

# Postupnik za procjenu i liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti u dječjoj dobi

Oleg Jadrešin<sup>1</sup>, Orjena Žaja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

<sup>2</sup>Odjel za pedijatrijsku gastroenterologiju i hepatologiju, Centar za poremećaje u jedenju kod djece i adolescenata, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice

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.

## Definicija

*Gastroezofagealni refluks (GER)* predstavlja vraćanje sadržaja želuca u jednjak s ili bez regurgitacije i/ili povraćanja. Refluks se smatra patološkim i označava *gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB)* ukoliko dovodi do značajnih (zabrinjavajućih) simptoma i/ili komplikacija, poput ezofagitisa ili striktura jednjaka. Prolazne relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera nevezane uz gutanje (eng. transient lower esophageal sphincter relaxations, TLESRs) glavni su mehanizam nastanka refluksa, a manji je dio refluksnih epizoda posljedica nemogućnosti porasta tlaka donjeg sfinktera tijekom naglog porasta intraabdominalnog tlaka ili kronično sniženog tlaka donjeg sfinktera.

Simptomi refluksne bolesti nisu specifični, razlikuju se ovisno o dobi djeteta i stoga je ponekad teško dokazati da su jasno povezani s refluksom (1-3).

Regurgitacija (vraćanje želučanog sadržaja do usne šupljine) i povraćanje (aktivno izbacivanje sadržaja iz gornjeg probavnog sustava) najčešći su u dojenačkoj dobi, a vezani su uz više čimbenika (povećani kalorijski unos, usporeno pražnjenje želuca, smanjenu rastezljivost fundusa želuca). Svakodnevno regurgitiranje hrane prisutno je u oko 50% djece u dobi do 3 mjeseca, a u većine nestaje do dobi 12-14 mjeseci. Refluksne epizode povremeno izazovu 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 sindrom poseban klinički entitet s regurgitiranjem hrane i ponovnim gutanjem unutar nekoliko minuta od obroka zbog voljne kontrakcije abdominalnih mišića, najčešće u psihomotorno oštećene djece. 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 8. godine) i adolescenata javljaju se simptomi koji se opisuju u odraslih osoba, poput žgaravice i osjećaja regurgitacije hrane (1,4,5). GERB je čest u djece s astmom, ali se recidivirajuće aspiracijske pneumonije u pravilu javljaju u neurološki oštećene djece i djece s orofaringealnom disfunkcijom. Teži oblici refluksne bolesti danas se uglavnom susreću u djece s kroničnim respiracijskim bolestima (cistična fibroza), neurološkim oštećenjem, nekih genetskih sindroma (sindrom Down, sindrom Cornelia de Lange), nedonoščadi i nakon operacijske korekcije atrezije jednjaka. Preuhranjena i pretiła djeca imaju povećan rizik javljanja refluksne bolesti (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.

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

1. *Opći:* iritabilnost, nenapredovanje, odbijanje obroka, distoni pokreti vrata (Sandiferov sindrom), dentalne erozije, anemija

2. *Gastrointestinalni*: ponavljana regurgitacija s ili bez povraćanja, žgaravica ili bol u prsištu, epigastična bol, hematemeza, disfagija/odinofagija, 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.

Iritabilnost kao jedini simptom malo je vjerojatna manifestacija refluksne bolesti u dojenčadi (1,4).

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

1. *Opći*: gubitak tjelesne mase, letargija, vrućica, izrazita iritabilnost/bol, dizurija, početak regurgitacije/povraćanja nakon 6. mjeseca života ili perzistiranje tegoba nakon dobi 12-18 mjeseci
2. *Neurološki*: izbočena fontanela, ubrzani rast opsega glave, cerebralni napadi, makro/mikrocefalija
3. *Gastrointestinalni*: perzistirajuće povraćanje u luku, noćno povraćanje, povraćanje bilijarnog sadržaja, hematemeza, kronični proljev, pojava svježe krvi u stolici, distenzija trbuha (1,4).

