

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

velice nás těší Váš vzrůstající zájem o náš časopis Česko-slovenská pediatrie.

Daří se nám získávat příspěvky od zkušených specialistů na jednotlivé odbornosti dětského lékařství a doufám, že i pro Vás jsou tyto články zajímavé, i když se třeba přímo netýkají Vaší specializace.

Chceme v tomto trendu pokračovat a uvítáme příspěvek od každého, kdo může přijít s novými poznatky nebo podněty pro Vaši praxi.

Díky všem uvedeným skutečnostem můžeme zvýšit počet ročně vydaných čísel našeho časopisu ze šesti na osm. Některá čísla i v tomto roce budou monotematická, kde se můžete seznámit podrobněji s určitou problematikou dětského lékařství. Jsme zvědaví na Váš ohlas a očekáváme i návrhy na další jednotlivá témata.

Za redakci časopisu Česko-slovenská pediatrie

**Prof. MUDr. Hana Hrstková, CSc.**

vedoucí redaktorka

## Nemoc z gastroezofageálního refluxu v pediatrii – potřebujeme nová doporučení?

V tomto čísle časopisu Česko-slovenská pediatrie jsou čtenářům předkládána nová česká doporučení pro diagnostiku a léčbu refluxního onemocnění u dětí. Refluxní onemocnění (RO) je v pediatrii častým problémem a může se projevovat řadou často nespecifických příznaků. I přesto, že na první pohled se může RO jevit jako jednoduše diagnostikovatelné i léčitelné, ve skutečnosti v sobě tato problematika skrývá řadu nástrah jak pro pacienta, tak pro lékaře a při nevhodném přístupu se lehce můžeme dopustit chyb, které spočívají jak ve výběru nevhodných diagnostických metod, tak v indikaci potencionálně neefektivní léčby, která s sebou může nést rizika v podobě řady nežádoucích účinků.

Na otázku, zda je třeba v ČR doporučených postupů pro RO, je jen jediná správná odpověď. Samozřejmě ano, a to z mnoha důvodů. V klinické praxi se často uchylujeme ke sporným diagnostickým i terapeutickým postupům – např. u prospívajících ublinkávajících kojenců. Stále ještě jsou pracoviště, kde je k diagnostice RO využíváno sonografické vyšetření. Nejednotný je přístup k indikaci impedančního a pH-metrického vyšetření. V řadě případů jsou neindikovaně používána prokinetika, mohou se vyskytnout sporné indikace k provedení fundoplikace. Nejméně přehledná je situace v oblasti tzv. mimojícnových příznaků RO, kde se postupy liší nejen mezi jednotlivými pediatrickými subspecializacemi, ale dokonce i mezi lékaři v rámci daného podoboru. Ve všech výše uvedených oblastech a v mnoha dalších bylo nutno dosáhnout konsensu a poskytnout tak praktické rady pro kolegy v terénu. Žijeme v době medicíny založené na důkazech a měli bychom se tedy posunout z přístupu čistě zkušenostního k přístupu kombinovanému. V zahraniční literatuře je nyní k dispozici řada zdrojových dat i doporučených postupů, které se mohou stát inspirací i pro tuzemské lékaře.

Tato doporučení jsou výjimečná jednak svým rozsahem a podrobností, s jakou se problematice RO věnují, dále vysokou mírou odkazu na vědecké důkazy v podobě bohatě citované literatury a v neposlední řadě také autorským kolektivem, který je tvořen největšími odborníky v oborech, které s dg. RO přicházejí běžně do styku a mezi nimiž bylo nutno dosáhnout konsensu. Čtenáři je tak předkládán ucelený text s praktickými body, který vznikl jako společný materiál dětských gastroenterologů, pneumologů, ORL lékařů, neonatologů, chirurgů a PLDD. V jednotlivých bodech doporučení bylo dosaženo široké shody a text se tak může stát fundamentálním podkladem pro rozhodování specialistů příslušných odborností v klinické praxi.

**Doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.**

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

**MUDr. Iveta Čierna, PhD.**

2. dětská klinika LFUK a DFNSP, Bratislava

**MUDr. Renáta Szépeová, PhD.**

Klinika dětí a dorastu UN, Martin

# DIAGNOSTIKA A LÉČBA REFLUXNÍHO ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ: ČESKÝ SJEDNOCENÝ DOPORUČENÝ POSTUP Z POHLEDU GASTROENTEROLOGA, PNEUMOLOGA, ORL LÉKAŘE, NEONATOLOGA A CHIRURGA

## KOLEKTIV AUTORŮ:

MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.<sup>1</sup>; MUDr. Kateřina Bajerová, Ph.D.<sup>2</sup>;  
doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.<sup>1</sup>; MUDr. Adam Cipra<sup>3</sup>; MUDr. Nabil El-Lababidi<sup>4</sup>;  
MUDr. Michal Jurovčík<sup>5</sup>; MUDr. Rami Katra<sup>5</sup>; MUDr. Jan Melek<sup>6</sup>; MUDr. Alice Mocková, Ph.D.<sup>7</sup>;  
prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.<sup>1</sup>; MUDr. Jan Schwarz<sup>8</sup>; MUDr. Jarmila Turzík<sup>9</sup>;  
MUDr. Zuzana Vančíková, CSc.<sup>4</sup>; MUDr. Martin Vyhnánek<sup>10</sup>; MUDr. Radim Vyhnánek<sup>11</sup>

## PRACoviŠTĚ AUTORŮ:

- 1: Pediatriká klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha
- 2: Pediatriká klinika, LF MU a FN Brno, Brno
- 3: Dětská klinika, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem
- 4: Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
- 5: Klinika ušní, nosní a krční, 2. LF UK a FN Motol, Praha
- 6: Dětská klinika, FN a LF UK, Hradec Králové
- 7: Neonatologické oddělení FN, Plzeň
- 8: Dětská klinika FN a LF UK, Plzeň
- 9: Pediatriké oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha
- 10: Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha
- 11: Pediatriká klinika IPVZ, 1. LF UK a TN, Praha

**Vedoucí redaktor textu:** MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.

ÚNOR 2016

# Nomenklatura:

„**Gastroezofageální reflux**“, označovaný zkratkou **GER**, je fyziologický děj vyjadřující návrat žaludečního obsahu do jícnu. Z pojmu není jasné, zda se mluví o ději dlouhodobém či o jednorázové epizodě. Proto jsme se v tomto textu rozhodli místo zkratky GER či označení gastroezofageální reflux používat pojem „refluxní epizoda“.

GER se často zaměňuje za „**GERD**“ (gastroezofageální **refluxní onemocnění**) a pacienti, ale často také lékaři hovoří o refluxu jako o nemoci. V tomto textu tedy na místo GERD užíváme „**refluxní onemocnění**“ a podle symptomatologie pak hovoříme o „**refluxním onemocnění s jícnovými příznaky**“ či „**refluxním onemocnění s mimojícnovými příznaky**“.

# Kontroverze:

Přestože je refluxní onemocnění v dětském věku velmi aktuální téma, kvalitních studií, které by vyjasnily ty nejdůležitější body léčby a diagnostiky, bylo publikováno jen velmi málo. Postupy u refluxního onemocnění větších dětí jsou poměrně dobře literárně doloženy. Naopak největší nedostatek kvalitních prací je v oblasti mimojícnových příznaků refluxního onemocnění. Tento nedostatek pak vede k nejednotnosti doporučení a postupů, které jsou pak spíše založeny na názoru odborníků, a proto se markantně liší napříč odbornostmi. V našem textu jsme se snažili názory sjednotit. Bylo tedy třeba akceptovat kompromisy. Na zásadních bodech jsme se po důkladném prodiskutování shodli (uvedeny v rámečcích).

# Uvažované gastrointestinální příznaky refluxního onemocnění

- V novorozeneckém a kojeneckém věku nemá refluxní onemocnění typické příznaky.
- Opakované i intenzivní regurgitace u prospívajícího kojence bez dalších komplikací nepovažujeme za refluxní onemocnění a farmakoterapie není třeba.
- Diferenciální diagnostika u kojence s opakovanými regurgitacemi/zvracením a neprospíváním je velmi široká a zahrnuje také refluxní onemocnění a alergii na bílkovinu kravského mléka. Za varovné známky považujeme: zvracení se žlučí, známky krvácení do trávicího traktu, trvalé prudké zvracení, nástup zvracení po 6. měsíci, neprospívání, průjem, zácpa, horečka, apatie, hepatosplenomegalie, pulzující fontanela, makro- či mikrocefalie, křeče, palpační citlivost či distenze a podezření na metabolické onemocnění.
- Refluxní onemocnění je málo častou příčinou iritability a pláče novorozenců a kojenců.
- Typickými příznaky refluxního onemocnění u starších dětí jsou pyróza a regurgitace. Ke vzácnějším příznakům patří dysfagie, odynofagie, hematemeza, odmítání stravy a dentální eroze.
- V diferenciální diagnostice je třeba zvážit horní dyspeptický syndrom, ruminaci, infekční a eozinofilní ezofagitidu. Vzácně také achalázii či jiné poruchy motility horního GIT.

