



Postupnik za procjenu i liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti u dječjoj dobi – smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora

Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux disease in children – Recommendations of the Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association

Oleg Jadrešin¹ , Ranka Despot², Iva Hojsak^{1,3,4}, Sanja Kolaček^{1,3}, Vlatka Konjik^{4,5}, Zrinjka Mišak^{1,3}, Ana Močić Pavić¹, Goran Palčevski^{6,7}, Barbara Perše⁸, Irena Senečić-Čala^{3,9}, Duška Tješić-Drinković^{3,9}, Jurica Vuković^{3,9}, Orjena Žaja^{8,10,11}

¹ Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

² Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Split

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴ Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera, Osijek

⁵ Odjel za dječju gastroenterologiju, hepatologiju, pulmologiju, alergologiju i imunologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Osijek, Osijek

⁶ Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju, nefrologiju, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

⁷ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

⁸ Pedijatrijski odjel za gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁹ Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu s transplantacijom, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb

¹⁰ Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Deskriptori

GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS – dijagnoza, komplikacije, liječenje; Ph-METRIJA JEDNJAKA – metode; ELEKTRIČNA IMPEDANCIJA; ENDOSKOPIJA PROBAVNOG TRAKTA – metode; EZOFAGITIS – dijagnoza, liječenje; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE – terapijska uporaba; ANTAGONISTI H₂-RECEPTORA – terapijska uporaba; BAKLOFEN – terapijska uporaba; DJECA; POSTUPNICI; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Gastroezofagealni refluks predstavlja vraćanje sadržaja želuca u jednjak, ponekad praćeno regurgitacijom i/ili povraćanjem. Refluks je patološki ako dovodi do značajnih (zabrinjavajućih) simptoma i/ili komplikacija (gastroezofagealna refluksna bolest, GERB). Simptomi refluksne bolesti nisu specifični, ovisno o dobi djeteta i povezanost s refluksom je ponekad teško dokazati. U svakog djeteta sa simptomima refluksne bolesti i upozoravajućim znacima trebalo bi obradom isključiti mogući drugi uzrok tegoba. Višekanalna intraluminalna impedancija jednjaka koristi se u određivanju korelacije simptoma s refluksnim događajima, procjene učinkovitosti antisekretorne terapije i razlikovanja ne-erozivne refluksne bolesti, hipersenzitivnog jednjaka i funkcijske žgaravice. Pasaža probavnog sustava i ultrazvuk abdomena koriste se u isključivanju anatomskih anomalija. Ezofagogastroduodenoskopija s biopsijama sluznice glavna je pretraga za procjenu komplikacija refluksne bolesti i isključivanja druge bolesti sluznice gornjeg dijela probavnog sustava, a manometrija jednjaka u slučaju sumnje u poremećaj motiliteta. Pokusna primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) tijekom 4 – 8 tjedana moguća je u djece s tipičnim simptomima refluksne bolesti (žgaravica, retrosternalna ili epigastrična bol), ali se ne preporučuje u dojenčadi i djece s ekstraesofagealnim simptomima. Nefarmakološko liječenje refluksne bolesti uključuje zagušćivanje obroka, položajne mjere, modifikaciju volumena i učestalosti obroka i primjenu ekstenzivnog hidrolizata tijekom 2 – 4 tjedna u dojenčadi koja su na prehrani dojenačkim mliječnim pripravkom. Antacide/alginat ne bi trebalo koristiti za kronično liječenje dojenčadi i djece s refluksnom bolesti. Inhibitori protonske pumpe preporučuju se kao prva linija terapija erozivnog ezofagitisa povezanog s refluksom, a inhibitori H₂-receptora u slučaju njihove nedostupnosti ili kontraindikacije za njihovu primjenu. Isključenje drugih uzroka tegoba preporučuje se u djece koja ne reagiraju na optimalnu terapiju tijekom 4 – 8 tjedana. Terapiju baklofenom trebalo bi razmotriti prije kirurškog liječenja nakon neuspjele primjene drugih farmakoloških mjera. Antirefluksnu operaciju (uključujući fundoplikaciju) trebalo bi razmotriti u djece sa životno ugrožavajućim komplikacijama refluksne bolesti nakon neuspjeha farmakološkog liječenja, refraktornim simptomima i u slučaju neophodne dugotrajne farmakoterapije GERB-a.

✉ Adresa za dopisivanje:

Mr. sc. Oleg Jadrešin, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0986>, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-pošta: oleg.jadresin@gmail.com

Primljeno 31. siječnja 2024., prihvaćeno 25. ožujka 2024.

Descriptors

GASTROESOPHAGEAL REFLUX – complications, diagnosis, therapy; ESOPHAGEAL PH MONITORING – methods; ELECTRIC IMPEDANCE; ENDOSCOPY, DIGESTIVE SYSTEM – methods; ESOPHAGITIS – diagnosis, therapy; PROTON PUMP INHIBITORS – therapeutic use; HISTAMINE H2 ANTAGONISTS – therapeutic use; BACLOFEN – therapeutic use; CHILD; ALGORITHMS; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Gastroesophageal reflux is defined as the passage of gastric contents into the esophagus with or without regurgitation and/or vomiting. Reflux is pathologic when it leads to troublesome symptoms and/or complications (gastroesophageal reflux disease, GERD). Symptoms of GERD are nonspecific, age-dependent and sometimes difficult to relate to reflux. Each child with alarm symptoms should be evaluated further to identify a possible disease that may mimic reflux symptoms. Multichannel intraluminal impedance is used to correlate troublesome symptoms with acid and non-acid events, determine the efficacy of acid suppression therapy and differentiate non-erosive reflux disease, hypersensitive esophagus and functional heartburn. Esophagogastroduodenoscopy with biopsies is recommended to assess complications of GERD and if mucosal disease is suspected. Esophageal manometry is indicated when a motility disorder is suspected. Barium contrast studies and ultrasonography are used to exclude anatomical abnormalities. Four to eight week trial of proton pump inhibitors for typical symptoms (heartburn, retrosternal or epigastric pain) may be used as a diagnostic test, except in infants and children with extraesophageal symptoms. Non-pharmacological treatment includes thickened feedings, positional therapy, modification of feeding volumes and frequency and a 2 – 4 week trial of extensively hydrolyzed formula in infants. Antacids/alginates should not be used for chronic treatment of GERD. Proton pump inhibitors are preferred as the first-line treatment of reflux-related erosive esophagitis or, if they are not available or contraindicated, antagonists of histamine-2 receptors. Exclusion of alternative causes of symptoms in infants and children not responding to 4 – 8 weeks of optimal medical therapy is recommended. Baclofen should be considered prior to surgery in children in whom other pharmacological treatments have failed. Antireflux surgery, including fundoplication, should be considered in children with life threatening complications of GERD after failure of optimal medical treatment, refractory symptoms and need for chronic pharmacotherapy.

Gastroezofagealni refluks (GER) i gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) čest su problem svakodnevne pedijatrijske prakse. Iako se u većine radi o fiziološkoj pojavi, u jednog dijela djece refluks je patološki i dovodi do refluksne bolesti. S druge strane, brojna stanja u dječjoj dobi mogu oponašati kliničku sliku refluksne bolesti i na temelju anamneze i kliničkog pregleda potrebno je procijeniti potrebu dodatne dijagnostičke obrade u svakog djeteta.^{1–4} Stoga je na temelju smjernica Sjevernoameričkog i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (NASPGHAN/ESPGHAN) Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (HDPGHP) donijelo smjernice za procjenu i liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti koje bi trebale liječniku praktičaru pomoći u pristupu djetetu sa simptomima refluksne bolesti.^{1,4,5}

Metode

Tijekom izrade smjernica provedeno je pretraživanje relevantne znanstvene literature – smjernica svjetskih pedijatrijskih gastroenteroloških društava, sistematskih preglednih radova, metaanaliza i pojedinačnih znanstvenih i stručnih radova, zaključno s prosincem 2023. godine. Nakon toga je Upravni odbor HDPGHP-a pristupio izradi vlastitih smjernica. Tijekom komunikacije i virtualnih sastanaka članovi Upravnog odbora raspravili su moguće nedoumice i potom jednoglasno prihvatili hrvatske smjernice. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Definicija, epidemiologija i mehanizam nastanka refluksne bolesti

