkcionalnu dispepsiju (engl. functional dyspepsia, FD) su značajno izmijenjeni. Bol više nije nužan kriterij za postavljanje dijagnoze funkcionalne dispepsije,⁴ i po uzoru na adultne kriterije su formirana dva podtipa FD: postprandijalni distress sindrom (engl. postprandial distress syndrome, PDS) i sindrom epigastrične boli (engl. epigastric pain syndrome, EPS).³ Kriteriji za postavljanje dijagnoze su navedeni u **tablici 1**.

Navedene izmjene nemaju samo teorijski značaj. Izmjena dijagnostičkih kriterija za FD i primjena Rimskih IV kriterija za posljedicu imaju značajan porast prevalencije FD u odnosu na ranija istraživanja.^{5,6,7} Porast

✉ Adresa za dopisivanje:

Vlatka Konjik, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-2891-3875>
Odjel za dječju gastroenterologiju, hepatologiju, pulmologiju, alergologiju
i imunologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Osijek, Huttlerova 4, 31000 Osijek,
e-pošta: konjik.vlatka@kbco.hr

TABLICA 1. RIMSKI IV KRITERIJI ZA DIJAGNOZU FUNKCIONALNE MUČNINE I FUNKCIONALNE DISPEPSIJE
 TABLE 1. ROME IV DIAGNOSTIC CRITERIA FOR FUNCTIONAL NAUSEA AND FUNCTIONAL DYSPESIA

H1. POREMEĆAJI FUNKCIONALNE MUČNINE I POVRAĆANJA / FUNCTIONAL NAUSEA AND VOMITING DISORDERS
<p>H1b. Funkcionalna mučnina i funkcionalno povraćanje / Functional Nausea and Functional Vomiting</p> <p>H1b1. Funkcionalna mučnina / Functional Nausea <i>Dijagnostički kriterij* / Diagnostic criteria*</i> <i>Moraju uključiti sve navedeno: / Must include all of the following:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neugodna mučnina je dominantni simptom, javlja se barem dva puta tjedno, uglavnom nije povezana s obrocima / Bothersome nausea as the predominant symptom, occurring at least twice per week, and generally not related to meals 2. Nije dosljedno povezana s povraćanjem / Not consistently associated with vomiting 3. Nakon prikladne evaluacije, mučninu ne može objasniti drugo medicinsko stanje / After appropriate evaluation, the nausea cannot be fully explained by another medical condition <p><i>*kriteriji zadovoljeni barem 2 mjeseca prije dijagnoze / *criteria fulfilled for at least 2 months prior to diagnosis</i></p>
H2. FUNKCIONALNI ABDOMINALNI BOLNI POREMEĆAJI / FUNCTIONAL ABDOMINAL PAIN DISORDERS
<p>H2a. Funkcionalna dispepsija / Functional Dyspepsia <i>Dijagnostički kriteriji moraju uključiti jedan ili više navedenih neugodnih simptoma barem 4 puta mjesečno barem dva mjeseca prije dijagnoze:</i> <i>/ Diagnostic criteria must include one or more of the following bothersome symptoms at least 4 times a month for at least 2 months prior to diagnosis:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Postprandijalna punoća / Postprandial fullness 2. Rana sitost / Early satiation 3. Epigastrična bol ili žarenje koje nije povezano s defekacijom / Epigastric pain or burning not associated with defecation 4. Nakon prikladne evaluacije, simptome ne može objasniti drugo medicinsko stanje / After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition <p>Unutar FD usvojeni su slijedeći podtipovi: / Within FD the following subtypes are now adopted:</p> <p>H2a1. Postprandijalni distres sindrom / Postprandial distress syndrome uključuje neugodnu postprandijalnu punoću ili ranu sitost koja sprječava dovršetak uobičajenog obroka. Dodatne karakteristike uključuju nadimanje gornjeg abdomena, postprandijalnu mučninu ili pretjerano podrigivanje / includes bothersome postprandial fullness or early satiation which prevents finishing a regular meal. Supportive features include upper abdominal bloating, postprandial nausea, or excessive belching.</p> <p>H2a2. Sindrom epigastrične boli / Epigastric pain syndrome koji uključuje sve navedeno/ which includes all of the following: neugodna (dovoljno jaka da ometa normalne aktivnosti) bol ili žarenje lokalizirano u epigastriju. Bol nije generalizirana ili lokalizirana u drugim mjestima abdomena ili prsišta i nije olakšana defekacijom ili ispuštanjem plinova / bothersome (severe enough to interfere with normal activities) pain or burning localized to the epigastrium. The pain is not generalized or localized to other abdominal or chest regions and is not relieved by defecation or passage of flatus.</p> <p>Dodatne karakteristike mogu uključiti: / Supportive criteria can include:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) žareći karakter boli ali bez retrosternalne komponente / burning quality of the pain but without a retrosternal component b) uglavnom započeto ili olakšano uzimanjem hrane ali se može javiti tijekom gladovanja / commonly induced or relieved by ingestion of a meal but may occur while fasting