Projevy refluxního onemocnění v gastrointestinálním traktu (GIT) jsou v dětském věku různorodé a liší se podle věku dítěte.

## KOJENCI

V kojeneckém a mladším batolecím věku se refluxní onemocnění může projevovat odmítáním stravy, recidivující regurgitací se zvracením i bez něj a změnou chování kojenců [1, 2]. Odmítání stravy může být projevem probíhající ezofagitidy na podkladě refluxního onemocnění, ta je však v tomto věkovém období vzhledem k frekventnímu krmení a vysoké pufrovací schopnosti mléka velmi vzácná [1]. Opakované i intenzivní regurgitace bez dalších komplikací nepovažujeme za refluxní onemocnění (režimová opatření jsou uvedena v příslušné kapitole). Diferenciální diagnostika opakovaného zvracení/ublinkávání u neprospívajícího kojence je velmi široká a přesahuje rámec tohoto doporučení.

Iritabilita a pláč nejsou častou manifestací refluxního onemocnění. Obdobnými symptomy se projevuje také alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM), ev. jiných potravin [1, 2], proto je racionální u dětí na umělé mléčné výživě dvou- až čtyřtýdenní podávání extenzivního hydrolyzátu [1]. V případě účinku je třeba dokončit celý eliminačně expoziční test.

## PŘEDŠKOLNÍ A ŠKOLNÍ DĚTI A ADOLESCENTI

V předškolním, školním a adolescentním věku jsou příznaky refluxního onemocnění v GIT shodné s projevem

v dospělosti [1, 2]. Dítě již má schopnost verbalizovat své subjektivní stesky. Nejčastějším projevem v tomto věku je pyróza a regurgitace [1]. Vzácnějšími příznaky jsou dysfagie, odynofagie, dentální eroze, odmítání stravy a hematemeza. Zvracení není v této věkové kategorii typickým projevem refluxního onemocnění a spíše je třeba hledat jinou příčinu. Vzhledem k závažnosti je nutné při opakovaném zvracení vyloučit nitrolební hypertenzi.

V diferenciální diagnostice pyrózy a regurgitace zvažujeme - vzhledem k vysoké prevalenci v této věkové kategorii - především funkční gastrointestinální obtíže (horní dyspeptický syndrom, ruminaci, syndrom cyklického zvracení) a eozinofilní ezofagitidu. Typickými projevy eozinofilní ezofagitidy jsou dysfagie a odynofagie, které se mohou vyskytovat také u jiných typů ezofagitid.

Dentální eroze se v dětském věku objevují nejčastěji ve spojitosti s refluxním onemocněním. Jejich další příčinou může být nevhodná skladba stravy a tekutin dítěte (kyselinotvorné potraviny, ovocné šťávy a džusy, sycené nápoje, kola a kolové nápoje, citrusy) a u adolescentů, zejména dívek, spektrum poruch příjmu stravy, především bulimie.

U hematemezy je v prvé řadě zapotřebí verifikovat, že krev pochází z gastrointestinálního traktu. V diferenciální diagnóze krvácení z GIT se zvažuje ezofagitida, Malloryho-Weissův syndrom, krvácení z jícnových varixů a vřed žaludku nebo duodena.

**Tato kapitola vznikla s podporou projektu RVO VFN 64165/2012.**

# Uvažované respirační příznaky refluxního onemocnění

- **Kašel, bronchiální hyperreaktivita a aspirační pneumonie mohou být asociovány s refluxním onemocněním. Vztah refluxního onemocnění k jiným respiračním příznakům není znám. Zda existuje kauzální vztah mezi těmito příznaky/diagnózami a refluxními epizodami, není zatím zřejmé.**
- **Není známé, jak často jsou refluxní epizody za tyto příznaky/onemocnění zodpovědné.**
- **Nebyla prokázána účinnost antirefluxní farmakoterapie v léčbě předpokládaných respiračních příznaků refluxního onemocnění.**
- **S výjimkou terapeutického testu s PPI nemáme k dispozici vyšetření, které by prokazatelně bylo schopno předpovědět účinnost některé z léčebných modalit.**

Refluxní epizody bývají tradičně spojovány s respiračními příznaky různého druhu, přestože kauzální vztah nebyl jednoznačně prokázán. Některé respirační obtíže se vyskytují s refluxním onemocněním s jícnovými příznaky častěji a bývá také u nich častěji pozitivní pH-metrické vyšetření [3]. Jejich podoba i závažnost může pravděpodobně záviset nejen na intenzitě refluxu, vnímavosti jedince a případné přítomnosti aspirátu refluxátu, ale i na věku dítěte a případném souběhu s dalšími chronickými onemocněními, jakými jsou například průduškové astma nebo cystická fibróza.

## RESPIRAČNÍ PŘÍZNAKY REFLUXNÍHO ONEMOCNĚNÍ V KOJENECKÉM VĚKU

Refluxní epizody obvykle nebývají v tomto věku příčinou zásadních problémů a pravděpodobně spíše výjimečně vyvolávají respirační příznaky. Obecně často přijímaná souvislost mezi refluxními epizodami a apnoickými pauzami či ALTE (apparent life threatening event) není v současné době dostatečně podložena jasnými vědeckými důkazy. Lze předpokládat, že při opakovaných mimojícnových refluxních epizodách může být i u kojence zachycen častější kašel přítomný hlavně v horizontální poloze, nikoliv bezpodmínečně vázaný na příjem potravy. Refluxní epizody bývají spojovány i s obstrukčními příznaky. Ani zde však není důkaz, že by tyto příznaky byly refluxními epizodami způsobeny. Lze předpokládat, že u jinak zdravého kojence bez neurologických komplikací a s plně funkčním reflexem kašle není vyšší riziko chronického postižení respiračního traktu vyvolaného mimojícnovými refluxními epizodami než u staršího dítěte a dospělého, neboť po případném průniku malého množství refluxátu do průdušnice bývá aspirát velmi rychle odstraněn kašlem.

## RESPIRAČNÍ PŘÍZNAKY REFLUXNÍHO ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ PŘEDŠKOLNÍHO VĚKU

V tomto věku se objevují skutečné aspirace a poškození dolních cest dýchacích nebo obraz pneumonie. Někteří

autoři předpokládají, že především u dětí s vyšší bronchiální reaktivitou mohou refluxní epizody zvyšovat pohotovost k bronchiální obstrukci a klinickému obrazu pískotů při dýchání či protražovaném kašli.

## RESPIRAČNÍ PŘÍZNAKY REFLUXNÍHO ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ ŠKOLNÍHO VĚKU A V OBDOBÍ DOSPÍVÁNÍ

Prevalence zvýšeného refluxního indexu (procentuální vyjádření celkové doby pH pod 4 při pH-metrii) mezi pacienty s astmatem, které není pod kontrolou, je zvýšená a pohybuje se okolo 43-87 % [4]. Za pozornost jistě stojí skutečnost, že u většiny pacientů s respiračními potížemi, u kterých jsou předpokládánou příčinou refluxní epizody, nebývají významné potíže v oblasti trávicího traktu, jako jsou pyróza nebo subjektivní pocit regurgitace. Předpokládá se, že by příčinou opakovaného či chronického kašle mohly být např. i opakované mikroaspirace kyselého i nekyselého refluxátu. Tato hypotéza předpokládá, že acidifikace tracheální a bronchiální sliznice vede k indukci zánětu, zvýšené citlivosti tussigenních receptorů a indukci produkce hlenu. Podle této hypotézy i slabě kyselý reflux může indukovat chronický kašel, na rozdíl od refluxu alkalického [5]. U častých a závažnějších aspirací se může rozvinout až velmi závažné postižení dýchacích cest a plicního parenchymu s obrazem bronchiektazií, chronických atelektáz a obliterující bronchitidy [6]. Zda se chronická aspirace a opakované dráždění plic, především kyselým žaludečním obsahem, může etiologicky podílet na vzniku některých typů difuzních onemocnění plicního parenchymu a intersticiálních plicních nemocí, je zatím sporné [7, 8]. U dětí jsou tato onemocnění velmi vzácná a relevantní data z větších souborů proto nejsou k dispozici.

## REFLUXNÍ ONEMOCNĚNÍ A PRŮDUŠKOVÉ ASTMA

Některé práce ukazují významný souběh refluxního onemocnění a zvýšené bronchiální hyperreaktivitu s tím, že léčba refluxního onemocnění může být vhodným

doplňkem protiastmatické terapie [7]. Zvažuje se i vliv chronického dráždění jícnové sliznice refluxními epizodami, které může reflexní cestou zvyšovat bronchiální reaktivitu. I mikroaspirace refluxátu může dráždit dýchací cesty, indukovat zánět a rovněž zvyšovat bronchiální reaktivitu a produkci hlenu. Synergistická aktivace senzorických nervů jícnu a průdušek bývá obviňována z indukce příznaků astmatu. Na druhé straně mohou podle některých autorů některé patofyziologické děje probíhající u astmatu přispívat ke vzniku refluxního onemocnění. Mechanický vliv plicní hyperinflace by mohl snižovat tonus dolního jícnového svěrače. Kašel a změněný vzorec dýchání mění tlakové gradienty v hrudníku a břišní dutině. Tonus dolního jícnového svěrače mohou snižovat i některé léky užívané v terapii astmatu (např. teofylin). Neléčené refluxní onemocnění bývá spojováno s těžkým nebo často exacerbujícím astmatem. Proto bývá refluxní onemocnění zahrnováno do diferenciatní diagnostiky obtížně léčitelného a refrakterního astmatu. Není pravděpodobné, že by samotná zvýšená intenzita refluxních epizod byla schopna u jedince bez další dispozice a bez dalších etiologických faktorů vyvolat astma. Ačkoli je zvýšená frekvence patologických nálezů při pH-metrickém vyšetření u pacientů s astmatem poměrně dobře dokumentována, podle posledních kvalitních studií se nezdá pravděpodobné, že by byly bezpříznakové

refluxní epizody zodpovědné za astma, které není pod kontrolou [3].