Gastroezofagealni refluks predstavlja vraćanje sadržaja želuca u jednjak koje može biti praćeno regurgita-

cijom i/ili povraćanjem. Refluks se smatra patološkim i označava gastroezofagealnom refluksnom bolešću ako dovodi do značajnih (zabrinjavajućih) simptoma i/ili komplikacija, poput ezofagitisa ili striktura jednjaka. Prolazne relaksacije donjega ezofagealnog sfinktera nevezane uz gutanje (engl. *transient lower esophageal sphincter relaxations*, TLESRs) glavni su mehanizam nastanka refluksa u djece i odraslih, a manji je dio refluksnih epizoda posljedica nemogućnosti porasta tlaka donjeg sfinktera tijekom naglog porasta intraabdominalnog tlaka ili kronično sniženog tlaka donjeg sfinktera.^{1–4} Promijenjena anatomija antirefluksne barijere (dojenčad, osobe s hijatalnom hernijom) i nemogućnost adekvatne neutralizacije i odstranjivanja refluksata iz jednjaka (ležeći položaj, smanjena salivacija i sekrecija iz jednjaka, poremećaji motiliteta jednjaka) povećavaju rizik refluksne bolesti. Usporeno pražnjenje želuca ili gastropareza, često prolazna nakon virusnih infekcija, može uzrokovati postprandijalni refluks zbog distenzije želuca koja stimulira relaksaciju donjeg sfinktera jednjaka. Poremećaj zaštitnih mehanizama sluznice jednjaka (eozinofilni ezofagitis, druge upalne bolesti jednjaka) može dovesti do promjene osjetljivosti sluznice na kiselinu i superponiranoga refluksnog ezofagitisa.⁶

Regurgitacija (vraćanje želučanog sadržaja do usne šupljine) i povraćanje (aktivno izbacivanje sadržaja iz gornjega probavnog sustava) najčešći su u dojenačkoj dobi, a vezani su uz više čimbenika (povećani kalorijski unos, usporeno pražnjenje želuca, smanjena rasteljivost fundusa želuca). Svakodnevno regurgitiranje hrane prisutno je u oko 50% djece u dobi do dva mjeseca, 60 – 70% djece u dobi od tri do četiri mjeseca, a u većine nestaje do dobi od dvanaest do četrnaest mjeseci. Simptomi refluksne bolesti javljaju se svakodnevno

u više od 10% djece u dobi nakon osamnaest mjeseci, a u četvrtine djece jednom tjedno.^{7–10}

GERB je čest u djece s astmom, ali se recidivirajuće aspiracijske pneumonije u pravilu javljaju u djece s neurološkim poremećajima i orofaringealnom disfunkcijom. Teži oblici refluksne bolesti danas se uglavnom susreću u djece s kroničnim respiracijskim bolestima (cistična fibroza), neurološkim bolestima, nekim genetskim sindromima (sindrom Down, sindrom Cornelia de Lange), nedonoščadi i nakon operacijske korekcije atrezije jednjaka. Preuhranjena i pretela djeca imaju povećan rizik javljanja refluksne bolesti.^{1,4}

Klinička slika i diferencijalna dijagnoza

Simptomi refluksne bolesti nisu specifični, razlikuju se ovisno o dobi djeteta i stoga je ponekad teško dokazati jasnu povezanost s refluksom.^{1–3} Refluksne epizode povremeno mogu izazvati povraćanje, vjerojatno stimulacijom faringealnih senzornih aferentnih živaca. Ruminacija označava nevoljnu regurgitaciju hrane s ponovnim gutanjem koja se može javiti u dojenčadi s refluksom, a ruminacijski je sindrom poseban klinički entitet s regurgitiranjem hrane i ponovnim gutanjem unutar nekoliko minuta od obroka zbog voljne kontrakcije abdominalnih mišića, najčešći u djece s psihomotornim/kognitivnim odstupanjem i emocionalnim poremećajima. Rijetko se u dojenčadi i male djece mogu javiti stereotipni pokreti izvijanja prema natrag i zamijeniti s atipičnim konvulzijama ili distonijom (Sandiferov sindrom).^{1,4} U starije djece (uglavnom nakon osme godine) i adolescenata javljaju se simptomi koji se opisuju u odraslih osoba, poput žgaravice i osjećaja regurgitacije hrane.^{1,4,11,12}

Simptomi i znakovi koji mogu biti povezani s refluksnom bolešću dojenčadi i djece jesu:

1. opći: iritabilnost, nenapredovanje tjelesne mase, odbijanje obroka, distoni pokreti vrata (Sandiferov sindrom), dentalne erozije, anemija;
2. gastrointestinalni: ponavljana regurgitacija s povraćanjem ili bez njega, žgaravica ili bol u prsištu, epigastrična bol, hematemeza, disfagija/odino-fagija, ezofagitis, striktura jednjaka, Barrettov jednjak;
3. simptomi dišnog puta: sipnja („wheezing“), stridor, kašalj, promuklost, apneja, kratki prolazni neobjašnjeni događaji (engl. *brief resolved unexplained events*), astma, ponavljane pneumonije povezane s aspiracijom, ponavljajuće upale srednjeg uha.^{1,4,13,14}

Iritabilnost kao jedini simptom malo je vjerojatna manifestacija refluksne bolesti u dojenčadi.^{1,4}

Anamneza i klinički nalaz bitni su za razlikovanje refluksa i refluksne bolesti, prepoznavanje mogućih komplikacija i isključivanje drugih bolesti koje se mogu manifestirati sličnom simptomatologijom.⁴

Upozoravajući simptomi i znakovi (tzv. „crvene zastavice“, engl. *red flags*) koji upućuju na drugi uzrok tegoba jesu:

1. opći: gubitak tjelesne mase, letargija, vrućica, izrazita iritabilnost/bol, dizurija, početak regurgitacije/povraćanja nakon šestog mjeseca života ili perzistiranje tegoba nakon dobi od dvanaest do osamnaest mjeseci;
2. neurološki: izbočena fontanela, ubrzani rast opsega glave, cerebralni napadi, makrocefalija/mikrocefalija;
3. gastrointestinalni: perzistirajuće/progresivno povraćanje u luku, noćno povraćanje, povraćanje bilijarnog sadržaja, hematemeza, kronični proljev, pojava svježe krvi u stolici, abdominalna distenzija.^{1,4}

Diferencijalna dijagnoza refluksne bolesti u djece je vrlo široka, razlikuje se ovisno o dobi i uključuje brojna stanja s povraćanjem, odnosno dispepsijom kao vodećim simptomom (tablica 1).

Dijagnostički pristup dojenčetu s učestalim regurgitiranjem/povraćanjem

U dojenačkoj dobi detaljna anamneza i klinički pregled s posebnim osvrtom na upozoravajuće simptome i znakove najčešće su dovoljni za postavljanje kliničke dijagnoze nekomplikiranog dojenačkog refluksa. Anamneza bi trebala uključiti podatke o tehnikama hranjenja (trajanje i volumen obroka, način pripreme obroka ako se radi o adaptiranom mliječnom pripravku), tipu regurgitacije/povraćanja (dnevno/noćno, vremenska povezanost s obrokom, povraćeni sadržaj), kao i somatskom i neurološkom razvoju djeteta.^{4,10,15,16} Fiziološki dojenački refluks rijetko počinje prije navršenog prvog tjedna ili nakon šestog mjeseca.⁴ Postojanje upozoravajućih znakova upućuje na potrebu dijagnostičke obrade. Roditelji dojenčadi s izraženim simptomima intenzivnog plača i izvijanja koja uredno napreduju često traže uvođenje antirefluksne terapije, odnosno dijagnostičku obradu. Unatoč tomu, smatra se kako u odsutnosti upozoravajućih simptoma/znakova dijagnostika i terapija (uključujući antisekretornu terapiju) nisu potrebne ako simptomi nemaju utjecaj na hranjenje, somatsko ili neurološko napredovanje.^{1,4}

Početak simptoma nakon šestog mjeseca ili trajanje simptoma i nakon navršenih godinu dana upućuju na potrebu razmatranja drugog uzroka simptoma, a ne refluksne bolesti.⁴

Iako vrlo heterogene ekstraesofagealne simptome zabrinuti roditelji nerijetko pripisuju refluksu i razlog su dijagnostičke obrade, njihovu jasnu povezanost s gastroezofagealnim refluksom nije jednostavno dokazati.