Prema The Rome Foundation, www.theromefoundation.org

prevalencije FD unutar 10 godina se može objasniti ili usko definiranim ranijim kriterijima, ili manje specifičnim kriterijima prema novoj klasifikaciji.

Prevalencija FD prema istraživanju na 4400 djece iz 6 europskih zemalja, među kojima je i Hrvatska, je 8,2%, podtip PDS je češći i nađen je u 3.35% djece u dobi 4–9 godina i u 5.37% adolescenata u dobi 10–18 godina. Funkcionalna mučnina u mlađoj dobnoj skupini nije nađena, a prevalencija u starijoj dobnoj skupini je 0.45%. U Hrvatskoj je prevalencija mučnine 0.47% u starijoj dobnoj skupini; PDS 4.69% i 5.84% i EPS 0.64% i 0.77%, prema dobnim skupinama.⁸

Novi rezultati su značajno viši u usporedbi s ranijim rezultatima prema Rimskim III kriterijima iste grupe autora iz 2018.,⁹ kada je dispepsija imala ukupnu prevalenciju tek 0.8%, a mučnina nije bila zaseban entitet. Prema ovome, djeca dijagnosticirana sa FD prema

Rimskim III kriterijima bi prema Rimskim IV zadovoljili kriterije samo za EPS, ali ne i za PDS.⁸

Mehanizam

Prema biopsihosocijalnom modelu, poput većine funkcionalnih abdominalnih poremećaja, kronična mučnina je u osnovi uzrokovana promjenama osovine mozak-crijevo i pojačanom vicerálnom osjetljivosti, i to multifaktorijalno – abnormalnim aferentnim signalima, izmijenjenom mikrobiotom i pojačanom reaktivnošću na štetne i fiziološke visceralne podražaje i hranu, imunološkom disfunkcijom i upalom.^{3,10} Distalni signali povraćanja susreću se u nucleus tractus solitariusu (NTS) moždanog debla, odakle putuju u više kortikalne centre i uzrokuju mučninu. NTS sudjeluje u dvosmjernoj komunikaciji sa višim centrima – hipotalamusom, vestibularnim i limbičkim sustavom.

Komunikaciju među njima moduliraju probavni hormoni i aferentnim vagalni signali. Limbički sustav također djeluje na NTS, što može objasniti utjecaj autonomnog živčanog sustava na mučninu.

Prema novijim istraživanjima, disfunkcija autonomnog živčanog sustava (disautonomija) je povezana i s kroničnim simptomima probavnog sustava. Hipofunkcija simpatikusa je povezana s blažim, a disfunkcija parasimpatikusa s jačim simptomima i usporenim pražnjenjem želuca.¹¹ I drugi funkcionalni probavni poremećaji, poput funkcionalnih abdominalni bolova (FAP) i sindroma cikličkog povraćanja (CVS) pokazuju slične poveznice sa disautonomijom, koja je izražena i u kombinaciji simptoma anksioznosti i kronične mučnine. Djeca sa FAP u visokom postotku imaju i mučninu, četvrtina bolesnika osjeća mučninu svaki dan.¹² Združeni simptomi FAP i mučnine mogu predstavljati fenotip disfunkcije autonomnog živčanog sustava, što doprinosi kako mučnini tako i emocionalnom stresu.¹³

Mučnina je često udružena s drugim simptomima disregulacije autonomnog sustava poput vrtoglavice, umora, migrene i sindromom posturalne tahikardije (Postural orthostatic tachycardia syndrome – POTS).¹⁰ Prema istraživanju Ojha i sur, bolesnici sa sindromom POTS u 79% javljaju abdominalne bolove i u 60% mučninu i povraćanje.¹⁴