### **POZNÁMKA K TERAPII REFLUXNÍHO ONEMOCNĚNÍ S RESPIRAČNÍMI OBTÍŽEMI**

V terapii refluxního onemocnění je třeba mít na paměti některé nežádoucí účinky terapie. Hlavním problémem je především zjištění, že dlouhodobá léčba inhibitory protonové pumpy (PPI) může vést k vyšší frekvenci respiračních infekcí [10]. PPI by tedy měly být použity pouze při jednoznačně pozitivním terapeutickém testu a případná potřeba pokračování v léčbě by měla být v pravidelných intervalech přehodnocována. U některých respiračních příznaků nemáme klinické studie dokládající účinnost inhibitorů protonové pumpy k dispozici, u jiných (např. astma) jejich efekt nebyl v klinických studiích prokázán ani v dospělé populaci [3], ani u dětí [10]. U nemocných s vysokým rizikem poškození respiračního traktu, u kterých se domníváme, že se na etiologii podílejí refluxní epizody a farmakologická léčba je neúčinná, zůstává poslední léčebnou možností chirurgické řešení [8]. Indikace takového výkonu je velmi obtížná, neboť nemáme k dispozici vyšetření, které by nám spolehlivě mohlo potvrdit účast refluxního onemocnění na respiračních obtížích.

# Příznaky refluxního onemocnění v ORL oblasti

- **Zvažované příznaky/nemoci v ORL oblasti se liší v závislosti na věku. U kojenců je to chraptot, stridor, opakované laryngitidy, insuficience Eustachovy trubice, která může způsobit recidivující otitidy, případně sekretorickou otitidu. U větších dětí dominuje symptomatologie obdobná jako u dospělých: parestezie v krku, kašel, chraptot.**
- **Zatím se nepodařilo jednoznačně prokázat, že by refluxní epizody za tyto příznaky byly skutečně zodpovědné.**
- **S výjimkou terapeutického testu s inhibitory protonové pumpy hodnoceného laryngoskopicky, nemáme k dispozici vyšetření, které by u konkrétního pacienta předpovědělo účinnost některé z léčebných modalit.**
- **Nebylo prokázáno, že by byla u dětí antirefluxní farmakoterapie účinná v léčbě zvažovaných ORL příznaků refluxního onemocnění.**

Předpokládá se, že za příznaky refluxního onemocnění v ORL oblasti je zodpovědný tzv. extraezofageální reflux (EER). To je stav, při kterém dochází k průniku (duodeno)gastričního refluxátu nad úroveň horního jícnového svěrače. Pojem extraezofageální refluxní choroba byl zaveden k popisu stavu, kdy reflux způsobuje obtíže a/nebo komplikace v oblasti faryngu, dutině ústní, laryngu a respiračním traktu. V tomto textu dáváme přednost pojmu refluxní onemocnění s mimojícnovými příznaky. Jeho prevalence není známa a zjištění klinických obtíží u mladých pacientů (do 8 let) je velmi obtížné, protože tato skupina pacientů nedokáže spolehlivě popsat kvalitu a kvantitu svých obtíží [9]. Mnoho ORL pacientů s mimojícnovými projevy nemá typické jícnové příznaky refluxního onemocnění [10, 11]. A tito pacienti obvykle nemají typický nálezh ezofagitidy [12], což je pravděpodobně způsobeno tím, že mechanismus účinku refluxu u pacientů s mimojícnovými a jícnovými příznaky je odlišný. Pravděpodobně nejdůležitějším faktorem u pacientů s mimojícnovými příznaky refluxního onemocnění projevující se v ORL oblasti je dysfunkce horního jícnového svěrače [13]. Mimojícnové refluxní epizody považujeme za jeden z faktorů, který se v různé míře může spolupodílet na zánětlivých procesech, které zahrnují několik oblastí – nos a vedlejší nosní dutiny, hrtan a tracheobronchiální strom, hltan, ale i oblast středního ucha. Refluxní onemocnění s mimojícnovými příznaky v ORL oblasti je nejčastěji dáváno do souvislosti se zadní laryngitidou, subglotickou stenózou, leukoplakii v dutině ústní, granulomy hlasivek, globus faryngeus, hyperplazii kořene jazyka, syndromem spánkové apnoe, sekretorickou otitidou, kašlem, chraptotem a tzv. postnasal drip syndromem [14]. Je však třeba velmi zdůraznit, že se zatím nepodařilo jednoznačně prokázat, že by refluxní epizody za tyto příznaky byly skutečně zodpovědné. Jedním z předpokládaných patologických faktorů vzniku těchto obtíží

je délka expozice jednotlivých orgánů a pH refluxátu. Někteří autoři předpokládají, že vzhledem k tomu, že sliznice horních cest dýchacích je významně náchylnější k poškození refluxátem než sliznice jícnu, mohlo by i pH do 6,5 nebo krátká doba expozice způsobit její poškození [15]. Zároveň i subjektivní vnímání klinických obtíží je velmi individuální. Nutno poznamenat, že pepsin si zachovává 50% aktivitu až do pH 5,5 [16]. To by mohl být hlavní důvod, proč pacienti s klinickými projevy refluxního onemocnění s mimojícnovými projevy nemusí mít příznaky jícnové. Ukazuje se, že kyselý reflux nemusí hrát v patogenezi hlavní roli, ale i přítomnost slabě kyselého či zásaditého refluxátu může být významně škodlivá. Bylo prokázáno, že sliznice hrtanu oproti jícnové sliznici je zvýšeně citlivá k působení refluxu i při pH nad 4 [17].

Problematika refluxního onemocnění s mimojícnovými příznaky je plná kontroverzních názorů [18–20]. To je dáno neexistencí zlatého standardu diagnostiky (nemáme k dispozici žádnou metodu, se kterou bychom ostatní mohli porovnávat) a také neexistence prokazatelně účinné terapie. Skupina autorů zastává názor, že každá mimojícnová refluxní epizoda je patologická. Druhá skupina hodnotí jako patologii 3–7 refluxních epizod za 24 hodin [21–23]. Nicméně přítomnost alespoň jedné mimojícnové refluxní epizody nemusí nutně znamenat nalezení příčinné souvislosti s klinickými obtížemi nebo klinickým nálezem. Definování „normálního“ počtu refluxních epizod, které dosáhnou mimojícnové oblasti, je tedy stále kontroverzní. Prozatím neexistují normální hodnoty, které by stanovily fyziologický počet extraezofageálních refluxních epizod. Ve snaze o lepší diagnostiku refluxního onemocnění s mimojícnovými příznaky byla definována skóre symptomů: reflux symptom index a skóre endoskopické: reflux finding score [13], praktické použití u dětských pacientů se však zdá nepravděpodobné [24].



# Sandiferův syndrom (synonymum Sandifer-Sutcliffe syndrom)

- Při abnormních pohybech a posturách šíje, trupu a horních končetin je třeba myslet na Sandiferův syndrom.
- Sandiferův syndrom je onemocnění typické pro kojenecký věk.
- Nejčastěji se jedná o několikaminutové ataky, vícekrát denně, často ve vazbě na krmení či horizontální polohu. Mají atypický a variabilní klinický obraz, mizí ve spánku, přechodně přetrvávají i při terapii PPI.
- Neurologické onemocnění nevylučuje přítomnost Sandiferova syndromu.
- Adekvátní antirefluxní léčba může omezit výskyt příznaků Sandiferova syndromu.
- Optimální diagnostickou metodou je vyšetření pomocí MII a video-EEG.

Sandiferův syndrom (SS) se řadí mezi atypické projevy refluxního onemocnění, vyskytuje se u méně než 1 % dětí s refluxním onemocněním, častěji u chlapců. Typicky postihuje kojence, méně starší děti a adolescenty, jen mimořádně byl popsán u novorozenců či dospělých, a to spíše v kombinaci s neurologickým onemocněním či mentálním deficitem [25].

Existuje několik teorií patofyziologie (SS): První z nich předpokládá zvýšenou senzitivitu jícnu k refluxátu a reflexní stah šíjových svalů způsobený drážděním senzitivních nervů v oblasti bránice (na podkladě společné inervace bránice a části krčních svalů) [26]. Může se jednat i o formu vagového (ezofageocervikálního) reflexu. Afferentace n. vagus a efferentace cestou n. accessorius - radix spinalis - způsobí kontrakce m. trapezius a m. sternocleidomastoideus jako odpověď na viscerální dráždění z oblasti jícnu [27].