*Diferencijalna dijagnoza* refluksne bolesti u djece uključuje brojna stanja. To su:

1. Gastrointestinalna opstrukcija (pilorostenozna, malrotacija s volvulusom, invaginacija, Hirschsprung-ova bolest, antralna/duodenalna membrana, strano tijelo, inkarcerirana hernija, sindrom gornje mezenterijske arterije)
2. Drugi gastrointestinalni poremećaji: ahalazija, gastropareza, gastroenteritis, peptička ulkusna bolest, eozinofilni ezofagitis, nutritivna alergija, kronična upalna bolest crijeva, pankreatitis, apendicitis
3. Neurološki poremećaji: hidrocefalus, subduralni hematoma, intrakranijsko krvarenje/tumor

4. Metabolički/endokrinološki poremećaji: galaktozemija, nasljedna intolerancija fruktoze, poremećaji ciklusa ureje, organske acidemije, aminoacidopatije, poremećaji oksidacije masnih kiselina, kongenitalna adrenalna hiperplazija/adrenalna kriza
5. Infekcijske bolesti: sepsa/meningitis, infekcija mokraćnog sustava, respiracijske infekcije, upala srednjeg uha, hepatitis
6. Ostala stanja: sindrom cikličkog povraćanja, bulimija nervoza, ruminacijski sindrom, otrovanje olovom, vaskularni prsten, poremećaji autonomnih funkcija, zanemarivanje/zlostavljanje djeteta (4).

### **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 načinu hranjenja (duljina hranjenja, volumen obroka, način pripreme obroka ukoliko se radi o adaptiranom mliječnom pripravku), tipu regurgitacije/povraćanja (dnevno/noćno, vremenska povezanost s obrokom, povraćeni sadržaj), kao i somatski i neurološki razvoj djeteta (5-9). Fiziološki dojenački refluks rijetko počinje prije navršenog prvog tjedna ili nakon 6. mjeseca (4). Postojanje upozoravajućih znakova upućuje na potrebu dijagnostičke obrade. Roditelji dojenčadi s izraženim simptomima intenzivnog plača i izvijanja koja uredno napreduju često traže da se započne antirefluksna terapija, odnosno dijagnostička obrada. Unatoč tome, smatra se da u odsutnosti upozoravajućih znakova dijagnostika i terapija (uključujući antisekretornu terapiju) nije potrebna, ukoliko nema utjecaj na hranjenje, somatsko ili neurološko napredovanje (1,4).

Početak simptoma nakon 6. mjeseca ili nastavak simptoma nakon navršenih godinu dana upućuje na potrebu razmatranja drugog uzroka simptoma, a ne refluksne bolesti. Cilj dijagnostičke obrade je isključenje stanja koja mogu imitirati refluksnu bolest i otkrivanje komplikacija refluksne bolesti. Dijagnostički testovi koje koristimo su laboratorijski testovi, kontrastne pretrage, ezofagogastroduodenoskopija i višekanalna intraluminalna impedanca jednjaka, ovisno o simptomima (4).

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

### *Dijagnostička obrada*

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 (4).

*Pasaža gornjeg 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 je dijagnostička obrada djece s upozoravajućim simptomima, simptomima jakog intenziteta, simptomima refraktornim na terapiju i u isključenju anatomskih anomalija koje mogu imitirati kliničku sliku refluksne bolesti, odnosno komplikacija refluksne bolesti (striktura jednjaka). U djece s ekstraefagealnim simptomima uloga ove pretrage je isključenje traheofagealne fistule i procjena pražnjenja sadržaja jednjaka u djece s visokim rizikom aspiracije (1,4).

Videofluoroskopska analiza akta gutanja metoda je izbora za procjenu postojanja orofaringealne disfagije s posljedičnom aspiracijom u dišni sustav, što može imitirati kliničku sliku refluksne bolesti (4,10).

*Ultrazvuk* nije metoda koja bi trebala služiti u dijagnostici refluksne bolesti. Dijagnostička uloga ultrazvuka je isključivanje drugih stanja koja mogu imitirati kliničku sliku refluksne bolesti, poput pilorostenoze, hidronefroze, kolelitijaze, torzije ovarija, apendicitisa i sl. Iskusi i educirani ultrasoničar može detektirati hijatalnu herniju, procijeniti duljinu i poziciju donjeg efagealnog sfinktera u odnosu na ošit, odrediti gastroefagealni (Hisov) kut, čak i procijeniti motilitet želuca (4).

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

1. Otkrivanje erozivnog efagitisa (prisutnost „prekida sluznice“, engl. *mucosal breaks*)

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).