TABLICA 1. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLESTI U DJECE (MODIFICIRANO PREMA REF. 4)
 TABLE 1. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN (MODIFIED ACCORDING TO REF. 4)

<p>Gastrointestinalna opstrukcija: pilorostenozna, malrotacija s volvulusom, invaginacija, Hirschsprungova bolest, antralna/duodenalna membrana, strano tijelo, inkarcirana hernija, sindrom gornje mezenterijske arterije / Gastrointestinal obstruction: pyloric stenosis, malrotation with volvulus, intussusception, Hirschsprung's disease, antral/duodenal web, foreign body, incarcerated hernia, superior mesenteric artery syndrome</p>
<p>Drugi gastrointestinalni poremećaji: ahalazija, gastropareza, gastroenteritis, peptička ulkusna bolest, eozinofilni ezofagitis, nutritivna alergija, kronična upalna bolest crijeva, pankreatitis, apendicitis / Other gastrointestinal disorders: achalasia, gastroparesis, gastroenteritis, peptic ulcer disease, eosinophilic esophagitis, food allergy, inflammatory bowel disease, pancreatitis, appendicitis</p>
<p>Neurološki poremećaji: hidrocefalus, subduralni hematoma, intrakranijsko krvarenje/tumor / Neurologic disorders: hydrocephalus, subdural hematoma, intracranial hemorrhage/tumor</p>
<p>Metabolički/endokrinološki poremećaji: galaktozemija, nasljedna intolerancija fruktoze, poremećaji ciklusa ureje, organske acidemije, aminoacidopatije, poremećaji oksidacije masnih kiselina, kongenitalna adrenalna hiperplazija/adrenalna kriza / Metabolic/endocrine disorders: galactosemia, hereditary fructose intolerance, urea cycle defects, organic acidemias, aminoacidopathies, fatty acid oxidation disorders, congenital adrenal hyperplasia/adrenal crisis</p>
<p>Infektivne bolesti: sepsa/meningitis, infekcija mokraćnog sustava, respiratorne infekcije, upala srednjeg uha, hepatitis / Infectious diseases: sepsis/meningitis, urinary tract infection, respiratory infections, middle ear infection, hepatitis</p>
<p>Ostala stanja: sindrom cikličkog povraćanja, bulimija nervoza, bulimičko-purgativni tip anoreksije nervoze, ruminacijski sindrom, bolesti bubrega, otrovanje olovom, vaskularni prsten, poremećaji autonomnih funkcija, zanemarivanje/zlostavljanje djeteta, pedijatrijski artifičijelni poremećaj/artifičijelni poremećaj po zastupniku / Other conditions: cyclic vomiting syndrome, bulimia nervosa, binge-eating/purging subtype of anorexia nervosa, rumination syndrome, renal disorders, lead poisoning, vascular ring, autonomic dysfunction, child neglect/abuse, pediatric factitious disorder/factitious disorder by proxy</p>

Dijagnostička obrada u djeteta sa simptomima refluksne bolesti

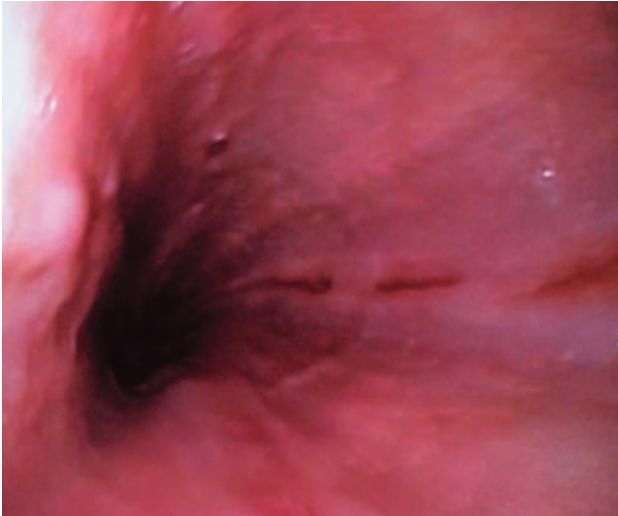
U većine djece anamneza i klinički status dovoljni su za postavljanje dijagnoze refluksne bolesti, odnosno prepoznavanje komplikacija. U dijela djece za potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti jednu ili više dijagnostičkih pretraga koje će kvantificirati refluks, odnosno donijeti uvid u moguće promjene sluznice povezane s refluksnom bolešću. Cilj dijagnostičke obrade jest i isključenje stanja koja mogu imitirati refluksnu bolest i otkrivanje komplikacija refluksne bolesti. Dijagnostički testovi koje koristimo jesu laboratorijski testovi, višekanalna intraluminalna impedancija jednjaka, ezofagogastroduodenoskopija i druge pretrage, ovisno o simptomima.⁴ Uloga i redoslijed pojedinih pretraga u dobi dojenčeta i starijeg djeteta navedeni su u tekstu i hodogramima koji slijede.

Pretragom pH-metrija jednjaka određuje se učestalost i trajanje epizoda kiselog refluksa tijekom 24 sata. Metoda koristi transnazalno postavljenu sondu u distalni dio jednjaka, na čijem se kraju nalazi mikroelektroda kojom se svakih četiri do osam sekundi mjeri intraezofagealna pH vrijednost. Gornja granica normale za refluksni indeks (dio ukupnog vremena tijekom kojega je pH vrijednost u distalnom jednjaku ispod 4) iznosi 11,7% u dojenčadi, 5,4% u djece između 1 i 9 godina i oko 6% u odraslih. Glavna ograničenja ove metode jesu nemogućnost detektiranja refluksa sadržaja pH vrijednosti iznad 4, što se odnosi na 45–89% refluksnih epizoda u djece, posebice ako se radi o ektraezofagealnim simptomima. Stoga su indikacije

za pH-metriju jednjaka znatno sužene i ograničene na situacije kada nije dostupna višekanalna intraluminalna impedancija:

1. korelacija simptoma s kiselim refluksnim epizodama;
2. razlikovanje neerozivne refluksne bolesti od drugih poremećaja sa sličnim simptomima (funkcijska žgaravica, hipersenzitivni jednjak);
3. postavljanje dijagnoze dentalnih erozija povezanih s kiselim refluksom;
4. procjena povezanosti refluksa s eozinofilnom infiltracijom sluznice jednjaka;
5. procjena učinkovitosti supresije kiseline u djece s perzistentnim simptomima ili u stanjima u kojima postoji visoki rizik pojave težih oblika refluksne bolesti (nakon operacijske korekcije atrezije jednjaka, cistična fibroza, neurološko oštećenje).^{1,4}

Višekanalna intraluminalna impedancija (pH-MII) metoda je kojom se na temelju promjena otpora pri prolazu bolusa određuje ukupni refluks (kiseli: pH<4, slabo kiseli: pH 4–7 i nekiseli: pH>7, refluks zraka i tekućine), a uključuje i pH-metriju. Ovom metodom moguće je točno odrediti proksimalnu granicu refluksa i tako interpretirati neke respiracijske simptome, posebice one vezane uz larinks i ždrijelo. Na temelju mjerenja impedancije došlo se do spoznaje kako u dojenčadi, zbog puferskog učinka čestih mliječnih obroka, pH vrijednost u jednjaku tijekom refluksnih epizoda najčešće ne pada ispod 4.^{4,10} Upravo se slabo kisele i nekisele refluksne epizode češće povezuju sa



SLIKA 1. ENDOSKOPSKI NALAZ U DJETETA S REFLUKSNOM BOLEŠĆU: EROZIVNI EZOFAGITIS (KLASIFIKACIJA LOS ANGELES: B; VIŠE EROZIJA KOJE SU DULJE OD 5 MM, ALI NE PRELAZE VRHOVE DVAJU NABORA SLUZNICE)

FIGURE 1. ENDOSCOPIC FINDING OF A CHILD WITH REFLUX DISEASE: EROSIIVE ESOPHAGITIS (LOS ANGELES CLASSIFICATION: B; MORE MUCOSAL BREAKS MORE THAN 5 MM LONG THAT DO NOT EXTEND BETWEEN THE TOPS OF TWO MUCOSAL FOLDS)

simptomima u dojenčadi, posebice ako su epizode većeg volumena.¹⁰ Također, u djece s neurološkim poremećajima i astmom oko 50% refluksnih epizoda nije kiselo i stoga ih konvencionalna pH-metrija ne otkriva.^{1,4,17} Intraluminalna impedancija jednjaka nije, međutim, dostupna u svim centrima.^{4,9} Kao i za pH-metriju jednjaka, za intraluminalnu impedanciju jednjaka ne postoje referentne vrijednosti za populaciju zdrave djece, a postojeće su izvedene iz populacije simptomatske djece.^{18,19} U djece s poremećajima motiliteta i značajnim ezofagitisom mjerenje impedancije može propustiti dio refluksnih epizoda zbog niskih bazalnih vrijednosti impedancije (refluksna epizoda odgovara padu impedancije od više od 50%).^{18,19} Iako je otkrivanje korelacije simptoma s refluksnim događajima glavna indikacija za izvođenje pH-MII, djeca i roditelji ne prijavljuju više od 50% simptoma, što utječe na interpretaciju nalaza.⁴ Nekoliko je indikacija za izvođenje pH-MII u evaluaciji refluksne bolesti:

1. Diferenciranje neerozivne refluksne bolesti (NERB), hipersenzitivnog jednjaka i funkcijske žgaravice u osoba s urednim endoskopskim nalazom. U slučaju perzistiranja tipičnih simptoma unatoč antisekretornoj terapiji pH-MII razlikuje NERB (patološki refluks neovisno o korelaciji sa simptomima) od hipersenzitivnog jednjaka (pozitivna korelacija simptoma s kiselim ili nekiselim refluksnim epizodama, ali bez patološkog refluksa) i funkcijske žgaravice (negativna korelacija sa simptomima i bez patološkog refluksa). Hipersenzitivni jednjak moguće je liječiti antire-