Další teorie popisuje pohyby u SS jako naučené vzorce, které dítěti přináší úlevu při refluxu. Manometrické vyšetření během dystonické postury prokazuje vyšší rychlost a amplitudu peristaltické vlny jícnu, tedy vyšší clearance refluxátu [28]. Abnormní postura takto ulevuje dyskomfortu způsobenému refluxem. Abnormní pohyby může vyprovokovat i jiná příčina ezofageálních bolestí (trauma, cizí těleso). To podporuje i zjištění, že pohybové projevy mizí ve spánku, ale přetrvávají přechodně i po úspěšné léčbě, včetně operačního řešení [31, 32].

Klinickými projevy SS bývají abnormní pohyby a postury různých částí těla, zejména krku, trupu a horních končetin. Typicky se objevuje hyperextenze trupu, opistotonus, torticollis, verze hlavy a očí, asymetrické držení trupu, končetin a šíje, bizarní pohybové vzorce zejména horních končetin.

Příznaky přichází v atakách několikrát denně, nejčastěji 30 minut po krmení a po uložení dítěte. S náhlým začátkem se objevuje pomalá, protrahovaná dystonická postura, která trvá typicky 1-3 minuty (ale i 30 minut). Zejména starší děti v této fázi působí tiše, zahleděně. Pro kojence je naopak typický neklid, plačtivost a vyšší iritabilita po povolení dystonické postury. Projevy mizí ve spánku [1, 6]. Pro atypický a velmi variabilní klinický obraz je onemocnění stále poddiagnostikováno. Projevy se liší během jednotlivých atak i v průběhu onemocnění, s věkem pacienta se zvyšuje variabilita projevů a klesá frekvence atak. Neurologický nále z psychomotorický vývoj dítěte odpovídá normě.

Diferenciálně diagnosticky bývá stav často zaměňován za neuromuskulární onemocnění či epileptické záchvaty, tiky, disociativní reakce, tonické záchvaty a infantilní spazmy. Chybí však porucha vědomí, pozáchvatový útlum a rychlá rytmická klonická složka. Diagnosticky zásadní je podrobná anamnéza ataky, její popisná charakteristika, vazba na jídlo a horizontální polohu. Diagnózu učiníme na základě neurologického vyšetření včetně EEG, výhodou je možnost vyšetření video-EEG při současném zavedení pH-metrického nebo MII katetru. Diagnóza Sandiferova syndromu nevylučuje výskyt epileptických záchvatů a naopak, u neurologických pacientů nelze přičítat všechny dystonické projevy základnímu onemocnění a je třeba myslet na možnou spoluúčasť refluxního onemocnění. Situace je komplikována vyšším výskytem refluxního onemocnění u některých chronických neurologických onemocnění (nejčastěji DMO).

Samostatná neurologická léčba a podávání myorelaxancií při léčbě SS není účinná. Adekvátní léčba refluxního onemocnění může omezit výskyt projevů vázaných na refluxní epizody a významně tak pacientovi ulevit.

# Refluxní onemocnění u novorozenců

- **Refluxní epizody jsou u novorozenců velmi častým jevem a většinou nevyžadují terapii.**
- **Za hlavní mechanismus refluxních epizod je považována přechodná relaxace dolního jícnového svěrače.**
- **Klinická manifestace refluxního onemocnění je nespecifická. Mezi zvažované příznaky patří: kašel, ALTE, projevy Sandiferova syndromu, recidivující aspirační pneumonie, neprospívání, apnoe u donošených novorozenců. Kauzální vazba však nebyla prokázána.**
- **Souvislost mezi refluxními epizodami a apnoickými pauzami u nedonošených novorozenců není dostatečně doložena důkazy.**
- **Za nejužitečnější pro stanovení diagnózy považujeme průkaz asociace mezi refluxní epizodou a symptomem. Toto lze nejlépe zjistit pomocí MII.**
- **U většiny případů refluxního onemocnění postačí jako terapie režimová opatření, výjimkou jsou endoskopicky prokázaná ezofagitida a Sandiferův syndrom, kde je vhodné použít PPI.**
- **Farmakoterapie by měla být přísně individualizována u novorozenců, kde selhala základní léčba (tj. režimová opatření).**
- **V novorozeneckém věku je fundoplikace indikována jen v případě závažných, život ohrožujících vrozených vad.**

Výskyt zpětného návratu žaludečního obsahu do jícnu (gastroezofageální refluxní epizoda) je u novorozenců, zejména nezralých, velmi častý. Většina refluxních příhod je asymptomatická. Refluxní epizody spojené pouze s ublinkáváním, při absenci jiných klinických obtíží, se vyskytují u 70 % dětí mladších 3 až 4 měsíců a nevyžadují žádné další vyšetřování či sledování. Refluxní epizody spojené s klinicky signifikantními obtížemi označujeme jako refluxní onemocnění.

## ETIOPATOLOGIE

Řada mechanismů, zabraňujících návratu žaludečního obsahu orálním směrem, je v novorozeneckém věku nedostačující. Fyziologicky ostrý ezofagogastrický úhel na přechodu jícnu do žaludku, tvořený stěnou jícnu a kardií (Hisův úhel), je u novorozenců, ležících většinou v supinacní poloze, otupený a usnadňuje tím přechod stravy ze žaludku do jícnu. V místě, kde prochází jícn bránicí, se nachází **frenoezofageální membrána**, přispívající k uzavěru kardií. Její absence u novorozenců s kongenitálními vadami bránice představuje zvýšené riziko pro refluxní onemocnění. Důležitou roli hraje **dolní jícnový svěrač** (low esophageal sphincter - LES), což je úsek distálního jícnu v šíři 0,5 až 1 cm při narození, u 3měsíčního kojence se prodlužuje na 2,5 až 3 cm. Maturace LES je dosažena mezi 5. až 7. týdnem života bez ohledu na gestační věk či porodní hmotnost. **Bazální tonus LES** je u novorozenců **snížen** (5–20 mmHg) oproti dospělým, ale bylo zjištěno, že i nezralí novorozenci jsou schopni udržet adekvátní tonus dolního jícnového svěrače. Epizody přechodné relaxace LES (transient lower esophageal sphincter relaxations – trLES) trvají od 5 do 30 sekund, vyskytují se 5 až 6krát za hodinu u zdravých novorozenců a jejich incidence stoupá

ve spánku. V současné době jsou považovány za hlavní mechanismus vzniku refluxních epizod ve všech věkových skupinách od 26. týdne gestace. Snížený **objem žaludku** a relativně velký **objem stravy** u novorozenců je dalším predisponujícím faktorem (pro srovnání – množství mléka 180 ml/kg/den u novorozence odpovídá příjmu 14 litrů tekutiny u dospělého). Vyprazdňování žaludku u donošených dětí je podobné jako u starších jedinců. U nezralých novorozenců je však často přítomná **snížená peristaltika GIT a zpomalená evakuace žaludku** se zvýšeným reziduálním obsahem na základě nedokonalé koordinace mezi peristaltikou žaludku a otevřením pyloru. Přítomnost respirační patologie u novorozenců (např. syndrom dechové tísně, bronchopulmonální dysplazie) vede ke zvýšenému dechovému úsilí dítěte s následnou elevací intraabdominálního tlaku a nárůstu trLES a refluxních epizodám. U novorozenců je významná i **délka intraabdominální části jícnu**, část kratší než 2 cm je považována za mechanicky inkompetentní. Zvýšená distenze žaludeční stěny zkracuje délku intraabdominálního úseku jícnu. Adekvátní intraabdominální tlak mezi 6–8 cm H<sub>2</sub>O je schopen udržet funkční LES. V případě nedostatečného nitrobrříšního tlaku, který se vyskytuje např. u novorozenců s gastroschízou, omfalokélou či svalovou hypotonií, dochází ke vzniku refluxní epizody. Jako rizikový faktor pro refluxní onemocnění u novorozenců je považován i **malý objem jícnu**. **Snížená clearance jícnu** je pozorována zejména ve spánku, kdy je omezená produkce slin a jejich polykání. Protektivní účinek slin se projevuje zvýšením pH jícnu na 6,8 a tím zabraňuje vývoji refluxní ezofagitidy. Absence tohoto mechanismu byla spojována s prematuritou, ovšem recentní práce prokázaly, že i nezralé děti mají dostatečnou schopnost clearance jícnu na rozdíl od těžce psychomotoricky alte-

rovaných novorozenců. U nezralých novorozenců dále ovlivňuje výskyt GER **přítomnost nazogastrické sondy**. K počtu regurgitací jistě přispívá také nízká **viskozita mateřského mléka a formulí** [29].

## KLINICKÁ MANIFESTACE

Četnější regurgitace mléka více než 3x za den se vyskytují u 25 % dětí během prvního měsíce života. Symptomatologie klinicky závažného refluxního onemocnění u novorozenců, zejména nezralých, může být nespecifická. Mezi hlavní příznaky se řadí regurgitace a změny v chování dítěte (podrážděnost, grimasování). Refluxní onemocnění může být spojeno s aspiračními příhodami, rezultujícími v aspirační pneumonie, může být příčinou neprospívání novorozence či exacerbací respiračních potíží (dyspnoe, kašel či stridor). U polymorbidních novorozenců může být refluxní onemocnění provázeno neurologickou symptomatikou (opistotonus, dystonie končetin, stáčení bulbů - tzv. Sandiferův syndrom). Obecně často přijímaná souvislost mezi refluxními epizodami a apnoickými pauzami či ALTE (apparent life threatening event) není v současné době dostatečně podložena jasnými vědeckými důkazy [30].