Distenzija i kontraktilnost želuca aktiviraju vagus, što može objasniti simptome mučnine i postprandijalne punoće kod FD.¹⁵ Nadalje, elektromehanička disfunkcija želuca, točnije poremećaj motiliteta koji uključuje usporeno pražnjenje želuca i poremećaj akomodacije, kao kod gastropareze, česti su i kod FN i FD dispepsije.¹⁰ U odraslih osoba s kroničnom mučninom i povraćanjem u želučanoj sluznici je nađen smanjen broj Cajalovih intersticijskih stanica koje generiraju i provode spore živčane valove, a posljedica je usporeno pražnjenje želuca.¹⁶

Gastropareza je usporeno pražnjenje želuca u odsustvu mehaničke opstrukcije.¹⁷ Simptomi gastropareze su mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, nadimanje i rana sitost, te se preklapaju sa simptomima FD, a bolesnici s FD u 25–50% imaju usporeno pražnjenje želuca, te se u ranijim radovima spekuliralo je li riječ o istom poremećaju.¹⁸

Promjene ne zahvaćaju samo želudac. U duodenumu bolesnika sa funkcionalnim poremećajima, posebno FD i FN te iritabilnim kolonom (IBS), nalaz povećanog broja eozinofila i mastocita sugerira blagu (engl. low-grade) upalu sluznice duodenuma, posljedičnu povećanu permeabilnost i stimulaciju imunološkog sustava.¹⁹ Navedene promjene sugeriraju da antigeni iz hrane uzrokuju blagu, ali kroničnu upalu. Kod dispepsije, osobito u PDS, tegobe su jasno povezane sa unosom hrane. Prehrana bogata ugljikohidratima, slatkim

pićima, mlijekom i pšenicom dokazano uzrokuje simptome u bolesnika sa IBS, a vjerojatno i sa FD.²⁰ Namirnice koje sadrže značajnu količinu fermentabilnih ugljikohidrata tzv. FODMAP (engl. Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), značajno osmotski opterećuju crijevo, a pojačana proizvodnja plina uzrokuje distenziju i pojačanu osjetljivost gornjeg dijela probavnog trakta.

Poznato je također da je vrsta namirnica koja se konzumira usko vezana sa crijevnom mikrobiotom, čija se uloga u patofiziologiji FN i FD istražuje, no budući da je zdrava mikrobiota jedan od ključnih momenta crijevne homeostaze, sigurno postoji značajna uzročna –posljedična sprega.²¹

Konačno, signali boli i povraćanja na putu iz probavnog sustava prema mozgu mogu biti pojačani ili utišani, ovisno o okolini, emocijama, i individualnim karakteristikama osobinama, a u ovoj regulaciji limbički sustav ima ključnu ulogu.¹⁰ Psihološki čimbenici, posebno anksioznost, imaju značajan utjecaj na doživljaj mučnine. Prema istraživanju Russell iz 2017., djeca s kroničnom mučninom imaju jače abdominalne bolove, anksioznost i depresiju te lošiju kvalitetu života od djece s bolovima bez mučnine.¹³ Također, prema istom istraživanju, mučnina je negativan prediktor za loš ishod funkcionalnih poremećaja i lošije mentalno zdravlje u odrasloj dobi. Stres potiče lučenje želučane kiseline i direktno centralno inducira mučninu.¹ S druge strane, kronična mučnina ometa svakodnevno funkcioniranje – redovitu prehranu, san i fizičku aktivnost,¹³ što samo po sebi dugoročno umanjuje kvalitetu života, te se čini da je veza mučnine i anksioznosti dvosmjerna. Bolesnici sa funkcionalnim poremećajem imaju značajno smanjenu kvalitetu života, usporedivu sa bolesnicima sa upalnom bolesti crijeva.²²

Dijagnoza

Detaljna anamneza i klinički pregled, s posebnim pozornošću na upozoravajuće simptome (tablica 2) vrlo su važni jer kliničara usmjeravaju u daljnjoj obradi, a nekada su dovoljni za postavljanje dijagnoze. Anamneza treba uključiti podatke o karakteru simptoma; vremenu javljanja i trajanju tegoba; odnosu simptoma, obroka i defekacije; apetitu, gubitku na masi, alergijama i težim bolestima, te o poznatim funkcionalnim poremećajima, bolnim sindromima, psihijatrijskim bolestima ili stresnim događajima u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi. Također, anamneza treba uključiti i podatke o svakodnevnom funkcioniranju i navikama. Diferencijalne dijagnoze dispepsije i mučnine su navedene u tablici 3.