Kako je negativna prediktivna vrijednost nalaza makroskopski i histološki normalne sluznice jednjaka relativno niska, uredan endoskopski nalaz ne isključuje mogućnost postojanja gastroezofagealne refluksne bolesti (11,12). 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 (4,11,12). Unatoč razmjerno niskoj učestalosti komplikacija endoskopije gornjeg probavnog sustava u djece, radi se o invazivnoj dijagnostičkoj metodi koja zahtjeva 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.

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).

*Manometrija jednjaka visoke rezolucije* (HRM, eng. high resolution manometry) 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 impedance jednjaka može bolje odrediti korelaciju kašlja i refluksa zbog detekcije porasta tlaka tijekom kašlja (13). Stoga bi

manometriju trebalo koristiti u jasno 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 ukoliko refluksni simptomi ne odgovaraju na standardnu terapiju i ako se sumnja u poremećaj u pražnjenju želuca (4).

#### *Pokusna primjena inhibitora protonske pumpe – farmakološki dijagnostički test*

Kratka pokusna primjena inhibitora protonske pumpe tijekom 1-2 tjedna koristi se u odraslih osoba s tipičnim refluksnim simptomima (žgaravica, retrosternalna ili epigastrična bol). Empirijska primjena inhibitora protonske pumpe se ne preporučuje u dojenačkoj dobi. Kako se jasno smanjenje refluksnih simptoma u djece događa 2-4 tjedana nakon započinjanja terapije, u većeg djeteta i adolescenta s tipičnim simptomima refluksne bolesti može se pokusno primijeniti inhibitor protonske pumpe tijekom 4-8 tjedana. U djece s ekstraesofagealnim simptomima nema dovoljno dokaza koji bi preporučili pokusnu primjenu inhibitora protonske pumpe (4).

#### *pH-metrija jednjaka*

pH-metrija jednjaka je pretraga kojom se određuje učestalost i trajanje epizoda kiselog refluksa tijekom 24 sata. Metoda koristi transnazalno postavljenu mikroelektrodu u distalni dio jednjaka kojom se svakih četiri do osam sekundi mjeri intraesofagealna pH vrijednost na mjestu postavljene mikroelektrode. Gornja granica normale za refluksni indeks (dio ukupnog vremena tijekom kojeg 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 su nemogućnost detektiranja refluksa sadržaja pH vrijednosti iznad 4, što se odnosi na 45-89% refluksnih epizoda u djece, posebice ukoliko se radi o ekstraesofagealnim simptomima. Stoga su indikacije za pH-metriju jednjaka znatno sužene i ograničene na situacije kad nije dostupna višekanalna intraluminalna impedanca:

1. Korelacija simptoma s kiselim refluksnim epizodama

2. Razlikovanje ne-erozivne refluksne bolesti od drugih poremećaja sa sličnim simptomima (funkcijska žgaravice, 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).

*Endoskopski izgled dišnog puta* (larinksa) ne korelira jasno s patološkim gastroezofagealnim refluksom i ne bi se trebao rutinski koristiti u postavljanju dijagnoze refluksne bolesti (4). Ipak, danas postoje razvijeni bodovni sustavi koji na temelju anamneze i ORL endoskopskog nalaza upućuju na vjerojatnost postojanja refluksne bolesti (14).

*Višekanalna intraluminalna impedanca* (pH-MII) je metoda kojom se na temelju promjena otpora pri prolazu bolusa određuje ukupni refluks (kiseli, slabo kiseli i ne-kiseli, 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 impedance 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, a u djece s neurološkim poremećajima i astmom oko 50% refluksnih epizoda nije kiselo i stoga ih konvencionalna pH-metrija ne otkriva. Intraluminalna impedanca jednjaka nije, međutim, dostupna u svim centrima. Kao i za pH- metriju jednjaka, i za intraluminalnu impedancu jednjaka ne postoje referentne vrijednosti za populaciju zdrave djece, a postojeće su izvedene iz populacije simptomatske djece (15,16). U djece s poremećajima motiliteta i značajnim ezofagitisom mjerenje impedance može propustiti dio refluksnih epizoda zbog niskih bazalnih vrijednosti impedance (refluksna epizoda odgovara padu impedance od više od 50%) (15,16). 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 ne-erozivne refluksne bolesti (NERB), hipersenzitivnog jednjaka i funkcijskih 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 ne-kiselim refluksnim epizodama, ali bez patološkog refluksa) i funkcijske žgaravice (negativna korelacija sa simptomima i bez patološkog refluksa). Hipersenzitivni jednjak moguće je liječiti antirefluksnom terapijom, a funkcijsku žgaravicu neuromodulatorima (17).