## DIAGNOSTIKA

V posledních letech je z vyšetřovacích metod upřednostňováno kombinované měření pomocí 24hodinové pH-metrie s multikanálovou intraluminální impedancí, které detekuje i slabě kyselé a alkalické refluxní epizody, typické pro novorozenecké období. Vyšetření musí být indikováno přísně individuálně po pečlivém odebrání anamnestických údajů a klinickém vyšetření novorozence s ohledem na jeho hmotnost, gestační stáří a tíži komplikací. Ostatní metody nejsou u novorozenců vhodné [30].

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

U novorozenců s ublinkáváním či zvracením je nutno pomýšlet na jinou diagnózu než refluxní onemocnění, jsou přítomny další varovné příznaky: zvracení žluči, krvácení z GIT, průjem, letargie, febrilie, vyklenutá

velká fontanela, abdominální distenze, hepatosplenomegalie. Iritabilita a extenzivní pláč novorozence může být zapříčiněn alergií na bílkovinu kravského mléka, neurologickými důvody, obstrukcí a probíhající infekcí (zejména močových cest) [30].

## TERAPIE

Prosté ublinkávání u novorozenců nevyžaduje žádnou intervenci. Je nutná dostatečná edukace a uklidnění rodičů. V případě refluxního onemocnění jsou v neonatálním období upřednostňována režimová opatření. Iničiálně je doporučováno rozdělení celkového denního množství mléka do častějších a menších porcí. Další možností je zahuštění mléka preparáty, obsahujícími vlákninu ze svatojánského chleba a maltodextrin. Doporučené dávkování výrobcem jsou 2 až 3 odměrky/60-90 ml mléka (1 odměrka = 0,7 g). Použití zahuštění mléka je diskutabilní u nezralých novorozenců, kde může být aplikace spojena s obstrukcí a vyšším výskytem nekrotizující enterokolitidy. Použití antirefluxních formulí nesníží počet refluxních epizod, ale sníží frekvenci ublinkávání. V poloze na pravém boku novorozence se urychlí evakuace žaludku, ale také zvýší počet kyselých refluxních epizod ve druhé hodině po krmení. Na levém boku je menší riziko zvracení, ale evakuace žaludku je pomalejší. Vzhledem ke zvýšenému riziku SIDS (sudden infant death syndrome) nelze jiné polohy než supinační ve spánku doporučit [31, 32]. K identifikaci novorozenců, kteří ublinkávají na základě alergie na bílkovinu kravského mléka, je doporučován dvoutýdenní terapeutický pokus krmení dítěte extenzivně hydrolyzovanou formulí či bezmléčnou dietou kojící matky. Farmakoterapie by měla být rezervována jen pro novorozence, u nichž selhala režimová opatření, nebo u jedinců se závažným průběhem refluxního onemocnění [1]. Léky první volby jsou blokátory protonové pumpy (omeprazol 0,7-1,4 mg/kg 1krát denně per os) a antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů (ranitidin 1 mg/kg po 12 hodinách per os). Jejich přínos je ovšem diskutabilní. Prokinetika se nedoporučuje aplikovat pro významné vedlejší účinky (srdeční arytmie) [1]. V novorozeneckém věku je fundoplikace indikována jen v případě závažných, život ohrožujících vrozených vad.

# Terapeutický test s inhibitory protonové pumpy

- **Terapeutický test je první diagnostickou volbou, kterou lze použít u starších dětí a adolescentů s typickými symptomy refluxního onemocnění, zejména pyrózou či regurgitací.**
- **Doporučené dávkování omeprazolu: 0,7–2 mg/kg/den rozděleno v 1–2 denních dávkách, výjimečně lze užít dávky až 3,3 mg/kg/den (maximálně 60 mg/den).**
- **U jícnových příznaků by se efekt léčby měl dostavit za 2 až 4 týdny.**
- **U extraezofageálních příznaků může být délka testu až 2 měsíce a diagnóza je potvrzena recidivou příznaků po vysazení léčby.**
- **Pokud je test pozitivní, je doporučeno pokračovat v léčbě po dobu cca 3–6 měsíců v efektivní dávce.**

Terapeutický test s PPI (proton pump inhibitor, inhibitory protonové pumpy), někdy též označován jako omeprazolový test, představuje efektivní diagnostický postup a zároveň terapeutické řešení v situaci, kdy pacient přichází s typickými příznaky refluxního onemocnění, zejména pyrózou či regurgitací. Očekávaný efekt u refluxního onemocnění je v řádu týdnů. Terapeutický test lze s úspěchem využít u starších dětí a adolescentů, u nichž jsou dostupná podrobná anamnestická data podporující pravděpodobnost diagnózy refluxního onemocnění. Při úlevě od příznaků je doporučováno pokračovat v terapii po dobu cca 3 měsíců [1].

Přetrvávání symptomů refluxního onemocnění i při terapii PPI může být spojeno například s eozinofilní ezofagitidou, přítomností potravinových alergií, event. histaminovým syndromem, v pozdějším věku s některými vrozenými abnormitami gastrointestinálního traktu. Takový pacient vyžaduje doplnění diagnostického postupu jinými metodami (viz diagnostika refluxního onemocnění).

U malých dětí a kojenců se použití terapeutického testu nedoporučuje z důvodů nízké specifické symptomů spojených s refluxním onemocněním [2]. Výhody terapeutického testu spočívají v jeho dostupnosti již v primární péči, ve snížení nákladů na zdravotní péči, neinvazivitě a dobré toleranci [33]. V dospělé populaci s příznaky refluxního onemocnění je uváděna až v 90 % úleva od symptomů [34]. Jistým rizikem je nadužívání terapeutického testu v praxi a v jeho nedůsledném vyhodnocení jak pacientem, tak lékařem.

Ačkoli byl terapeutický test doporučován pouze pro typické jícnové příznaky refluxního onemocnění [1], jeho použití se jeví racionální i u mimojícnových příznaků, kde t.č. není k dispozici lepší diagnostický test, který by predikoval odpověď na léčbu. Nutností však zůstává možnost posoudit odpověď: musí tedy být přítomen příznak nebo známka, kterou bude možné po ukončení testu porovnat s výchozím stavem. T.č. nevíme, jak dlouhý by terapeutický test měl při jednotlivých mimojícnových příznacích být. Doporučujeme více než tři týdny a ne déle než tři měsíce.

# 24hodinová pH-metrie jícnu

- pH-metrie zachytí pouze kyselé refluxní epizody.
- pH-metrií lze posuzovat intenzitu a vazbu refluxních epizod se symptomy.
- Jediným validovaným parametrem intenzity refluxních epizod je refluxní index (RI). Tento parametr udává dobu v procentech, po kterou je pH v distálním jícnu nižší než 4.
- Normální hodnoty RI jsou do 5 % u dětí starších než jeden rok a do 10 % u dětí ve věku do jednoho roku.
- Nejsilnějším prediktorem přítomnosti refluxního onemocnění je nalezení vazby mezi příznakem a refluxní epizodou.
- Pro průkaz asociace symptomu s refluxní epizodou je vhodnější MII.

## INDIKACE 24HODINOVÉ pH-METRIE JÍČNU

Indikací k provedení pH-metrie jícnu jsou situace, kdy je třeba nalézt časovou souvislost mezi příznakem a refluxní epizodou, nebo v situaci, kdy je třeba refluxní epizody kvantifikovat (pomocí refluxního indexu, RI). Dále lze pH-metrii využít k posouzení účinnosti léčby [35].

V případě hledání souvislosti mezi příznakem a refluxní epizodou, zvláště u uvažovaných extra-zofageálních příznaků, může být více výtěžná MII [36]. Pokud je však symptomatologie podle klinických projevů zřejmá, není vyšetření pH-metrií či impedancí nezbytné (pyróza či regurgitace udávané adolescentem), je indikováno až v případě selhání terapeutických opatření nebo při podezření na komplikace.

## PROVEDENÍ 24HODINOVÉ pH-METRIE JÍČNU

Měření je nejčastěji prováděno ambulantně pomocí přenosného přístroje od různých výrobců. V přístroji je měření uchováno a po jeho skončení je přeneseno do počítače k hodnocení.

## KATETR

V současné době jsou nejvíce používány antimonové katetry s vnitřní referenční elektrodou. K dispozici jsou dále katetry skleněné a ISFET, které podle některých autorů přinášejí přesnější informace [54]. Jejich nevýhodou je vyšší cena. Podle velikosti – průměru a délky – jsou k dispozici katetry pro děti a dospělé. Před vyšetřením je nutná kalibrace v pufru podle doporučení výrobce.