Ni laboratorijska obrada niti radiološke pretrage (ultrazvuk i RTG abdomena) nisu specifične za postavljanje dijagnoze nego služe isključivanju organske bolesti. Najčešće su dovoljne osnovne laboratorijske pre-

TABLICA 2. UPOZORAVAJUĆI SIMPTOMI

TABLE 2. WARNING SYMPTOMS – RED FLAGS

Opći / General	Probavni sustav / Gastrointestinal
<ul style="list-style-type: none"> • Febrilitet / Fever • Gubitak apetita / Loss of appetite • Odbijanje obroka / Food refusal • Mršavljenje / Involuntary weight loss • Anemija / Anemia • Povišeni upalni parametri / Inflammatory markers • Letargija / Lethargy • Noćna bol / Nocturnal pain • Neurološki symptom / Neurological symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagija (otežano gutanje) / Dysphagia • Odinofagija (bolno gutanje) / Odinophagia • Hematemeza (povraćanje svježe krvi) / Hematemesis • Uporno povraćanje / Persistent vomiting • Noćno povraćanje / Nocturnal vomiting • Proljev / Diarrhea • Krv u stolici / Hematochesia • Melena / Melena • Tvrdokorna bol / Intractable pain

TABLICA 3. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA DISPEPSIJE I MUČNINE

TABLE 3. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DYSPEPSIA AND NAUSEA

Dispepsija / Dyspepsia	Mučnina* / Nausea *
<ul style="list-style-type: none"> • Gastritis (HP poz/neg) / Gastritis (HP pos/neg) • GERB / GERD • Eozonofilni ezofagitis / Eosinophilic esophagitis • Crohnova bolest / Crohn's disease 	<p>akutna crijevna infekcija/acute gastroenterocolitis, lijekovi / drugs, otrovanja/intoxication, kemoterapija/chemotherapy, trudnoća/pregnancy, kinetoze/kinetosis</p> <p>anksioznost/anxiety, depresija/depression, stres/stress, emocijski uzbuđenje/emotional arousal</p> <p>neurološki sustav/neurologica – tumor/tumor, povećan intrakranijski tlak/increased intracranial pressure, glavobolja/headache, migrena/migraine, trauma glave/head trauma, komocija mozga/concussion, probavne bolesti udružene s mučninom/gastrointestinal diseases with nausea – poremećaji motiliteta/motility disorders, gastropareza/gastroparesis, sindrom cikličkog povraćanja/cyclic vomiting syndrome, abdominalna migrena/abdominal migraine, dispepsija/dyspepsia, gastritis/gastritis, funkcionalni abdominalni bolovi/functional abdominal pain</p> <p>* sa ili bez povraćanja /with or without vomiting</p>

trage – upalni parametri i krvna slika. Ovisno o procjeni liječnika, obrada se proširuje. Scintigrafija želuca je indicirana kod sumnje na gastroparezu i usporeno pražnjenje želuca.¹⁷

Ezofagogastroduodenoskopija (skraćeno gastrokopija) je invazivna pretraga gornjeg dijela probavnog sustava, jedina koja omogućuje vizualizaciju sluznice i uzimanje uzoraka za patohistološku analizu. Gastrokopija je indicirana kod sumnje na organsku bolest, kod upozoravajućih znakova ili simptoma koji traju dugo vremena, ne prolaze na terapiju i značajno ome-

taju svakodnevno funkcioniranje.² Upala sluznice želuca češće je nađena ako simptomi traju kraće (< 1 godinu) i ako je prisutno povraćanje.² Prema prospektivnoj studiji Hyams i sur. iz 2000., 62% djece ima urednu gastrokopiju, a u daljnjem praćenju 70% bolesnika je bilo bez simptoma ili značajno bolje, neovisno o učinjenoj gastrokopiji ili uzroku dispepsije. Infekcija bakterijom *H.pylori* (HP) je česta, no većina djece je bez simptoma ili simptomi nisu uzrokovani prisustvom HP. Ne preporučuje se tražiti HP u djece sa FD ili drugim funkcionalnim poremećajima, niti se preporučuje testiranje neinvazivnim metodama (npr. iz stolice) i liječenje (engl. test and treat).²³ Ukoliko je u biopsatima sluznice želuca histološki ili u kulturi sluznice želuca (također biopsat) izoliran HP, liječnik se odlučuje na eradikaciju ovisno o stupnju upale ili prisustvu ulceracija.