2. Određivanje ne-kiselog refluksa i procjena učinkovitosti antisekretorne terapije
3. Određivanje korelacije simptoma s kiselim i ne-kiselim 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 (symptom index, SI), indeks osjetljivosti simptoma (symptom sensitivity index, SSI) i vjerojatnost povezanosti sa simptomima (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).

## **Liječenje**

### *Nefarmakološke mjere*

*Promjene životnih navika i prehrane.* U djece i adolescenata s refluksom kao prva mjera preporuča se izbjegavanje kofeina, čokolade i začinjene 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 mliječnog dojenčkog pripravaka,* najčešće rižinim pahuljicama, dugo se primjenjuje kao simptomatsko liječenje dojenačke regurgitacije. Radi se o jednostavnom postupku koje smanjuje učestalost vidljive regurgitacije, iako randomizirane kliničke studije nisu potvrdile smanjenje refluksnog indeksa. Zbog mogućeg sadržaja anorganskog arsena u

riži potrebno je koristiti rižine dojenačke pahuljice s niskim udjelom arsena ili bez arsena. Na tržištu postoji i više vrsta adaptiranih mliječnih pripravaka koje sadrže kukuruzni škrob ili rogačevu gumu, a da pri tom ne povećavaju bitno kalorijski sastav. Izdojeno majčino mlijeko moguće je zagustiti rogačevom gumom (preporučljivo tek nakon 42. tjedna gestacije) (18,19).

Općenito se u dojenčadi preporuča izbjegavati prekomjeran kalorijski unos i prilagoditi učestalost i volumen obroka dobi i tjelesnoj masi djeteta. S obzirom da dio dojenčadi s alergijom na proteine kravljeg mlijeka učestalo regurgitira i povraća, odnosno ima simptome jednake gastroezofagealnoj bolesti, u djece koja nisu dojena preporuča se uvesti ekstenzivni hidrolizat proteina sirutke ili kazeina (engl. *extensively hydrolysed formula, eHF*) tijekom 2-4 tjedna (4,20). U dojene djece preporuča se eliminacija kravljeg mlijeka iz prehrane majke. Primjena aminokiselinske (elementarne) formule (engl. *amino acid-based formula, AAF*) preporuča se samo u djece s intraktabilnim 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 se zbog sigurnosti i mogućeg rizika iznenadne dojenačke smrti preporuča samo supinacijski položaj, a u starije djece položaj na lijevom boku s povišenim uzglavljem (4).

#### *Antacidi i alginati*

Alginati (natrij alginat, magnezij alginat) u dodiru sa želučanom kiselinom stvaraju površni gel, a natrij ili kalij-karbonat u pripravku oslobađaju ugljik-dioksid koji stvoreni gel pretvara u pjenu. Alginati mogu smanjiti vidljivu regurgitaciju i povraćanje, iako ne mijenjaju značajno parametre refluksa na impedanci, odnosno pH metrijji jednjaka. S druge strane, neki preparati sadrže značajne količine natrija, kalcija i aluminijskog zbog čega su nepovoljni za dugoročnu uporabu u djece. Općenito, s obzirom na nedovoljno dokaza o učinkovitosti antacidi/alginati se ne bi trebali koristiti za dugotrajno liječenje refluksne bolesti u djece (4).

#### *Antisekretorni lijekovi*

Antagonisti H<sub>2</sub> receptora inihibiraju histaminske receptore parijetalnih stanica i tako smanjuju izloženost jednjaka kiselinu. Dnevna terapijska doza ranitidina u refluksnoj bolesti u djece je relativno visoka i iznosi 5-10 mg/kg/dan, a u odraslih bolesnika je opisan fenomen tahifilaksije (tolerancije na učinak lijeka) već nekoliko dana nakon započinjanja liječenja. Potrebno je