SLIKA 2. ENDOSKOPSKI NALAZ U DJETETA S REFLUKSNOM BOLEŠĆU: HIJATALNA HERNIJA S PODRUČJIMA MOGUĆE METAPLAZIJE SLUZNICE JEDNJAKA KOJA SE ŠIRE PROKSIMALNO

FIGURE 2. ENDOSCOPIC FINDING OF A CHILD WITH REFLUX DISEASE: HIATAL HERNIA WITH AREAS OF POSSIBLE METAPLASTIC CHANGES OF ESOPHAGEAL MUCOSA THAT EXTEND PROXIMALLY

fluksnom terapijom, a funkcijsku žgaravicu neuromodulatorima.²⁰ Visoka korelacija sa simptomima, „grupiranje“ simptoma tijekom ili neposredno nakon obroka, velik broj proksimalnih refluksnih epizoda i učestalo javljanje obrasca supragastričnog podrigivanja na pH-MII upućuju na sindrom ruminacije koji može u potpunosti imitirati kliničku sliku refluksne bolesti.²¹

2. Određivanje nekiselog refluksa i procjena učinkovitosti antisekretorne terapije.
3. Određivanje korelacije simptoma s kiselim i nekiselim refluksnim epizodama, posebice u postprandijalnom razdoblju, kao i proksimalno širenje refluksa u djece s ekstraesofagealnim simptomima.
4. Procjena učinkovitosti antisekretorne terapije u djece na terapiji inhibitorima protonske pumpe i perzistentnim simptomima.
5. Određivanje povezanosti simptoma s refluksnim epizodama. Postoje tri glavna indeksa u procjeni korelacije refluksnih epizoda i simptoma: indeks simptoma (engl. *symptom index*, SI), indeks osjetljivosti simptoma (engl. *symptom sensitivity index*, SSI) i vjerojatnost povezanosti sa simptomima (engl. *symptom association probability*, SAP). Iako su u dječjoj dobi najčešće pozitivni indeksi SI i SAP, ne postoji jasna prednost jednog indeksa u odnosu na drugi.⁴

Ezofagogastroduodenoskopija (s biopsijom sluznice ili bez nje) ima nekoliko uloga u dijagnostičkoj evaluaciji djece s dispeptičkim tegobama:

1. otkrivanje erozivnog ezofagitisa (prisutnost „napuknuća“ sluznice, engl. *mucosal breaks*, [slika 1](#));

2. otkrivanje mikroskopskog ezofagitisa (histološki nalaz eozinofilne infiltracije sluznice jednjaka, produljenja papila i/ili hiperplazije bazalnog sloja);
3. isključenje drugih stanja koja mogu imitirati kliničku sliku GERB-a.^{1,4}

Budući da je negativna prediktivna vrijednost nalaza makroskopski i histološki normalne sluznice jednjaka relativno niska, uredan endoskopski nalaz ne isključuje mogućnost postojanja refluksne bolesti.^{2,23} Endoskopske promjene povezane s GERB-om jesu ezofagitis, erozije, eksudat, ulkusi, strikture, hijatalna hernija, područja moguće metaplazije (slika 2) i polipi.¹ Iako je klasifikacija Los Angeles izvorno validirana za stupnjevanje ezofagitisa u odraslih, danas se koristi i za procjenu težine refluksnog ezofagitisa i u djece.^{1,24}

Endoskopija gornjeg dijela probavnog sustava korisna je u evaluaciji upozoravajućih simptoma, detekciji komplikacija refluksne bolesti (strikture, Barrettov jednjak), pronalaženju stanja koja predisponiraju za razvoj refluksne bolesti (hijatalna hernija) i stanja koja imitiraju refluksnu bolest (eozinofilni i infekcijski ezofagitis). Vidljive erozije najpouzdaniji su znak refluksnog ezofagitisa u odrasloj dobi, a nalaz mikroskopskog ezofagitisa može upućivati na patološki kiseli refluks.^{4,22,23} Unatoč razmjerno niskoj učestalosti komplikacija endoskopije gornjega probavnog sustava u djece, radi se o invazivnoj dijagnostičkoj metodi koja zahtijeva pripremu djeteta i postojanje specijaliziranog tima (pedijatrijski gastroenterolog, endoskopska medicinska sestra, anesteziolog ili pedijatar intenzivist), stoga je indicirana u detekciji komplikacija refluksne bolesti i opravdane sumnje u bolest sluznice gornjeg dijela probavnog sustava.⁴

Učestalost erozivnog ezofagitisa u djece s ekstraesofagealnim simptomima refluksne bolesti (kašalj ili drugi respiracijski simptomi) nije poznata, ponajviše zbog široke uporabe inhibitora protonske pumpe. Stoga je glavna uloga endoskopije u takve djece postavljanje dijagnoze eozinofilnog ezofagitisa i kandidijaze jednjaka u djece na terapiji inhalacijskim steroidima, odnosno u dijagnostici i liječenju opstrukcije izlaza jednjaka s respiracijskim simptomima (ahalazija, komplikacije fundoplikacije).^{1,4}

Ultrazvuk nije metoda koja bi trebala služiti u dijagnostici refluksne bolesti. Dijagnostička uloga ultrazvuka jest isključivanje drugih stanja koja mogu imitirati kliničku sliku refluksne bolesti, poput pilorostenoze, hidronefroze, kolelitijaze, torzije ovarija, apendicitisa i slično. Iskusni i educirani ultrasonografičar može detektirati hijatalnu herniju, procijeniti duljinu i poziciju donjega ezofagealnog sfinktera u odnosu na ošit, odrediti gastroezofagealni (Hisov) kut, čak i procijeniti motilitet želuca.⁴

Pasaža gornjega probavnog sustava u otkrivanju refluksa nije dovoljno osjetljiva i specifična (osjetljivost

je oko 50%). Stoga rutinska primjena ove metode u djece s nekomplikiranom refluksnom bolešću nije opravdana. Glavno područje primjene ove metode jest dijagnostička obrada djece s upozoravajućim simptomima, simptomima jakog intenziteta ili refraktornim na terapiju, kao i isključenje anatomskih anomalija i drugih stanja koja mogu imitirati kliničku sliku refluksne bolesti (malrotacija, ahalazija) odnosno komplikacija refluksne bolesti (striktura jednjaka). U djece s ekstraesofagealnim simptomima uloga ove pretrage jest isključenje traheoesofagealne fistule i procjena pražnjenja sadržaja jednjaka u djece s visokim rizikom aspiracije.^{4,6}

Videofluoroscopska analiza akta gutanja metoda je izbora za procjenu postojanja orofaringealne disfagije s posljedičnom aspiracijom u dišni sustav, što može imitirati kliničku sliku refluksne bolesti.^{4,25}

Manometrija jednjaka visoke rezolucije (engl. *high resolution manometry*, HRM) koristi kateter s više tlačnih senzora u detekciji intraluminalnog tlaka u jednjaku. Manometrijom jednjaka mogu se identificirati i parametri koji su povezani s kasnijim komplikacijama fundoplikacije (disfagija), a u djece s respiracijskim simptomima mogu se isključiti neki poremećaji koji imitiraju refluksnu bolest (ahalazija i drugi poremećaji motiliteta). Istodobno izvođenje manometrije jednjaka i višekanalne intraluminalne impedancije jednjaka može bolje odrediti korelaciju kašlja i refluksa zbog detekcije porasta tlaka tijekom kašlja.²⁴ Stoga bi manometriju trebalo koristiti u slučaju sumnje u poremećaj motiliteta i točno određenim indikacijama, a ne u rutinskoj dijagnostici refluksne bolesti u djece.⁴

Scintigrafija želuca je metoda koja može otkriti poremećaj u pražnjenju želuca kao rizični čimbenik za refluks, odnosno aktivnost u bronhima kao znak direktne aspiracije tijekom gutanja ili aspiracije želučanog sadržaja zbog refluksa. Ova metoda može biti indicirana ako refluksni simptomi ne odgovaraju na standardnu terapiju i ako se sumnja u poremećaj pražnjenja želuca.⁴

Endoskopski izgled dišnog puta (larinksa) ne korelira jasno s patološkim gastroezofagealnim refluksom i ne bi se trebao rutinski koristiti u postavljanju dijagnoze refluksne bolesti, iako prema nekim studijama nalaz hiperemije ariteonoida s nešto većom vjerojatnošću može upućivati na laringofaringealni refluks.^{4,27–30} Neki autori su razvili i bodovni sustav koji na temelju anamneze i ORL endoskopskog nalaza upućuje na vjerojatnost postojanja refluksne bolesti.³¹