Budući da je gastrokopija u dječjoj dobi uglavnom uredna a tijekom bolesti benigna, postavlja se pitanje trebaju li sva djeca s mučninom ili dispepsijom gastrokopiju?² Prema smjernicama za odrasle, za dijagnozu FD je potreban nalaz uredne gastrokopije, no za dječju dob endoskopija nije nužna, budući da je patologija u odnosu na odrasle bolesnike različita. U dječjoj dobi ulkusi želca ili GERB su rijetki, a karcinomi želuca se ne javljaju.

Ukoliko bolesnik simptomima, duljinom trajanja i odsustvom upozoravajućih simptoma zadovoljava kriterije, može se postaviti dijagnoza funkcionalne bolesti.

Također, treba imati na umu moguće preklapanje simptoma organske i funkcionalne bolesti, tj. da u bolesnika s organskom bolesti ne moraju svi simptomi imati organski uzrok.²⁴

Farmakoterapija

Tradicionalno se simptomi dispepsije povezuju s pojačanim lučenjem želučane kiseline te se antisekretorni lijekovi često propisuju.

Koriste se antagonisti H₂ receptora (H₂RA) i inhibitori protonske pumpe (IPP). IPP su učinkovitiji za bol i smirivanje upale, a H₂RA za mučninu i povraćanje.²⁵ Može se savjetovati empirijsko liječenje kroz 4–8 tjedana,²⁶ potom kontrola i ukidanje lijeka ukoliko je moguće. Iako relativno sigurna, dugotrajna primjena IPP se dovodi u vezu s povećanim rizikom od infekcija, polipima fundusa želuca i hiperplazijom stanica sličnim enterokromafinima.²⁷

Primjena antisekretornih lijekova nije uvijek djelotvorna, što potvrđuju i studije, prema kojima su djelotvorni u oko polovine bolesnika. Prema sistemnom preglednom članku iz 2018., primjena omeprazola je dovela do poboljšanja u 53,8%, famotidina u 44,4%, ranitidina u 43,2%. Autori zaključuju da nema dovolj-

TABLICA 4. LIJEKOVI I PREPORUČENE DOZE^{1,26,27,41}
 TABLE 4. MEDICATIONS AND DOSING RECOMMENDATIONS^{1,26,27,41}

	Preporučena dnevna doza	Maksimalna preporučena dnevna doza
Antisekretorni lijekovi		
Omeprazol	1 – 4 mg/kg/dan	40 mg
Lanzoprazol	2 mg/kg/dan	30 mg
Esomeprazol	10 mg/dan TM < 20 kg 20 mg/dan TM > 20 kg	40 mg
Pantoprazol	1 – 2 mg/kg/dan	40 mg
Ranitidin	4 – 8 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze PO 50 mg 2–3 dnevno IV >17 god 2 – 4 mg/kg/dan podijeljeno u 3–4 doze IV	300 mg 50 mg/doza
Famotidin	10 – 20 mg 2 x dnevno PO >12 god 0.5 – 1 mg/kg 2 x dnevno PO < 12god 0.25 – 0.5 mg/kg 2 x dnevno IV	40 mg 40 mg
Neuromodulatori		
Mirtazapin	7.5 mg–15 mg navečer	
Amitriptilin	10 mg navečer TM 30–50kg 20 mg navečer TM 50–80kg 30 mg navečer TM > 80 mg	200 mg podijeljeno u 2 doze
Prokinetici		
Eritromicin	1–3 mg/kg prije jela	
Metoklopramid	0.1–0.2 mg/kg prije jela	
Domperidon	0.25 mg/kg do 3x/dan TM < 35kg, <12god 10 mg do 3x/dan TM > 35kg, >12 god	0.75 mg/kg/dan 30 mg

no dokaza za preporuku farmološkog liječenja kronične mučnine i dispepsije u djece.²⁸