napomenuti da su neki pripravci ranitidina nedavno povučeni s tržišta zbog kontaminiranosti N-nitrozodimetilaminom. Učinak H<sub>2</sub>-antagonista je najbolji u blažem ezofagitisu i danas su ih u dugotrajnoj terapiji uglavnom zamjenili inhibitori protonske pumpe (IPP) s jačim i duljim antisekretornim učinkom. U početku liječenja koristi se IPP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) u većoj dozi, s kasnijom redukcijom doze i eventualnom terapijom održavanja. Doze omeprazola koje su u djece potrebne za normalizaciju pH vrijednosti u jednjaku kreću se između 1 i 4 mg/kg/dan, a uobičajena preporučena doza iznosi 1 mg/kg u jednoj dnevnoj dozi, barem 15 minuta prije obroka. Preporučene doze inhibitora protonske pumpe za liječenje refluksne bolesti u djece navedene su u tablici 1. Nakon 4-8 tjedana liječenja omeprazolom i lansoprazolom u oko 75% djece s refluksnim ezofagitisom dolazi do povlačenja simptoma i endoskopskih promjena, ukoliko se postigne adekvatna supresija lučenja kiseline. U bolesnika s respiracijskim simptomima GERB-a preporuča 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).

IPP su u različitim državama dostupni u obliku kapsula ili tableta s granulama koje se oslobađaju tek nakon prolaska kroz želudac (engl. «enteric coated»). Jedino kapsule s mikrogranulama smiju se otvoriti i tako primjeniti u kiselom mediju (voćni sok, jogurt) ukoliko ih dijete ne može progutati (1).

Rizici prolongirane primjene IPP nisu još uvijek sasvim jasni, iako se prolongirana inhibicija lučenja kiseline dovodi se u vezu s povećanom učestalosti infekcija (pneumonija, gastroenteritisa, uključujući kolitis izazvan *Clostridium difficile*, gornjih respiracijskih i urinarnih infekcija) u djece, a u starijih bolesnika je opisano više slučajeva akutnog intersticijskog nefritisa (1,4,21,22). Također, hiperplazija stanica sličnim enterokromafinima i polipa fundusa želuca povezuje se s dugoročnom primjenom IPP-a (23,24). Stoga bi IPP trebalo propisivati samo ukoliko postoji jasna dijagnoza refluksne bolesti, i to u najnižoj mogućoj dozi, najkraće moguće vrijeme (4,5).

Inhibitori H<sub>2</sub>-receptora se preporučuju u slučaju nedostupnosti IPP-a ili kontraindikacije za njihovu primjenu (4). U slučaju tipičnih simptoma refluksne bolesti (žgaravica, retrosternalna ili epigastrična bol) preporuča se provesti terapiju inhibitorom protonske pumpe ili H<sub>2</sub>-

receptora tijekom 4-8 tjedana. U djece s ekstraesofagealnim simptomima ne preporuča se propisivati antisekretorne lijekove ukoliko nisu prisutni i tipični simptomi refluksne bolesti ili je dijagnostičkom obradom dokazan GERB. Ukoliko nema odgovora nakon 4-8 tjedana terapije, potrebno je razmotriti druge moguće uzroke tegoba.

U dojenačkoj regurgitaciji inače zdrave djece ne preporuča se propisivanje antisekretornih lijekova jer nemaju terapijskog učinka (1,4).

### *Prokinetici*

Baklofen, agonist GABA<sub>B</sub>-receptora značajno smanjuje prolazne relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera, ubrzava pražnjenje želuca i smanjuje refluks. Unatoč svojoj učinkovitosti lijek se ne preporuča kao prva linija terapije, najviše zbog nuspojava (vrtoglavica, slabost, sniženje konvulzivnog praga). Njegova primjena se može razmotriti prije antirefluksne operacije u djece u koje je drugo farmakološko liječenje bilo bez uspjeha, a preporučena doza je 0.5 mg/kg/dan (maks. 80 mg/dan).

Domperidon i metoklopramid su antidopaminergički lijekovi koji ubrzavaju pražnjenje želuca, no njihova učinkovitost u liječenju refluksne bolesti nije potvrđena u većim kliničkim studijama. Metoklopramid ima značajne nuspojave (ekstrapiramidne nuspojave, proljev, sedaciju, poremećaje 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. Zbog mogućih nuspojava oba lijeka trebalo bi koristiti kao zadnju liniju terapije težih oblika refluksne bolesti.

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 stenoze pilorusa. Također, opisano je produljenje QT 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 (1,4).

Cisaprid je serotoninergički lijek koji dovodi do otpuštanja acetil-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).