Pokusna primjena inhibitora protonske pumpe – farmakološki dijagnostički test. Kratka pokusna primjena inhibitora protonske pumpe tijekom jednog do dva tjedna koristi se u odraslih osoba s tipičnim refluksnim simptomima (žgaravica, retrosternalna ili epigastrična bol). Empirijska primjena inhibitora protonske

pumpe ne preporučuje se u dojenačkoj dobi. Kako se jasno smanjenje refluksnih simptoma u djece događa dva do četiri tjedna nakon započinjanja terapije, u većeg djeteta i adolescenta s tipičnim simptomima refluksne bolesti može se pokusno primijeniti inhibitor protonske pumpe tijekom četiri do osam tjedana. U djece s ekstraesofagealnim simptomima nema dovoljno dokaza koji bi preporučili pokusnu primjenu inhibitora protonske pumpe.⁴

Nefarmakološke mjere u djece s refluksnom bolesti

Promjene životnih navika i prehrane

U djece i adolescenata s refluksom kao prva mjera preporučuje se izbjegavanje kofeina, čokolade i hrane koja provocira simptome. Jednako kao i u odraslih, poznato je kako su debljina, izloženost duhanskom dimu i alkoholu povezani s GERB-om.¹

Povećavanje gustoće adaptiranoga mliječnog pripravka za dojenčad, najčešće rižinim pahuljicama, dugo se primjenjuje kao simptomatsko liječenje dojenačke regurgitacije. Radi se o jednostavnom postupku koji smanjuje učestalost vidljive regurgitacije, iako randomizirane kliničke studije nisu potvrdile smanjenje refluksnog indeksa. Zbog toga što riža može sadržavati anorganski arsen potrebno je koristiti rižine dojenačke pahuljice s niskim udjelom arsena ili bez arsena. Na tržištu postoji i više vrsta adaptiranih mliječnih pripravaka koji sadrže kukuruzni škrob ili rogačevu gumu, a da pritom ne povećavaju bitno kalorijski sastav. Izdojeno majčino mlijeko moguće je zagustiti rogačevom gumom (preporučljivo tek nakon 42. tjedna gestacije zbog rizika nekrotizirajućeg enterokolitisa).^{32–34}

Općenito se u dojenčadi preporučuje izbjegavati prekomjeran kalorijski unos i prilagoditi učestalost i volumen obroka dobi i tjelesnoj masi djeteta. S obzirom na to da dio dojenčadi s alergijom na proteine kravljeg mlijeka učestalo regurgitira i povraća, odnosno ima simptome jednake gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti, u djece koja nisu dojena, a imaju simptome refluksne bolesti, preporučuje se uvesti ekstenzivni hidrolizat proteina sirutke ili kazeina (engl. *extensively hydrolysed formula, eHF*) tijekom dva do četiri tjedna.^{4,35,36} U dojene djece preporučuje se eliminacija kravljeg mlijeka iz prehrane majke. Primjena aminokiselinske (elementarne) formule (engl. *amino acid-based formula, AAF*) preporučuje se samo u djece s in-traktabilnim ili teškim simptomima.⁴

Položajne mjere

Iako je broj refluksnih epizoda u dojenčadi manji u položaju potrbuške (pronacijski položaj) i na lijevom boku, u dojenačkoj dobi zbog sigurnosti i mogućeg rizika iznenadne dojenačke smrti preporučuje se samo

supinacijski položaj, a u starije djece položaj na lijevom boku s povišenim uzglavljem.^{4,34}

Farmakoterapija refluksne bolesti

Antacidi i alginati

Alginati (natrij alginat, magnezij alginat) u dodiru sa želučanom kiselinom stvaraju površni gel, a natrij ili kalij-karbonat u pripravku oslobađaju ugljični dioksid koji stvoreni gel pretvara u pjenu. Alginati mogu smanjiti vidljivu regurgitaciju i povraćanje, no samo su neke studije potvrdile smanjenje broja refluksnih epizoda (neovisno o pH vrijednosti) i visine refluksa u dojenčadi.^{4,10,36–38} S druge strane, neki preparati sadrže značajne količine natrija, kalcija i aluminijske, zbog čega su nepovoljni za dugoročnu uporabu u djece. Općenito, s obzirom na nedovoljne dokaze o učinkovitosti, antacidi/alginati ne bi se trebali koristiti za dugotrajno liječenje refluksne bolesti u djece, iako su terapijska opcija za kraće simptomatsko liječenje u dojenčadi u koje refluksne epizode najčešće nisu kisele.^{4,10}

Antisekretorni lijekovi

Antagonisti H₂-receptora inhibiraju histaminske receptore parijetalnih stanica i tako smanjuju izloženost jednjaka kiselini. Dnevna terapijska doza ranitidina u refluksnoj bolesti u djece relativno je visoka i iznosi 5 – 10 mg/kg/dan, maksimalno 300 mg/dan, a u odraslih je bolesnika opisan fenomen tahifilaksije (tolerancije na učinak lijeka) već nekoliko dana nakon započinjanja liječenja. Potrebno je napomenuti kako su neki pripravci ranitidina nedavno povučeni s tržišta zbog kontaminiranosti N-nitrozodimetilaminom.^{5,39} Preporučena doza famotidina je 1 mg/kg/dan (maksimalno 40 mg/dan).⁴ Učinak H₂-antagonista najbolji je u blažem ezofagitisu i danas su ih u dugotrajnoj terapiji uglavnom zamijenili inhibitori protonske pumpe (IPP) s jačim i duljim antisekretornim učinkom. Njihov mehanizam djelovanja temelji se na ireverzibilnom vezanju za H⁺/K⁺ ATP-azu na parijetalnim stanicama želuca („protonsku pumpu“), a potpuno se aktiviraju tek u kiseloj sredini želuca. IPP se metaboliziraju najvećim dijelom u jetri preko sustava citokroma P450 (uglavnom izoforme CYP2C19 i CYP3A4, različito kod pojedinih IPP-a) i metabolizam im je brži u dojenčadi i manje djece u usporedbi s novorođenčadi i starijom djecom, što bi trebalo uzeti u obzir kod propisivanja lijeka. Genske razlike u brzini metaboliziranja odgovorne su za relativno širok raspon doza nekih IPP-a, primjerice omeprazola, potrebnih za adekvatan antisekretorni učinak.^{40,41}

U početku liječenja koristi se IPP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) u većoj dozi, s kasnijom redukcijom doze i eventualnom terapijom održavanja. Preporučene doze inhibitora protonske pumpe za liječenje refluksne bolesti u djece na-

TABLICA 2. PREPORUČENE DOZE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE ZA TERAPIJU GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLESTI U DOJENČADI I DJECE^{4,6,40,47}TABLE 2. RECOMMENDED DOSES OF PROTON PUMP INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN INFANTS AND CHILDREN^{4,6,40,47}

Inhibitor protonske pumpe / Proton pump inhibitor	Preporučena dnevna doza lijeka / Recommended daily dosage	Maksimalna preporučena dnevna doza* / Maximum recommended daily dose*	Odobrenje FDA/EMA / FDA/EMA approval
Omeprazol / Omeprazole	1 – 4 mg/kg/dan / 1 – 4 mg/kg/day	40 mg / 40 mg	>1 godine (FDA,EMA) / >1 year (FDA, EMA)
Lansoprazol / Lansoprazole	0,7 – 2 mg/kg/dan / 0.7 – 2 mg/kg/day	30 mg / 30 mg	>1 godine (FDA,EMA) / >1 year (FDA, EMA)
Esomeprazol / Esomeprazole	3 – 5 kg: 2,5 mg/dan / 3 – 5 kg: 2.5 mg/day 5 – 7 kg: 5 mg/dan / 5 – 7 kg: 5 mg/day 7,5 – 20 kg: 10 mg/dan / 7.5 – 20 kg: 10 mg/day >20 kg: 20 mg/dan >20 kg: 20 mg/day	40 mg / 40 mg	> 1 mjesec (FDA) / > 1 month (FDA) >1 godine (EMA) / >1 year (EMA)
Pantoprazol / Pantoprazole	1 – 2 mg/kg/dan / 1 – 2 mg/kg/day	5 – 11 godina: 40 mg/dan / 5 – 11 years: 40 mg/day >12 godina: 40 – 80 mg/dan / >12 years: 40 – 80 mg/day	>5 godina (FDA) / >5 years (FDA) >12 godina (EMA) / >12 years (EMA)
Rabeprazol / Rabeprazole	0,5 – 1 mg/kg/dan / 0.5–1 mg/kg/day	20 mg / 20 mg	>1 godine (FDA) / >1 year (FDA)

FDA = Agencija za hranu i lijekove / Food and Drug Administration; EMA = Europska agencija za lijekove / European Medicines Agency