Prema Cochrane sistemnom pregledu za odrasle, liječenje PPI 2–8 tjedana je učinkovitije od placeba, jednaka je učinkovitost niže i više doze lijeka i PPI je malo je učinkovitiji od H2R. No jednako tako, 30 % bolesnika nema ili minimalne simptome na terapiji PPI, a 25% na placebo!²⁹

Ranitidin tablete su povučene s tržišta 2019. godine zbog mogućeg onečišćenja s tvari NDMA (N-nitrozodimetialmin), koja mogući ljudski kancerogen. Dostupan H2RA je famotidin.

Liječenje prokineticima ima svoje mjesto u bolesnika s dominantno usporenim pražnjenjem želuca i PDSom. Najčešće upotrebljavani su metoklopramid, eritromicin i domperidon. Na žalost, imaju ozbiljne i potencijalno fatalne nuspojave (ekstrapiramidni simptomi, sniženje konvulzivnog praga, poremećaji ritma, produljenja QTc intervala, ventrikulska aritmija)²⁷ te je njihova upotreba za liječenje dispepsije i mučnine ograničena za teže slučajeve.

Lijekovi izbora za bolesnike koji dominantno osjećaju kroničnu bol i imaju ometeno svakodnevno funkcioniranje, udruženo sa simptomima depresije ili anksioznosti su triciklički antidepresivi.^{3,26} Najčešće korišteni su amitriptilin i mirtazapin. Svojim centralnim

djelovanjem mogu smanjiti simptome, poboljšati opće stanje i apetit.³⁰ Od mogućih nuspojava najopasnije je produljenje QTc intervala, no smatra se da su niže doze jednom dnevno sigurne.²⁶

Farmakološko liječenje funkcionalne mučnine nije standardizirano, i nije uspješno u svih bolesnika. Antagonist serotonina, ondansetron, je učinkovit kod postoperativne mučnine i mučnine nakon kemoterapije. Za sada nema preporuka za liječenje FN.¹ Kao i kod bolesnika s FD, koristi se triciklički antidepresiv amitriptilin.

Prema literaturi, u liječenju FN se koriste i lijekovi koji nisu registrirani u Hrvatskoj, ciproheptadin (antagonist serotonina, histaminskih H1 i muskarinskih receptora), anksiolitik buspiron te fludrokortizon, agonist aldosterona.

Želučana električna stimulacija (engl. gastric electrical stimulation, GES; hrv. ŽES), je metoda liječenja stimulacijom želučanog pražnjenja ugradnjom električnog stimulatora, poput želučanog pacemakera, u slučajevima refraktorne gastropareze, dispepsije, mučnine i povraćanja. Metoda se pokazuje uspješnom u liječenju odraslih bolesnika sa gastroparezom. U djece su iskustva za sada prikupljena na malom broju bolesnika, ali su rezultati obećavajući.^{31,32}

Lijekovi i doze su navedene u tablici 4.

Nefarmakološko liječenje

Poboljšanje prehrambenih navika je prvi korak koji može smanjiti simptome funkcionalne dispepsije i mučnine. Savjetuju se redoviti, manji i češći obroci kako bi se izbjegla distenzija želuca, i prehrana s manje masnoća i bez jakih začina. Masnoća usporava pražnjenje želuca i pojačava osjetljivost na probavne hormone.³³ Povoljan učinak na dispepsiju i mučninu imaju ulje peperminta, sjemenke kima i đumbir.³⁴ Đumbir ima protuupalna i antiemetička svojstva, te poboljšava motilitet želuca.³⁵ Trenutno ne postoji specifična dijeta za funkcionalnu dispepsiju.³³

Bolesnici i njihovi roditelji često sami provode eliminaciju namirnica, najčešće laktoze, mliječnih proizvoda i glutena. Prema nekim studijama bolesnici na bezglutenskoj prehrani osjećaju poboljšanje, no trenutno nema jednoznačnih dokaza za preporuku. Treba uzeti u obzir da bezglutenska prehrana smanjuje i ukupnu količinu FODMAP-a. Može se pokušati kratkotrajna eliminacijska dijeta jedne namirnice ili prehrana s manjim unosom FODMAPa s ciljem olakšanja simptoma, te ponovno uvođenje isključenih namirnica u prehranu i praćenje simptoma, osobito ako nije nastupilo poboljšanje. Dugoročne ili restriktivne dijeete u djece se ne smiju provoditi bez nadzora nutricioniste.