### *Kirurško liječenje*

Antirefluksne su se operacije (otvorena ili laparoskopska fundoplikacija) prije široko primjenjivale, no više novijih studija osporilo je njihovu učinkovitost. Uspjeh operacije i potpun nestanak refluksnih simptoma djece je iznad 85%, iako je učinkovitost najmanja u djece s ekstraefagealnim simptomima pa više od 75% djece uzima IPP godinu dana nakon operacije (1,4,25,26). 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 ili koja imaju komplikacije refluksne bolesti koje ih životno ugrožavaju. Prije operacije treba isključiti druge moguće bolesti koje imitiraju GERB, odnosno potvrditi dijagnozu refluksne bolesti (1,4).

Totalna ezofagogastrična diskonekcija (TED, operacija po Bianchi-ju) alternativa je fundoplikaciji koja se može 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 se ezofagojejunalna anastomoza, a biliopankreasna vijuga anastomozira se s jejunalom vijugom oko 30 cm distalno. Gastrično hranjenje može se nastaviti na gastrostomu bez opasnosti od refluksa (27).

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 ne-farmakološke i farmakološke mjere*

Učinkovitost liječenja u djeteta s refluksnom bolešću bi trebalo bi procijeniti nakon 4-8 tjedana, a ukoliko 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 4-8 tjedana liječenja preporuča 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 (ukoliko nije učinjena u posljednjih 6 mjeseci) i pasažu gornjeg dijela probavnog sustava (ukoliko nije učinjena unutar 12 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 kojeg postoji sumnja na refluksnu bolest navedeni su u grafikonima 1 i 2.

*Pedijatrijskom gastroenterologu potrebno je uputiti dijete ukoliko:*

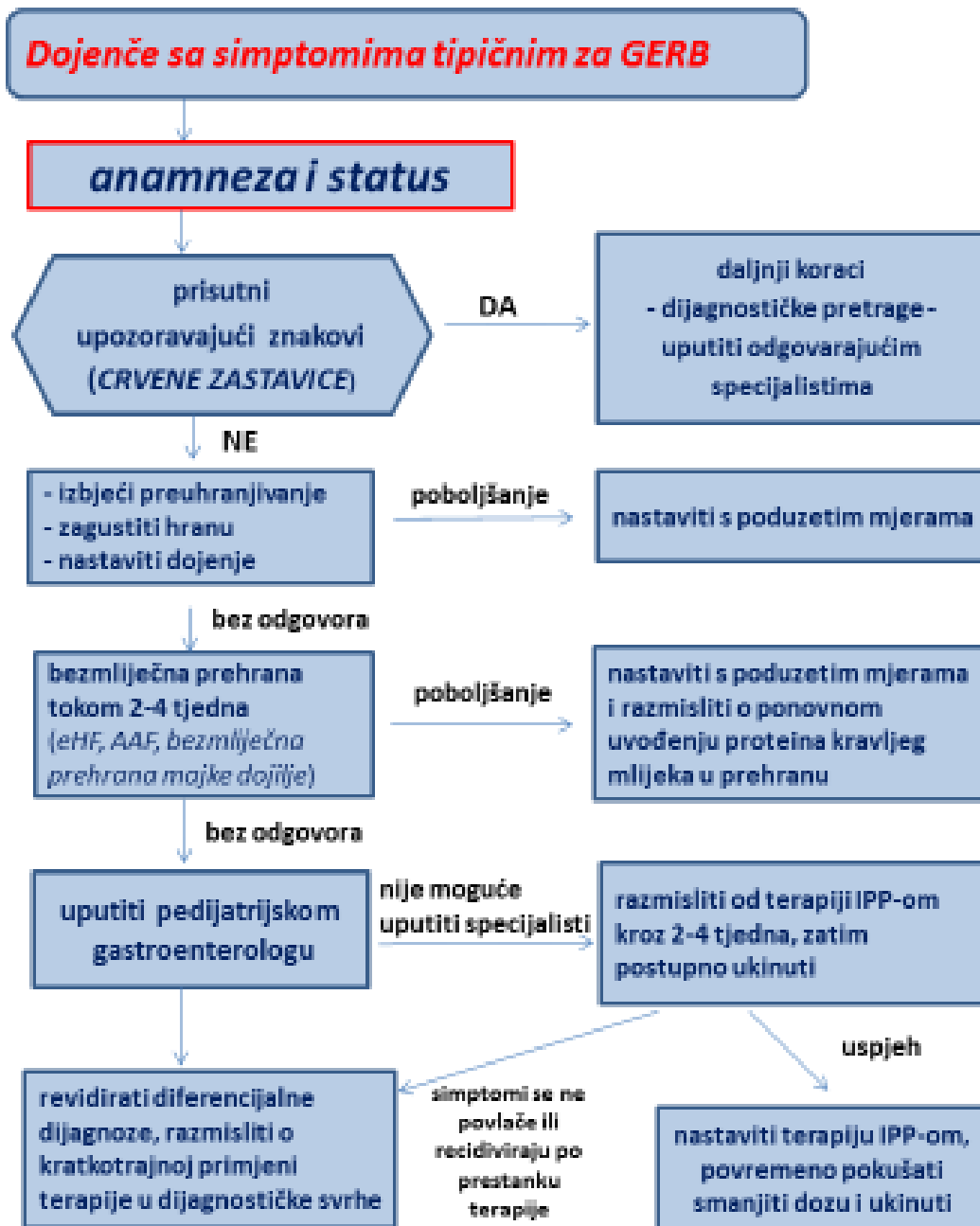
1. Postoje upozoravajući znakovi i simptomi koji upućuju na bolest probavnog sustava
2. Simptomi ne reagiraju na optimalno liječenje
3. Nije moguće trajno ukinuti terapiju unutar 6-12 mjeseci (dodatnu obradu potrebno je razmotriti nakon 4-8 tjedana terapije ukoliko je klinički indicirano)(4).