Před zaváděním nemá být na antimonový katetr aplikován gel, protože to může snížit přesnost měření. U ostatních katetrů nemáme k dispozici jednoznačné údaje, zda lze gel použít. Katetr s čidlem na jeho konci (pro jednoúrovňové měření) je zaveden nosem do jícnu. Čidlo má být ve výši horní hrany druhého obratlového těla nad bránicí. Poloha katetru je kontrolována skiaskopicky. Během dechových exkurzí by poloha

čidla neměla překročit hranice třetího obratle nad bránicí [37].

## MĚŘENÍ

Po kontrole polohy katetru skiaskopicky je spuštěno měření. Ideálně by mělo trvat 24 hodin a zachytit dobu bdění a příjmu potravy a také fyzickou aktivitu a dále rovněž situaci, kdy pacient leží a bdí a leží a spí v noci. Pokud se příznaky po tuto dobu neprojeví, lze vyšetření prodloužit maximálně na dobu 48 hodin.

Během měření by pacient neměl požívat výrazně kyselé, horké nebo ledové nápoje a potraviny. Režim dne by se měl co nejvíce blížit normálnímu. Pacient nebo rodiče během měření pomocí tlačítek zaznamenávají dobu jídla a pití, polohu vleže a události, kvůli kterým je měření prováděno (kašel, pálení žáhy apod.). Pro kontrolu je vhodné, aby tyto události s uvedením času a trvání rodiče nebo pacienti zaznamenávali také do připraveného formuláře.

## HODNOCENÍ INTENZITY

Za refluxní epizodu je při pH-metrickém vyšetření považován pokles pH pod 4, který je delší než 15 vteřin. Měřené hodnoty se liší podle použitého typu elektrody. Některé normální hodnoty byly získány s elektrodami skleněnými [38].

V současné době jediným parametrem k hodnocení intenzity refluxních epizod je procento celkové doby měření, kdy je pH pod 4, tzv. refluxní index (RI). Dříve hodnocené parametry, jako je celkový počet epizod, počet epizod delších než 5 minut, výskyt epizod v noci, nebyly validizovány pro dětský věk a neměly by být tedy používány [39]. Normální hodnoty nejsou jednoznačně definovány. Pro RI je norma mezi 3–7 %. Nejčastěji používanými hranicemi normální intenzity doby pH pod 4 do 1 roku je 10 %, od 1 roku do 5 % [40].

## HODNOCENÍ ASOCIACE

Souvislost refluxních epizod a symptomů je hodnocena stejně a má obdobná omezení jako při hodnocení impedance. Přesto je jeho posouzení u těch příznaků,

## DOPORUČENÉ POSTUPY

kde lze časovou souvislost hledat (pyróza, kašel apod.), nejdůležitějším parametrem (ve vztahu k diagnóze). Podrobnější informace o jednotlivých indexech posuzujících vztah refluxních epizod a příznaků jsou uvedeny v kapitole o multikanálové intraluminální impedanci.

Nevýhodou 24hodinové pH-metrie na rozdíl od multikanálové intraluminální impedance může být neschopnost zachytit nekyselé a slabě kyselé refluxní epizody.

Pro dětský věk však není v současné době k dispozici jiná farmakoterapie refluxního onemocnění než léčba tlumící žaludeční kyselost (nejčastěji v podobě inhibitorů protonové pumpy). Jejich podávání snižuje pouze kyselost refluxátu, neovlivní jeho frekvenci (tedy nesnižuje výskyt nekyselých či slabě kyselých refluxních epizod) [41]. Negativní nález při pH-metrii tak může zabránit zbytečnému, nepodloženému nasazení inhibitorů protonové pumpy nebo jiných antacid [42]

Inzerce A161001951

Při objednání na **knihy.cz** sleva 20 %

Představujeme publikaci



## Srdeční selhání aktuality pro klinickou praxi

Chronické srdeční selhání je závažné onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou, jehož prevalence v České republice i Evropě významně narůstá. Diagnostika a léčba srdečního selhání jsou tedy celosvětovou zdravotnickou prioritou, vedoucí k rychlému vývoji nových léčebných přístupů. Klinika kardiologie IKEM má v problematice diagnostiky a léčby různých forem srdečního selhání dlouhodobě bohaté zkušenosti. Na základě mnohaleté každodenní praxe vznikla vlastní filozofie přístupu k srdečnímu selhání, formovaná novými studiemi a doporučeními Evropské kardiologické společnosti.

**Autoři: Josef Kautzner, Vojtěch Melenovský a kol.**

**Doporučená cena 490 Kč**

**MEDICAL  
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR  
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

**mf**  
MLADÁ FRONTA

# Multikanálová intraluminální impedance kombinovaná s pH-metrií

- MII poskytuje více informací než prostá pH-metrie při stejných rizicích a náročnosti vyšetření pro pacienta, a je proto u pediatrických pacientů preferována.
- MII zaznamenává i nekyselý reflux a je schopna vyhodnotit časovou souvislost mezi refluxní epizodou a obtížemi lépe než prostá pH-metrie.
- MII lze provést v každém věku, od nezralých novorozenců až po adolescenty.
- Důležitým předpokladem úspěšného vyšetření je dobrá spolupráce pacienta a/nebo jeho rodiny, především kvalitní záznam příznaků.
- Nejlepším průkazem souvislosti mezi symptomem a refluxní epizodou je index SAP (Symptom Association Probability). Při SAP s  $p < 0,05$  je nepravděpodobné, že by časová souvislost mezi symptomem a refluxní epizodou byla náhodná.
- Pro hodnocení počtu refluxních epizod impedancí nejsou k dispozici kvalitní normy.
- MII je nákladnější a náročnější na čas a zkušenosti vyšetřujícího v porovnání s prostou pH-metrií.

## INDIKACE

Měření multikanálovou intraluminální impedancí se v současnosti používá v kombinaci s klasickou pH-metrií (zkratka MII v tomto textu označuje kombinaci multikanálové intraluminální impedance s pH-metrií). Indikace k tomuto vyšetření jsou v podstatě stejné jako u klasické pH-metrie (pH): nalézt souvislost mezi symptomy a refluxními epizodami a kvantifikovat intenzitu refluxních epizod [35]. MII je přínosná zejména v hodnocení diskontinuálních příznaků, u nichž předpokládáme spuštění refluxní epizody (např. kašel [43]). Vyšetření je vhodné provádět v době, kdy jsou klinické příznaky přítomné. Nově se uvažuje o MII jako o nástroji k hodnocení integrity stěny jícnu, kdy se například ukázalo, že klidová impedance u ezofagitidy je nižší než u neerozivního refluxního onemocnění [44-46]. Měření MII je možno kombinovat s dalšími modalitami, jako je polysomnografie a hodnotit tak například souvislost apnoických pauz u předčasně narozených dětí s refluxními epizodami [47]. Další možností je kombinace vyšetření s jícnovou manometrií. Přestože se kombinace MII s manometrií používá spíše v hodnocení poruch motility jícnu než refluxního onemocnění jako takového [48], může kombinace MII a manometrie zlepšit hodnocení souvislosti refluxních epizod s kašlem [60].

## PROVEDENÍ

Vyšetření je možné provést u všech dětí, od předčasně narozených novorozenců až po adolescenty. Pro děti do 1 roku doporučujeme sondy kojenecké, od roku do cca 7-15 let sondy tzv. pediatrické a dále jsou používány sondy pro dospělé pacienty (viz tab. 2).

Stejně jako u pH-metrie přichází pacient nalačno a po kalibraci přístroje se nazální cestou zavádí sonda (průměr 2,13 mm, tj. 6,4 F) do distálního jícnu. Lze použít lokálního (nazálního) anestetika či gelu, který by ale neměl pokrýt antimonovou elektrodu, jež by pak mohla nepřesně snímat [35]. Běžně je užíván například trimekainový gel.

Pozici sondy lze odhadnout pomocí Strobelovy rovnice [49], která však byla vyvinuta pro kojence a s postupujícím věkem nadhodnocuje délku jícnu. Dále je možno pozici odhadnout i podle poklesu pH a podle sledování pohybu tekutého sousta (plynulý pohyb až k nejdálšímu kanálu). Potvrzení správné polohy sondy je třeba ověřit (pravděpodobně s výjimkou novorozenců) radiologicky: skiagramem hrudníku nebo lépe skiaskopicky, kdy můžeme sledovat umístění sondy v reálném čase a v případě potřeby polohu upravit bez nutnosti dalšího snímání. Sondu umístíme tak, aby pH elektroda (při MII druhý RTG kontrastní bod od konce sondy) byla dva obratle nad bránicí. Vzhledem k velkým odlišnostem jednotlivých katetrů musí lékař, který hodnotí rentgenový snímek či provádí skiaskopii, vědět, který stín odpovídá pH-metrickému čidlu. Další možností je manometrická verifikace umístění pH elektrody nad úrovní dolního jícnového svěrače (LES - lower esophageal sphincter) nebo přímá kontrola endoskopem u dětí, které jsou k tomuto vyšetření indikovány.

Pacient, případně jeho zákonný zástupce, zaznamenává v průběhu 24 hodin měření na přístroji, do kterého je sonda zapojena, pomocí předdefinovaných tlačítek obtíže, polohu (vzpřímenou/vleže) a jídlo/pití. Je výhodou, má-li k dispozici formulář, do kterého také zaznamenává výše popsané události spolu se záznamem času. Je dále vhodné, aby během vyšetření pacient vynechal ze stravy kyselá, velmi horká a ledově studená jídla a nápoje [35].