Novi pristupi liječenju su usmjereni na osovinu mozak-crijevo – hipnoterapija, kognitivno-bihevioralna terapija, akupunktura i joga; te na crijevnu mikrobiotu – prebiotici, probiotici i fekalna transplantacija.³⁶ Komplementarno liječenje se osobito povoljno pokazuje u liječenju kronične mučnine, i u bolesnika s pridruženim psihološkim simptomima. Prognoza ovisi o adaptativnim mehanizmima i doživljaju boli, tako da je cilj dugoročno poboljšati regulaciju boli komplementarnim metodama ili lijekovima (fokuseranje, hipnoza, psihološki tretman ili antidepresivi).³⁷

Zaključak

Mučnina i dispepsija su dva kompleksna simptoma, najčešće funkcionalog uzroka i benignog tijeka, ali ali negativnog utjecaja na život bolesnika. Preporučuje se prilikom prvog pregleda, uzimajući u obzir simptome, klinički pregled i postojanje upozoravajućih znakova, racionalno planirati dijagnostičke pretrage, te ukoliko su tegobe vjerojatno funkcionalne prirode, odmah ili što ranije postaviti dijagnozu FN ili FD. Ranije postavljanje dijagnoze, ali uz priznavanje i razumijevanje simptoma koje bolesnik navodi,³⁸ smanjuje broj pretraga, posjeta liječniku i ukupne zdravstvene troškove, ali najvažnije, smanjuje stres, strah i neizvjesnost bolesniku i njegovoj obitelji i poboljšava ishod.^{39,40} U suprotnom, brojne pretrage i ponavljani pregledi produbljuju već prisutnu anksioznost i strah od neprepoznate bolesti, odgađaju liječenje i doprinose dugoročnom

morbiditetu i lošijoj kvaliteti života, čak i u odrasloj dobi.¹³

LITERATURA

1. Russell AC, Stone AL, Walker LS. Functional Nausea in Children: A Review of the Literature and Need for Diagnostic Criteria. *Children* (Basel). 2016 Mar 10;3(1):5.
2. Hyams JS, Davis P, Sylvester FA, Zeiter DK, Justinich CJ, Lerer T. Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Apr;30(4):413–8.
3. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016 Feb 19;S0016-5085(16)00223–7.
4. Koppen I, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga M. The pediatric Rome IV criteria: what's new?, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2017;11:3, 193–201
5. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M i sur. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr* 2018;195: 134–139;
6. Saps M, Velasco-Benitez CA, Langshaw AH, Ramírez-Hernández CR. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and RomeIV Criteria. *J Pediatr* 2018;199:212–216.
7. Baaleman DF, Velasco-Benitez CA, Méndez-Guzmán LM, Benninga MA, Saps M. Functional gastrointestinal disorders in children: agreement between Rome III and Rome IV diagnoses. *Eur J Pediatr.* 2021 Jul;180(7):2297–2303.
8. Strisciuglio C, Cenni S, Serra M.R. Functional Gastrointestinal Disorders in Mediterranean countries according to Rome IV criteria, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* November 25, 2021 doi: 10.1097/MPG.0000000000003358
9. Scarpato E, Kolacek S, Jojkic-Pavkov D. MEAP Group. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents in the Mediterranean Region of Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun;16(6):870–876.
10. Kovacic K, Di Lorenzo C. Functional Nausea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Mar;62(3):365–71
11. Nguyen L, Wilson LA, Miriell. NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Autonomic function in gastroparesis and chronic unexplained nausea and vomiting: Relationship with etiology, gastric emptying, and symptom severity. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Aug;32(8):e13810.
12. Kovacic K, Williams S, Li BU, Chelimsky G, Miranda A. High prevalence of nausea in children with pain-associated functional gastrointestinal disorders: are Rome criteria applicable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Sep;57(3):311–5.
13. Russell AC, Stone AL, Walker LS. Nausea in Children With Functional Abdominal Pain Predicts Poor Health Outcomes in Young Adulthood. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 May; 15(5):706–711.
14. Ojha A, Chelimsky TC, Chelimsky G. Comorbidities in pediatric patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Pediatr.* 2011 Jan;158(1):20–3
15. Tack J, Caenepeel P, Corsetti M, Janssens J. Role of tension receptors in dyspeptic patients with hypersensitivity to gastric distention. *Gastroenterology.* 2004 Oct;127(4):1058–66.
16. Angeli TR, Cheng LK, Du P. Loss of Interstitial Cells of Cajal and Patterns of Gastric Dysrhythmia in Patients With Chronic Unexplained Nausea and Vomiting. *Gastroenterology.* 2015 Jul;149(1):56–66.e5.