**Tablica 1.** Preporučene doze inhibitora protonske pumpe za terapiju GERB-a u dojenčadi i djece (prema ref. 4)

<i>Generički naziv lijeka</i>	<i>Preporučena dnevna doza lijeka</i>	<i>Maksimalna preporučena dnevna doza lijeka*</i>
Omeprazol	1-4 mg/kg/dan	40 mg
Lansoprazol	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

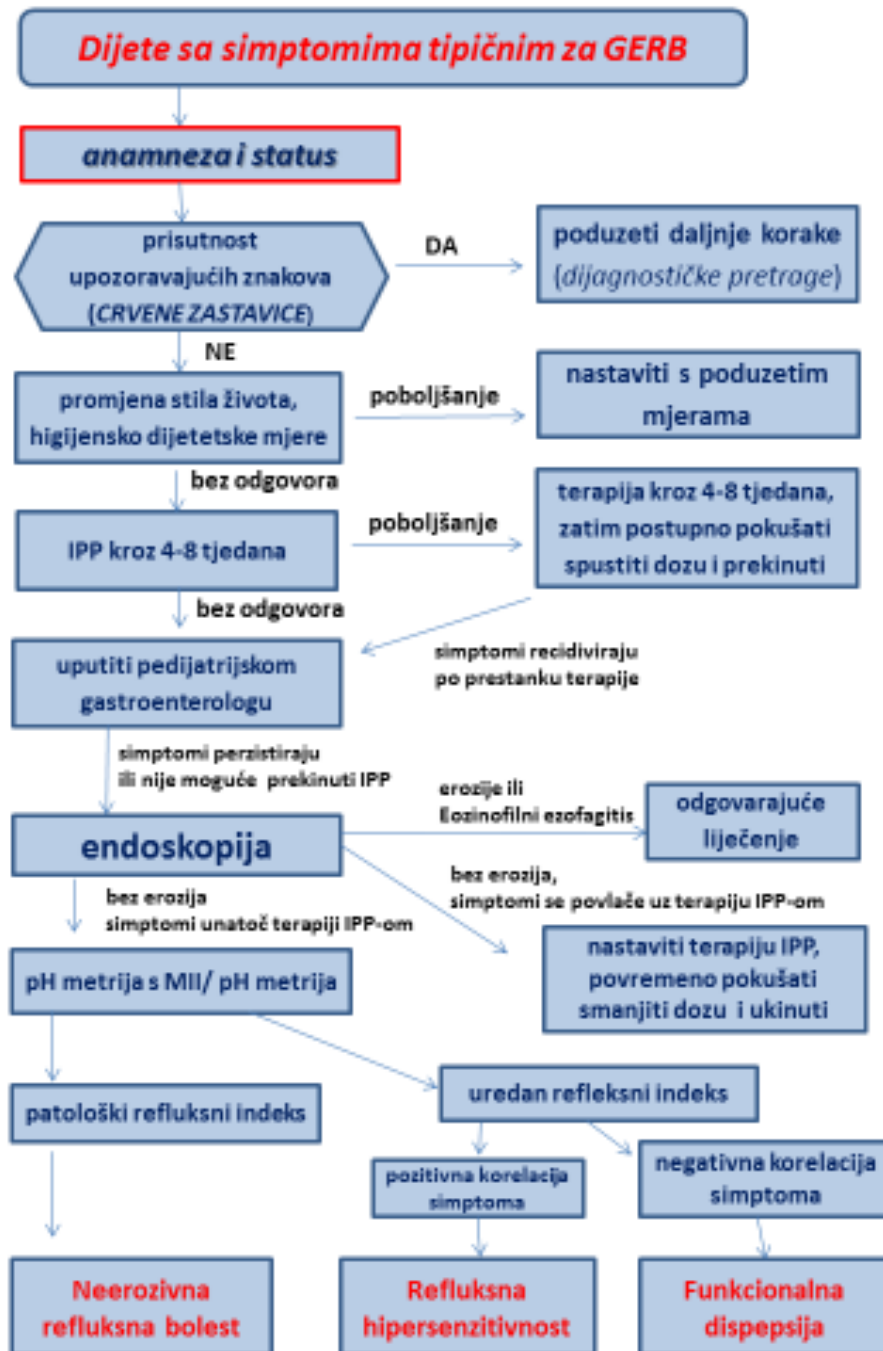
\*U terapiji težih oblika refluksne bolesti mogu se koristiti i veće doze od maksimalnih preporučenih, sukladno preporukama za liječenje odraslih (napomena autora: Jadrešin O, Žaja O).