* U terapiji teških oblika refluksne bolesti ponekad je nužno primijeniti veće doze od maksimalnih preporučenih, sukladno preporukama za liječenje odraslih^{57,58} (napomena autora: Jadrešin O, Žaja O i sur.) / Maximum recommended daily dose may be exceeded when treating the most serious forms of gastroesophageal reflux disease, according to recommendations for the treatment of reflux disease in adults^{57,58} (comment of the authors: Jadrešin O, Žaja O et al.)

vedene su u tablici 2, uz napomenu kako niti jedan inhibitor protonske pumpe službeno nije odobren za primjenu u svim dobnim skupinama djece te je primjena u dijela djece izvan dobne indikacije („off label“). Nakon četiri do osam tjedana liječenja omeprazolom i lansoprazolom u oko 75% djece s refluksnim ezofagitisom dolazi do povlačenja simptoma i endoskopskih promjena ako se postigne adekvatna supresija lučenja kiseline. U bolesnika s respiracijskim simptomima GERB-a preporučuje se trajanje liječenja od najmanje tri mjeseca, a u djece s težim ezofagitisom, strikturama jednjaka, poremećajima motiliteta jednjaka, noćnim simptomima refluksa i atipičnim, respiracijskim simptomima može biti nužna i druga doza lijeka prije večernjeg obroka.^{1,4} Budući da IPP smanjuju samo kiseli refluks, a ukupni volumen refluksa ostaje isti, nisu toliko učinkoviti u liječenju ekstraesofagealnih manifestacija GERB-a, primjerice respiracijskih.⁴⁰

IPP su dostupni u obliku kapsula ili tableta s granulama koje se oslobađaju tek nakon prolaska kroz želudac (engl. *enteric coated*). Jedino se kapsule s mikrogranulama smiju otvoriti i tako primijeniti u kiselom mediju (voćni sok, jogurt) ako dijete ne može progutati kapsulu. Na nekim tržištima dostupni su i pripravci u obliku suspenzija (moguća je i magistralna priprema). Budući da je za optimalan antisekretorni učinak potrebna stimulacija izlučivanja kiseline obrokom,

preporučuje se primjena lijeka 15 – 30 min prije obroka, a ukupnu dnevnu dozu lijeka moguće je primijeniti jednom dnevno ili podijeliti u dvije doze.^{1,40}

Rizici dugotrajne primjene IPP-a dulje vrijeme nisu bili sasvim jasni, no danas se prolongirana inhibicija lučenja kiseline dovodi u vezu s povećanom učestalosti respiracijskih i gastrointestinalnih infekcija u djece (pneumonija, gastroenteritis, kolitis koji izaziva *Clostridioides difficile*, gornje respiracijske infekcije, urinarne infekcije), najvjerojatnije vezano uz promjene mikrobioma, kao i uz povećani rizik nekrotizirajućeg enterokolitisa i sepse u novorođenčadi.^{1,4,21,40,42} Rizik ozbiljnih infekcija posebice je povećan u male djece.⁴³ U odraslih i djece na terapiji IPP-om povećan je rizik infekcije COVID-19, kao i rizik javljanja težeg oblika infekcije, a u odraslih je bolesnika opisano više slučajeva akutnog intersticijskog nefritisa.^{1,4,21} U djece je povišen rizik javljanja eozinofilnog ezofagitisa i drugih alergijskih bolesti, posebice ako su liječeni IPP-om u ranom djetinjstvu.^{4,21,44} Također, povišen rizik fraktura, vjerojatno vezan uz smanjenu apsorpciju kalcija i magnezija, hiperplazija stanica sličnim enterokromafinima i polipi fundusa želuca povezuju se s dugoročnom primjenom IPP-a.^{45,46} Stoga bi IPP trebalo propisivati samo ako postoji jasna dijagnoza refluksne bolesti, i to u najnižoj mogućoj dozi, najkraće moguće vrijeme.^{4,6}

Inhibitori H2-receptora preporučuju se u slučaju nedostupnosti IPP-a ili kontraindikacije za njihovu

primjenu.⁴ U slučaju tipičnih simptoma refluksne bolesti (žgaravica, retrosternalna ili epigastrična bol) preporučuje se provesti terapiju inhibitorom protonske pumpe ili H₂-receptora tijekom četiri do osam tjedana. U djece s ekstraefagealnim simptomima ne preporučuje se propisivati antisekretorne lijekove ako nisu prisutni i tipični simptomi refluksne bolesti ili je dijagnostičkom obradom dokazan GERB. Ako nema odgovora nakon četiri do osam tjedana terapije, potrebno je razmotriti druge moguće uzroke tegoba.⁴

U dojenačkoj regurgitaciji inače zdrave djece ne preporučuje se propisivanje antisekretornih lijekova jer nemaju terapijskog učinka.^{1,4} Općenito, učinak inhibitora protonske pumpe manji je ako je patološki refluks slabo kiseli ili nekiseli.⁴⁰ Također, u iritabilne dojenčadi s patološkim refluksom nema jasnih dokaza o terapijskoj učinkovitosti inhibitora protonske pumpe.^{9,47}

Prokinetici

Dismotilitet jednjaka i želuca važan je prediktor perzistiranja refluksnih simptoma i razvoja komplikacija u odraslih, kao i u djece nakon kirurške korekcije atrezije jednjaka i transplantacije pluća. Stoga bi učinkoviti prokinetici trebao poboljšati eliminaciju refluksata iz jednjaka i ubrzati pražnjenje želuca.²¹ Baklofen, agonist GABA_B-receptora značajno smanjuje prolazne relaksacije donjega ezofagealnog sfinktera, ubrzava pražnjenje želuca i smanjuje refluks. Unatoč svojoj učinkovitosti lijek se ne preporučuje kao prva linija terapije, najviše zbog nuspojava (vrtoglavica, slabost, sniženje konvulzivnog praga). Njegova primjena može se razmotriti prije antirefluksne operacije u djece kod koje je drugo farmakološko liječenje bilo bez uspjeha, a preporučena doza je 0,5 mg/kg/dan (podijeljeno u tri doze, maksimalno 80 mg/dan).^{4,48}

Domperidon i metoklopramid su antagonisti dopaminergičkih D₂ receptora koji ubrzavaju pražnjenje želuca (metoklopramid uz istodobni muskarinski učinak i agonizam na perifernim 5HT₄ receptorima), no njihova učinkovitost u liječenju refluksne bolesti nije potvrđena u većim kliničkim studijama. Metoklopramid ima značajne nuspojave (ekstrapiramidne nuspojave, proljev, sedacija, poremećaji ritma), a terapijski prozor je vrlo uzak. Najčešća nuspojava domperidona je produljenje QTc intervala i povišen rizik ventrikulskih aritmija, a nešto rjeđe su ekstrapiramidne nuspojave.^{4,49} Rizik javljanja ventrikulskih aritmija povišen je u odraslih (>60 godina), kod ukupne dnevne doze veće od 30 mg, istodobne primjene CYP3A4 inhibitora (domperidon se najvećim dijelom metabolizira preko CYP3A4 izoforme citokroma P450) ili lijekova koji produljuju QTc interval.⁴⁹ Napominjemo kako je Europska medicinska agencija (EMA) odobrila uporabu domperidona za liječenje mučnine i povraćanja u djece starije od dvanaest godina, ne dulje od tjedan

dana, u dozi 0,25 mg/kg do tri puta dnevno (djeca <35 kg), odnosno 10 mg do tri puta dnevno (djeca >35 kg).⁴⁹

Zbog mogućih nuspojava oba lijeka trebalo bi koristiti kao zadnju liniju terapije težih oblika refluksne bolesti. Preporučena doza metoklopramida u terapiji refluksne bolesti (u djece starije od jedne godine) jest 0,4 – 0,9 mg/kg/dan podijeljeno u četiri doze (maksimalno 60 mg/dan), a domperidona (u djece starije od dvanaest godina) 0,8 – 0,9 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze (maksimalno 30 mg/dan).^{4,49} Domperidon je kontraindiciran u slučaju umjerenog i težeg oštećenja jetre, poremećaja srčanog provođenja (posebice sindroma produljenog QT intervala), druge bolesti srca, poremećaja elektrolita, primjene lijekova koji produljuju QTc interval ili inhibiraju CYP3A4 i hiperprolaktinemije. Preporučuje se učiniti EKG prije početka liječenja, nakon tri do pet dana i periodički tijekom liječenja, odnosno nakon povećanja doze ili uvođenja drugog lijeka. U slučaju produljenja QTc intervala iznad 0,45 s preporučuje se ukinuti lijek.⁴⁹