17. Waseem S, Islam S, Kahn G, Moshiree B, Talley NJ. Spectrum of gastroparesis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug;55(2):166–72.
18. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut.* 2014 Dec;63(12):1972–8.
19. Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Jul 30;24(3):345–354.
20. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun;37(11):1074–83.
21. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Aug;42(4):418–27.
22. Youssef NN, Murphy TG, Langseder AL, Rosh JR. Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. *Pediatrics.* 2006 Jan;117(1):54–9.
23. Jones NL, Koletzko S, Goodman K. ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jun;64(6):991–1003.
24. Baaleman DE, Di Lorenzo C, Benninga MA, Saps M. The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practice. *Current Gastroenterology Reports* (2020) 22: 21
25. Dehghani SM, Imanieh MH, Oboodi R, Haghighat M. The comparative study of the effectiveness of cimetidine, ranitidine, famotidine, and omeprazole in treatment of children with dyspepsia. *ISRN Pediatr.* 2011;2011:219287.
26. Manini ML, Camilleri M. How does one choose the appropriate pharmacotherapy for pediatric patients with functional dyspepsia?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019;20:16, 1921–1924.
27. Jadrešin O, Žaja O. Postupnik za procjenu i liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti u dječjoj dobi. [pristupljeno 2022. Feb 10]. Dostupno na <https://hdpghp.eu/wp-content/uploads/2021/01/2.-GERB-postupnik-.pdf>
28. Browne PD, Nagelkerke SCJ, van Etten-Jamaludin FS, Benninga MA, Tabbers MM. Pharmacological treatments for functional nausea and functional dyspepsia in children: a systematic review: a systematic review. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2018 Dec 2;11(12):1195–1208.
29. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD011194.
30. Tack J, Camilleri M. New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia. *Curr Opin Pharmacol.* 2018 Dec;43:111–117.
31. Islam S, Vick LR, Runnels MJ, Gosche JR, Abell T. Gastric electrical stimulation for children with intractable nausea and gastroparesis. *J Pediatr Surg.* 2008 Mar;43(3):437–42.
32. Teich S, Mousa HM, Punati J, Di Lorenzo C. Efficacy of permanent gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia in children and adolescents. *J Pediatr Surg.* 2013 Jan;48(1):178–83.
33. Pesce M, Cargiolli M, Cassarano S. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol.* 2020 Feb 7;26(5):456–465.
34. Micklefield, G.H., Greving, I. and May, B. (2000), Effects of peppermint oil and caraway oil on gastrooduodenal motility. *Phytother. Res.*, 14: 20–23.
35. Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, *Asian consensus report on functional dyspepsia.* *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27: 626–641.
36. Ilan J.N. Koppen, Samuel Nurko, Miguel Saps, Carlo Di Lorenzo & Marc A. Benninga (2017) The pediatric Rome IV criteria: what's new?, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11:3, 193–201.
37. Drossman DA. Beyond tricyclics: new ideas for treating patients with painful and refractory functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009 Dec;104(12):2897–902.
38. Drossman DA. 2012 David Sun lecture: helping your patient by helping yourself--how to improve the patient-physician relationship by optimizing communication skills. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):521–8.
39. Trivić I, Hojsak I. Initial Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Increases a Chance for Resolution of Symptoms. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition.* 2018 Oct;21(4):264–270.
40. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6013–23.
41. Bahar RJ, Collins BS, Steinmetz B, Ament ME. Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents. *J Pediatr.* 2008 May; 152(5):685–9.