**Grafikon 1.** Dojenče sa sumnjom na GERB - hodogram kliničkog pristupa (prema ref. 4)





**Grafikon 2.** Dijete sa sumnjom na GERB – hodogram kliničkog pristupa (prema ref. 4)



## Literatura:

1. Vandенplас Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. 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, et al. [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, et al. 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, Vandенplас Y, Singendonk M, et al. 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):516-554.
5. Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, et al. 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.
6. Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, et al. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci* 2006;51(5):858-63.
7. Gunasekaran TS, Dahlberg M, Ramesh P, et al. Prevalence and associated features of gastroesophageal reflux symptoms in a Caucasian-predominant adolescent school population. *Dig Dis Sci* 2008;53(9):2373-9.
8. 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.
9. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, et al. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr* 2009;98(7):1189-93.

10. Weir KA, McMahon S, Taylor S, et al. Oropharyngeal aspiration and silent aspiration in children. *Chest* 2011;140(3):589-97.
11. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, et al. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(5):510-5.
12. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, et al. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982;83(4):818-23.
13. Rosen R, Amirault J, Giligan E, et al. Intraesophageal pressure recording improves the detection of cough during multichannel intraluminal impedance testing in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1):22-6.
14. 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.
15. Mousa H, Machado R, Orsi M, et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH (MII-pH): multicenter report of normal values from 117 children. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16(8):400.
16. Heard R, Castell J, Castell DO, et al. Characterization of patients with low baseline impedance on multichannel intraluminal impedance-pH reflux testing. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(7):e55-7.
17. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, et al. 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.
18. Beal J, Silverman B, Bellant J, et al. Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a xanthan gum-containing thickening agent. *J Pediatr* 2012;161(2):354-6.
19. Woods CW, Oliver T, Lewis K, et al. Development of necrotizing enterocolitis in premature infants receiving thickened feeds using SimplyThick(R). *J Perinatol* 2012;32(2):150-2.
20. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. 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.
21. Rosen R, Amirault J, Liu H, et al. Changes in gastric and lung microflora with acid suppression: acid suppression and bacterial growth. *JAMA Pediatr* 2014;168(10):932-7.
22. Trikha A, Baillargeon JG, Kuo YF, et al. Development of food allergies in patients with gastroesophageal reflux disease treated with gastric acid suppressive medications. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(6):582-8.

23. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(12):697-710.
24. 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):915-925.
25. 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.
26. Lee SL, Sydorak RM, Chiu VY, et al. Long-term antireflux medication use following pediatric Nissen fundoplication. *Arch Surg* 2008;143(9):873-6.
27. Gatti C, di Abriola GF, Villa M, et al. Esophagogastric dissociation versus fundoplication: Which is best for severely neurologically impaired children? *J Pediatr Surg* 2001;36(5):677-80.