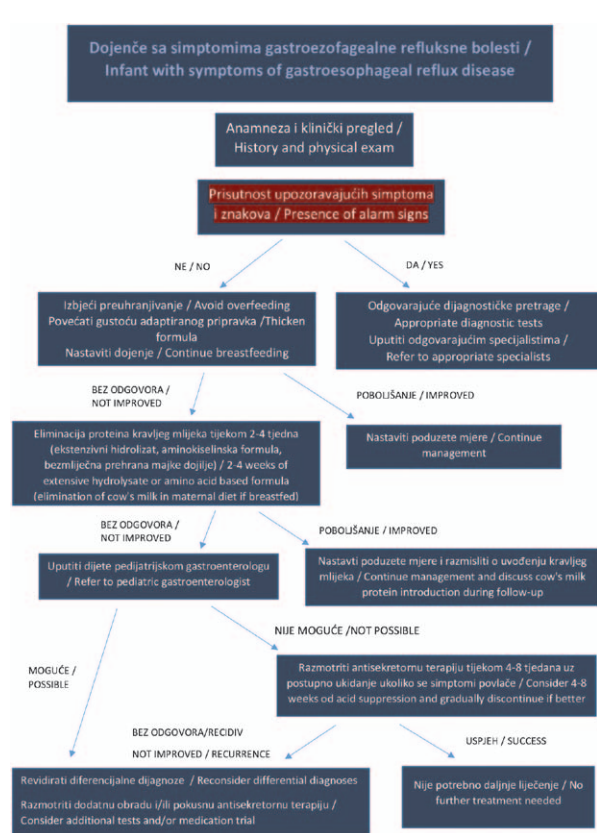
Eritromicin je makrolidni antibiotik koji u probavnom sustavu djeluje kao agonist motilina, lokalnog hormona koji se izlučuje tijekom gladovanja i potiče kontrakciju glatkih mišića. Primjena lijeka u prva dva tjedna života kao i u majke unutar deset dana pred porod čimbenici su rizika za kasniji razvoj hipertrofične stenozе pilorusa. Također, opisano je produljenje QTc intervala i fatalna ventrikulska aritmija nakon intravenske primjene lijeka u nedonoščadi. Iako eritromicin ubrzava pražnjenje želuca i poboljšava toleranciju hranjenja u dojenčadi, nema jasnih dokaza o učinkovitosti ovog lijeka u liječenju refluksne bolesti (u nedonoščadi ne dovodi do redukcije ukupnog broja refluksnih epizoda).^{1,4,21}

Cisaprid je serotoninergički lijek koji dovodi do otpuštanja acetyl-kolina na sinapsama mijenteričkog pleksusa, ubrzavanja pražnjenja želuca i ubrzanja peristaltike. Iako je brojnim randomiziranim ispitivanjima potvrđeno jasno terapijsko djelovanje lijeka na refluksnu bolest u djece, zbog produljenja QT intervala i fatalnih aritmija u odraslih bolesnika lijek je u većini razvijenih država povučen s tržišta.⁴

Serotoninergički (5-HT₄) agonist prukaloprid obećavajući je noviji prokinetik koji utječe i na motilitet gornjeg dijela probavnog sustava, smanjuje izloženost jednjaka kiselinu i djeluje na refluksne simptome u djece.^{5,50}

Kirurško liječenje

Ranije su se antirefluksne operacije (otvorena ili laparoskopska fundoplikacija) široko primjenjivale, no više je novijih studija osporilo njihovu dugoročnu učinkovitost. Do potpunog nestanka refluksnih simptoma nakon operacije dolazi u više od 85% djece, iako



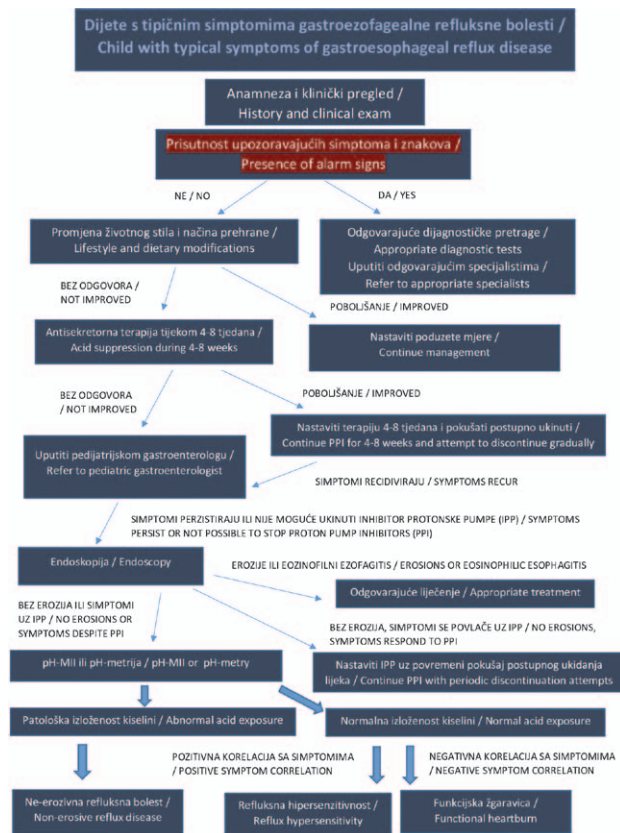
SLIKA 3. DOJENČE SA SIMPTOMIMA GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLESTI – ALGORITAM KLINIČKOG PRISTUPA (PREMA REF. 4)

FIGURE 3. INFANT WITH SYMPTOMS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE – ALGORITHM OF CLINICAL APPROACH (ACCORDING TO REF. 4)

je učinkovitost najmanja u djece s ekstraesofagealnim simptomima pa više od 75% djece uzima IPP godinu dana nakon operacije.^{1,4,51–54} Najveća je stopa komplikacija u neurološki oštećene djece. Antirefluksnu operaciju trebalo bi razmotriti u djece s potvrđenom refluksnom bolešću koja nije reagirala na optimalnu farmakološku terapiju i u djece s komplikacijama refluksne bolesti koje ih životno ugrožavaju. Prije operacije treba isključiti druge moguće bolesti koje imitiraju GERB, odnosno potvrditi dijagnozu refluksne bolesti.^{1,4,54}

S obzirom na niski rizik komplikacija transoralna fundoplikacija (engl. *transoral incisionless fundoplication*, TIF) u budućnosti će vjerojatno zamijeniti dio dosadašnjih antirefluksnih operacija, unatoč slabijoj učinkovitosti u neurološki teško oštećene djece.⁶

Totalna ezofagogastrična diskonekcija (TED, operacija po Bianchiju) alternativa je fundoplikaciji i može se razmotriti u rezistentnim oblicima refluksne bolesti sa životno ugrožavajućim komplikacijama, i to nakon neuspjeha farmakološkog liječenja i fundoplikacije u neurološki oštećene djece. Ovom tehnikom odvaja se jednjak od želuca, stvara ezofagojejunalna anastomoza, a



SLIKA 4. DIJETE SA SIMPTOMIMA GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLESTI – ALGORITAM KLINIČKOG PRISTUPA (PREMA REF. 4)

FIGURE 4. CHILD WITH SYMPTOMS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE – ALGORITHM OF CLINICAL APPROACH (ACCORDING TO REF. 4)

bioliopankreasna vijuga anastomozira se s jejunalom vijugom oko 30 cm distalno. Gastrično hranjenje može se nastaviti na gastrostomu bez opasnosti od refluksa.⁵⁵

U djece s visokim rizikom aspiracije bez odgovora na standardno liječenje prije antirefluksne operacije može se razmotriti transpiloričko (jejunalno) hranjenje, iako postoji relativno visok rizik komplikacija (okluzija, migracija sonde u želudac, invaginacija, perforacija).⁴

Postupak u slučaju refluksne bolesti refraktorne na nefarmakološke i farmakološke mjere

Učinkovitost liječenja u djeteta s refluksnom bolešću trebalo bi procijeniti nakon četiri do osam tjedana, a ako simptomi perzistiraju, potrebno je razmisliti o mogućoj nesuradnji i drugim uzrocima tegoba. Ako je doza lijeka adekvatna i suradnja dobra, posebnu pažnju treba obratiti na upozoravajuće znakove. Neovisno o terapijskom odgovoru, nakon četiri do osam tjedana liječenja preporučuje se pokušati ukinuti lijek. Ako se simptomi ponavljaju, potrebno je proširiti obradu i u nekim slučajevima može se ponovno uvesti

lijek. Potrebno je učiniti ezofagogastroduodenoskopiju s biopsijama sluznice (ako nije učinjena u posljednjih šest mjeseci) i pasažu gornjeg dijela probavnog sustava (ako nije učinjena unutar dvanaest mjeseci). Ovisno o simptomima i kliničkom nalazu, u nekim slučajevima potrebno je učiniti manometriju jednjaka i odrediti vrijeme pražnjenja želuca.^{1,4}

Hodogrami kliničkog pristupa dojenčetu i većem djetetu u kojega postoji sumnja na refluksnu bolest navedeni su na slikama 3 i 4.