## HODNOCENÍ

Hodnocení MII je časově náročné [50]. Existuje významná intra- i interindividuální variabilita [51]. Přestože automatická analýza záznamu není zcela validovaná pro dětskou populaci, většina expertů záznam nejprve hodnotí automaticky softwarem a poté manuálně kontroluje jeho správnost [35]. Software je nastaven většinou na vysokou senzitivitu, což způsobuje nízkou specifitu hodnocení. Vylepšení a validace softwaru přispěje k reprodukovatelným, důvěryhodným a rychlejším hodnocením. Vzhledem k tomu, že záznamy obtíží pacienta mohou být nepřesné, doporučuje se používat dvouminutový interval mezi refluxní epizodou a stisknutí tlačítka symptomu [35]. Je však možné, že mezi jednotlivými příznaky a refluxními epizodami by měl být použit jiný interval [52].

Hodnocení by mělo obsahovat celkový počet refluxních epizod (rozdělených na kyselé (pH <4), slabě kyselé (pH 4-7) a nekyselé (pH >7)), počet refluxních epizod dosahujících až k nejproximálnějšímu kanálu, celkový čas clearance, jak kyselého pH pod 4, tak bolusu, stejně jako procentuální vyjádření (acid exposure index a bolus exposure index), celkový počet zaznamenaných symptomů a jejich rozdělení podle jejich charakteru. Dále hodnocení časové souvislosti mezi refluxními epizodami a symptomy. S takto zaznamenanými daty je možné dále statisticky pracovat. Hodnotí se Symptom Index (SI) který vyjadřuje v procentech počet symptomů asociovaných s refluxními epizodami k absolutnímu počtu symptomů, hodnota nad 50 % je považována za signifikantní.

Tato hranice byla určena pouze arbitrárně. Symptom Sensitivity Index (SSI) je procentuálně vyjádřený poměr počtu refluxních epizod souvisejících se symptomy k celkovému počtu refluxních epizod. Hodnota nad 10 % je považována za signifikantní, také tato hranice byla určena arbitrárně [53]. Nejsilnějším statistickým nástrojem k hodnocení souvislosti refluxních epizod a symptomů je Symptom Association Probability (SAP). Při výpočtu SAP se záznam rozdělí do 2minutových intervalů, ve kterých se pak hodnotí přítomnost refluxu a konkrétního symptomu. Vznikne čtyřpolní tabulka, z které je možno vypočítat asociaci. Hranicí pak je výsledek statistického testu na 5% hladině alfa (tzn.  $p < 0,05$ ). Hodnocení vazby symptom - refluxní epizoda má některé limitace, např. již zmíněná nespolehlivost záznamu obtíží nebo nejasné časové rozmezí od refluxu k symptomu, které je možné považovat za významné.

Tyto statistické parametry jsou vypovídající zejména u krátkodobých příznaků, jako je např. pyróza, kašel či apnoe. U dlouhotrvajících příznaků, jako je laryngitida či pískoty, nelze tato hodnocení použít a musíme vycházet jen z hodnocení intenzity refluxních epizod. Pro žádný z parametrů impedance hodnotící intenzitu nemáme v pediatrii vhodné normy.

Za účelem detekce mimojícnových refluxních epizod je některými autory studován význam měření impedance umístěné tak, aby horní senzor byl v oblasti horního jícnového svěrače [54]. Jedná se však pouze o experimentální postup, který v současné době nelze užít k diagnostice refluxního onemocnění u dětí.

**Tab. 1.** Porovnání pH-metrie a MII ve schopnosti rozpoznat různé parametry (podle [35]).

Parametr	pH-metrie	MIl-pH
Kyselé refluxní epizody	Ano	Ano
Mírně kyselé a alkalické refluxní epizody	Ne	Ano
Superponované kyselé refluxní epizody	Ne	Ano
Pohyb vzduchu	Ne	Ano
Výška refluxních epizod	1 nebo 2 úrovně	6 úrovní
Chemická clearance	Ano	Ano
Clearance bolusu	Ne	Ano
Postprandiální refluxní epizody	Ne	Ano

**Tab. 2.** Výběr katetru.

Typ katetru	kojenecký	pediatrický	dospělý
Výška	<75 cm	75 až 150 cm	>150 cm
Vzdálenost mezi kroužky	1,5 cm	2 cm	2 cm

**Tab. 3.** Strobelova rovnice [49].

$X = 0,252 * H + 5$ X: místo fixace sondy u nosní dírky, které odpovídá hloubce jejího zavedení (cm) H: délka (výška) pacienta (cm)
---



# Úloha ezofagogastroduodenoskopie (EGDS) v diagnostice a terapii refluxního onemocnění

- EGDS je metodou volby v diagnostice refluxní ezofagitidy a jejích komplikací včetně Barrettova jícnu (BJ).
- EGDS je invazivní metoda, která nemá být u dětí s refluxním onemocněním používána rutinně.
- EGDS je indikována zejména u pacientů, kteří neodpovídají na farmakologickou léčbu refluxního onemocnění, či mají komplikovaný průběh.
- Při první EGDS u dítěte s podezřením na refluxní onemocnění je doporučeno provádět odběr 2–4 biopsií z distálního a 2–4 biopsií z proximálního jícnu.
- Negativní nález při EGDS nevylučuje refluxní onemocnění.
- Histologické vyšetření může odhalit jinou příčinu obtíží (eozinofilní ezofagitida, Crohnova nemoc, peptický vřed, infekční ezofagitida (Candida, herpetické viry), BJ apod.) a přispívá tím k diferenciální diagnostice refluxního onemocnění.
- Při podezření na BJ je doporučena EGDS včetně kvadrantových biopsií při diagnóze a v pravidelných intervalech podle stupně dysplazie (ve spolupráci s gastroenterologem pro dospělé).
- Využití endoskopie v terapii refluxního onemocnění je v současné době omezené a v ČR se u dětí neprovádí.

## INDIKACE K DIAGNOSTICKÉ EZOFAGOGASTRODUODENOSKOPII (EGDS) PŘI REFLUXNÍM ONEMOCNĚNÍ

U nekomplikovaného refluxního onemocnění, které dobře reaguje na konzervativní léčbu, není EGDS rutinně doporučována vzhledem k invazivní povaze vyšetření a některým rizikům [1, 2]. U dospělých pacientů nebylo prokázáno, že by provedení EGDS u nekomplikovaného refluxního onemocnění mělo vliv na výsledky léčby a prognózu onemocnění [55].

EGDS je metodou volby k průkazu přítomnosti a tíže ezofagitidy při refluxním onemocnění a jeho dalších komplikacích [56]. EGDS je indikována:

- v případech refluxního onemocnění špatně reagujícího na medikamentózní terapii
- při klinických symptomech (neprospívání, nevysvětlitelná anemie, pozitivní test na okultní krvácení, rekurentní pneumonie, hematemeza apod.)
- v situacích vyžadujících diferenciální diagnostiku refluxní ezofagitidy (eozinofilní ezofagitida, organická překážka v jícnu, Crohnova nemoc, peptický vřed, infekční ezofagitida (Candida, herpetické viry), Barrettův jícen (BJ), poleptání, alkoholismus, poléková (kaliové kapsle, bisfosfonáty), poradiační ezofagitida, útlak sondou, stagnace před překážkou, hypomotilita apod.)
- při evaluaci jícnu před plánovaným chirurgickým řešením refluxní ezofagitidy a při následné detekci dlouhodobých pooperačních komplikací u těchto pacientů.

Doposud publikovaná doporučení jsou založena na využití EGDS s přirozeným světlem. Moderní technologie (HD endoskopie, chromoendoskopie, analýza světelného spektra, konfokální laserová mikroskopie apod.) nebyly dosud evaluovány pro rutinní diagnostiku refluxního onemocnění a jeho komplikací.

## KLASIFIKACE EZOFAGITIDY

K rozdělení ezofagitidy při refluxním onemocnění je používáno několik klasifikačních systémů (viz tab. 1, 2 a 3). Klasifikace Los Angeles i MUSE klasifikace jsou dobře reprodukovatelné i pro méně zkušené endoskopisty, navíc MUSE klasifikace umožňuje popsat i komplikace refluxního onemocnění. Tíže postižení podle klasifikace Los Angeles koreluje s výsledky pH-metrie [57]. Klasifikace Savaryho-Millerova je nejméně vhodná z důvodu velké interindividuální variability při popisu nálezů. U všech skórovacích systémů je variabilita menší u zkušenějších endoskopistů. Doporučuje se kromě klasifikace popsat endoskopický nález i vlastními slovy [58]. Nejméně specifickým nálezem je slizniční erytém.

Axiální skluzná hernie bývá často klinicky asymptomatická (náhodný nález při EGDS), nemusí být spojena s refluxním onemocněním. Pokud jsou klinické obtíže, postupuje se podle doporučení pro refluxní onemocnění (biopsie, léčba).