Pedijatrijskom gastroenterologu potrebno je uputiti dijete ako:

1. postoje upozoravajući znakovi i simptomi koji upućuju na bolest probavnog sustava;
2. simptomi ne reagiraju na optimalno liječenje;
3. nije moguće trajno ukinuti terapiju unutar šest do dvanaest mjeseci (dodatnu obradu potrebno je razmotriti nakon četiri do osam tjedana terapije ako je klinički indicirano).⁴

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: OJ, OŽ

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: OJ, OŽ

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: OJ, OŽ

KRITIČKA REVIZIJA: OJ, OŽ, RD, IH, SK, VK, ZM, AMP, GP, BP, ISČ, DTD, JV

LITERATURA

1. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F i sur. 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.* 2009;49(4):498–547.
2. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S i sur. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Arch Pediatr.* 2010;17(11):1586–93.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20; quiz 43.
4. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F i sur. 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(3):516–54.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P i sur.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Brit Med J.* 2008;336:924–6.
6. Sintusek P, Mutalib M, Thapar N. Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? *World J Gastrointest Endosc.* 2023;15(3):84–102.
7. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Etten-Jamaludin F, Benninga M i sur. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms in infants and children: A systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68:811–7.
8. Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, Bonnefey G, Barthélémy P, Gottrand F. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr.* 2012;171(12):1767–73.
9. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(6):569–72.
10. Vandenplas Y, Orsi M, Benninga M, Gatcheco F, Rosen R, Thomson M. Infant gastroesophageal reflux disease management consensus. *Acta Paediatr.* 2023;00:1–8.
11. Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, Amer F, Heyman MB. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci.* 2006;51(5):858–63.
12. Gunasekaran TS, Dahlberg M, Ramesh P, Namachivayam G. Prevalence and associated features of gastroesophageal reflux symptoms in a Caucasian-predominant adolescent school population. *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2373–9.
13. Quitadamo P, Giorgio V, Zenzeri L, Baldassarre M, Cresi F, Borrelli O i sur. Apnea in preterm neonates: what's the role of gastroesophageal reflux? A systematic review. *Dig Liver Dis.* 2020;52(7):723–9.
14. Pavić I, Navratil M, Bosanac M, Fureš JS, Jureković II, Hojsak I. The role of combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in infants with brief, resolved, unexplained events. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;24 (3):256–64.
15. Orenstein SR, McGowan JD. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2008;152(3):310–4.
16. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr.* 2009;98(7):1189–93.
17. Hojsak I, Ivković L, Trbojević T, Pavić I, Jadrešin O, Mišak Z i sur. The role of combined 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with gastrointestinal symptoms suggesting gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(10):1488–93.
18. Mousa H, Machado R, Orsi M, Chao CS, Alhaji T, Alhaji M i sur. Combined multichannel intraluminal impedance-pH (MII-pH): multicenter report of normal values from 117 children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(8):400.
19. Heard R, Castell J, Castell DO, Pohl D. Characterization of patients with low baseline impedance on multichannel intraluminal impedance-pH reflux testing. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(7):e55–7.
20. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K i sur. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1662–7.
21. Rosen R. Novel advances in the evaluation and treatment of children with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Front Pediatr.* 2022;10:849105.

22. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C *i sur.* Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(5):510–5.
23. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1982;83(4):818–23.
24. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP *i sur.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45:172–80.
25. Weir KA, McMahon S, Taylor S, Chang AB. Oropharyngeal aspiration and silent aspiration in children. *Chest.* 2011;140(3):589–97.
26. Rosen R, Amirault J, Giligan E, Khatwa U, Nurko S. Intraesophageal pressure recording improves the detection of cough during multichannel intraluminal impedance testing in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):22–6.
27. Lechien JR. Pediatric Laryngopharyngeal Reflux: An Evidence-Based Review. *Children (Basel).* 2023;10(3):583.
28. Rosen R, Mitchell PD, Amirault J, Amin M, Watters K, Rahbar R. The edematous and erythematous airway does not denote pathologic gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2017;183:127–31.
29. Pavić I, Babić I, Čepin Bogović J, Hojsak I. The importance of combined 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with suspected laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(3):544–9.
30. Galli J, Meucci D, Salonna G, Anzivino R, Giorgio V, Trozzi M *i sur.* Use OF NBI for the assessment of clinical signs of rhinopharyngo-laryngeal reflux in pediatric age: Preliminary results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;128:109733.
31. Baudoin T, Kosec A, Cor IS, Zaja O. Clinical features and diagnostic reliability in paediatric laryngopharyngeal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(7):1101–6.
32. Beal J, Silverman B, Bellant J, Young TE, Klontz K. Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a xanthan gum-containing thickening agent. *J Pediatr.* 2012;161(2):354–6.
33. Woods CW, Oliver T, Lewis K, Yang Q. Development of necrotizing enterocolitis in premature infants receiving thickened feeds using SimplyThick(R). *J Perinatol.* 2012;32(2):150–2.
34. Eichenwald EC; Committee on Fetus and Newborn. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2018;142(1):e20181061.
35. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S *i sur.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221–9.
36. Salvatore S, Agosti M, Baldassarre ME, D'Auria E, Pensabene L, Nosetti L *i sur.* Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease – can we solve the dilemma in infants? *Nutrients.* 2021;13(2):297.
37. Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, Keady S, Thomson M. Effect of Gaviscon infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child.* 2005;90(5):460–3.
38. Salvatore S, Ripeti A, Huysentruyt K, van de Maele K, Nosetti L, Agosti M *i sur.* The effect of alginate in gastroesophageal reflux in infants. *Paediatr Drugs.* 2018;20(6):575–83.
39. Perisetti A, Goyal H, Tharian B. The 'burn' of ranitidine recall: current insights and mitigation strategies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33:e1013–e1016.
40. Orel R, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Papadopoulou A, Ribes-Koninckx C *i sur.* Drugs in focus: Proton pump inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72:645–53.
41. Mišak Z, Hojsak I, Despot R, Jadrešin O, Kolaček S, Konjik V *i sur.* Smjernice za dijagnozu i liječenje infekcije *Helicobacter pylori* u djece i adolescenata. *Liječ Vjesn.* 2022;144:197–206.
42. Rosen R, Amirault J, Liu H, Mitchell P, Hu L, Khatwa U *i sur.* Changes in gastric and lung microflora with acid suppression: acid suppression and bacterial growth. *JAMA Pediatr.* 2014;168(10):932–7.
43. Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. *JAMA Pediatr.* 2023;177(10):1028–38.
44. Trikha A, Baillargeon JG, Kuo YF, Tan A, Pierson K, Sharma G *i sur.* Development of food allergies in patients with gastroesophageal reflux disease treated with gastric acid suppressive medications. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):582–8.
45. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(12):697–710.
46. Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(9):915–25.
47. Tighe MP, Andrews E, Liddicoat I, Afzal NA, Hayen A, Beattie RM. Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8(8):CD008550.
48. Omari TI, Benninga MA, Sansom L, Butler RN, Dent J, Davidson GP. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2006;149(4):468–74.
49. Puoti MG, Assa A, Benninga M, Broekaert IJ, Carpi FJM, Deganello Saccomani M *i sur.* Drugs in Focus: Domperidone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(2):e13–e22.
50. Hirsch S, Nurko S, Mitchell P, Rosen R. Prucalopride for treatment of upper gastrointestinal symptoms in children. *Paediatr Drugs.* 2022;24:73–81.
51. 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(9):791–4.
52. Lee SL, Sydorak RM, Chiu VY, Hsu JW, Applebaum H, Haigh PI. Long-term antireflux medication use following pediatric Nissen fundoplication. *Arch Surg.* 2008;143(9):873–6.
53. McKinley SK, Dirks RC, Walsh D, Hollands C, Arthur LE, Rodriguez N *i sur.* Surgical treatment of GERD: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35(8):4095–123.
54. Cullis PS, Siminas S, Losty PD. Efficacy of antireflux surgery in children with or without neurological impairment: a systematic review. *Br J Surg.* 2020;107(6):636–46.
55. Gatti C, di Abriola GF, Villa M, De Angelis P, Laviani R, La Sala E *i sur.* Esophagogastric dissociation versus fundoplication: Which is best for severely neurologically impaired children? *J Pediatr Surg.* 2001;36(5):677–80.
56. Cuzzolin L, Locci C, Chicconi E, Antonucci R. Clinical use of gastric antisecretory drugs in pediatric patients with gastroesophageal reflux disease: a narrative review. *Transl Pediatr.* 2023;12(2):260–70.
57. DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:190–200.
58. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308–28.