U dospělých pacientů bylo prokázáno, že makroskopický nález odpovídající refluxnímu onemocnění má specifickost 90–95 %, ale až 50 % pacientů s typickými symptomy

## DOPORUČENÉ POSTUPY

refluxního onemocnění má normální nález na EGDS (tzv. neerozivní refluxní nemoc). Tíže endoskopických změn nekoreluje s tíží symptomů [59, 60]. U dospělých pacientů s neerozivním refluxním onemocněním byl popsán horší efekt PPI ve srovnání s pacienty s erozivní ezofagitidou [7]. Pacienti s vyšším stupněm ezofagitidy obvykle vyžadují vyšší dávky a delší dobu podávání PPI.

Po zahájení léčby PPI u pacientů s ezofagitidou není ve většině případů nutná kontrolní EGDS. Ta je indikována u pacientů s atypickými či perzistujícími symptomy i přes adekvátní léčbu, s vyšším stupněm ezofagitidy, nebo s porefuxní strikturou jícnu.

### HISTOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Makroskopický nález při EGDS u dětí špatně koreluje s mikroskopickým nálezem. Negativní endoskopický nález nevylučuje mikroskopické postižení při refluxním onemocnění a negativní mikroskopický nález nevylučuje refluxní onemocnění [61, 62]. Při první EGDS, prováděné pro podezření na refluxní onemocnění, je vzhledem k diferenciální diagnostice doporučováno provést 2–4 biopsie z distálního a 2–4 biopsie z proximálního jícnu [1, 63]. Při podezření na virovou etiologii provádíme navíc mnohočetný odběr z lézí a jejich okrajů na imunohistochemii a PCR (do fyziologického roztoku), při podezření na mykózu také vzorek na mikroskopii (kartáčkem) a kultivaci. Při opakovaných endoskopiích v rámci event. dlouhodobého sledování pacientů s refluxním onemocněním je odběr vzorků individuální. Odběr bioptických vzorků při podezření na Barrettův jícen je popsán níže.

### BARRETTŮV JÍCEN (BJ)

Jako BJ označujeme situace, kdy dochází k nahrazení dlaždicového epitelu v oblasti distálního jícnu cylindrickým epitelem intestinálního typu. BJ je prekanceróza. U dospělých pacientů s refluxním onemocněním se BJ

vyskytuje v 10–15 % [75, 81], u dětských pacientů s těžkou chronickou ezofagitidou v 5–10 % a je často poddiagnostikován [1]. Prevalence u dětí s refluxním onemocněním je uváděna mezi 0,3–4,8 % [64].

Endoskopicky bývá přítomna neostrá Z linie, pokud je zastřena krvácením či exsudátem, je doporučena vysoko-dávkováná terapie PPI po dobu 12 týdnů před následnou diagnostickou EGDS. Při podezření na BJ je doporučena EGDS včetně kvadrantových biopsií při diagnóze a v následujících intervalech (dle doporučení pro dospělé pacienty – ASGE 2012 [83]):

- u BJ bez dysplazie – kontrola každých 3–5 let – biopsie z každých 2 cm postiženého úseku jícnu; terapie je stejná jako u refluxní ezofagitidy
- dysplazie nízkého stupně – opakovat EGDS po 6 měsících, následně 1x ročně – biopsie z každých 1–2 cm postiženého úseku jícnu; zvážit endoskopickou resekcí jícnu nebo radiofrekvenční ablací
- dysplazie vysokého stupně – u vybraných pacientů zvážit kontrolu 1x za 3 měsíce, biopsie z každého 1 cm postiženého úseku jícnu; zvážit endoskopickou resekcí jícnu nebo radiofrekvenční ablací, případně endosonografické vyšetření; konzultovat chirurga.

Stupeň dysplazie je nutno vždy konzultovat se zkušeným patologem. Pediatr řeší problematiku BJ ve spolupráci s gastroenterologem pro dospělé. Není známo, zda progresse dysplazie závisí na medikamentózní kontrole pH. Barrettův jícen sám o sobě není indikací k fundoplikaci.

### EGDS V TERAPII REFLUXNÍHO ONEMOCNĚNÍ

Endoskopické metody léčby GERD – endoluminální gastroplikace, radiofrekvenční systém, aplikace biopolymeru – jsou alternativou k chirurgické fundoplikaci a mají shodné indikace. V České republice nejsou dosud rutinně zavedeny.

Tab. 1. Losangeleská klasifikace [65].

Stadium	Slizniční změny
A	slizniční defekty do délky 5 mm
B	slizniční defekty nad 5 mm délky, které nepřesahují vrcholy 2 sousedních slizničních řas
C	slizniční defekty, které přesahují vrcholy dvou či více slizničních řas, ale nezaujímají více než 75 % obvodu jícnu
D	slizniční defekty, které zaujímají alespoň 75 % obvodu jícnu či více

Tab. 2. MUSE klasifikace [66].

Stupeň	Metaplazie	Vřed	Striktura	Eroze
0 – žádná	žádná	žádný	žádná	žádná
1 – mírná	1 pruh	vřed na přechodu	lumen nad 9 mm	na 1 řase
2 – středně těžká	2 a více pruhů	Barrettův vřed	lumen 9 mm a méně	na více řasách
3 – těžká	cirkulárně	oba typy vředu	navíc zkrácení jícnu	cirkulárně

Tab. 3. Klasifikace Savaryho-Millerova [67].

Stadium	Slizniční změny
0	žádné
I	izolované eroze
II	longitudinální splývající eroze podél slizničních řas
III	cirkulárně splývající eroze
IV	komplikované stadium (ulcerace, striktury, cylindrická metaplazie)

# Fibrobronchoskopie v diagnostice refluxního onemocnění

- **Bronchoskopie je přínosná v diferenciální diagnostice chronických respiračních příznaků s možným vztahem k refluxnímu onemocnění.**
- **Hodnotíme přítomnost a stupeň zánětlivých změn, případné poškození struktury dýchacích cest a odebíráme biologický materiál (BAL, biopsie, mikrobiologie).**
- **Patologické změny pozorované při bronchoskopii nejsou pro diagnostiku refluxního onemocnění specifické, mohou diagnózu podpořit.**
- **V současné době není jasné, zda lze počet makrofágů obsahujících tukové inkluze (lipofágů), koncentraci pepsinu či jiného biomarkeru použít k diagnostice refluxního onemocnění nebo k predikci odpovědi na léčbu.**

Fibrobronchoskopické vyšetření bývá u dětí často indikováno při respiračních onemocněních s nejasnou příčinou. Pokud indikujeme bronchoskopické vyšetření u dítěte a současně máme podezření na extraezofageální příznaky refluxního onemocnění, může být přínosné současně v jedné anestezii provést i ezofagogastroduodenoskopii [68].

Dosud nejsou k dispozici kvalitní studie, které by přesně definovaly bronchoskopické nálezy typické pro refluxní onemocnění s respiračními příznaky. Při fibrobronchoskopii si všímáme v první řadě hrtanu a jeho okolí [88, 89]. Změny, které mohou být přítomny u mimojícnových příznaků refluxního onemocnění, jsou blíže popsány v kapitole o endoskopii v rámci ORL vyšetření. Refluxní choroba jícnu se pravděpodobně častěji vyskytuje současně s laryngomalácií a tracheomalácií [69, 70]. Může být přítomna i subglotická stenóza [88, 89]. Sliznice laryngu, trachey a bronchů u opakovaných aspirací při refluxních epizodách bývá zarudlá, edematózní, bývá přítomno menší či větší zahlnění [71]. Bývá popisována hyperplazie lymfatických folikulů ve sliznici trachey a velkých bronchů [87–89]. Často pozorujeme oblé kariny [71], stenotická nebo deformovaná ústí segmentálních bronchů (vlastní pozorování).

V bronchoalveolární laváži můžeme při opakovaných aspiracích najít zvýšené množství makrofágů obsahu-

jících tukové inkluze [72] – lipofágy (LLAM – Lipid Laden Alveolar Macrophages), vyšetření však není pro aspiraci specifické. Lipofágy se vyskytují i v jiných případech, než jsou opakované aspirace při refluxních epizodách [1, 93, 94]. V praxi se využívá index, který hodnotí procento makrofágů s obsahem tukových inkluzí a stupeň jejich naplnění [72, 73], tzv. LLAMI (Lipid Laden Alveolar Macrophages Index). U pacientů, kteří aspirují při mimojícnových refluxních epizodách, můžeme v bronchoalveolární laváži často prokázat přítomnost pepsinu [74–78], ale ani toto vyšetření však není specifické [1, 70]. Objevují se údaje o dalších biomarkerech aspirace v BAL (žlučové kyseliny, amyláza aj.), zatím nebyl prokázán jejich diagnostický přínos [76]. Při opakovaných aspiracích se může ve sliznici dýchacích cest zvýšeně tvořit IL-8 a může se rozvinout neutrofilní zánět [76, 77, 79, 80]. V bioptických vzorcích bronchiální sliznice u opakovaných aspirací při mimojícnových refluxních epizodách je popisována častěji dlaždicobuněčná metaplazie bronchiálního epitelu [79]. Výše zmíněné patologické změny pozorované při bronchoskopii aspekty nejsou pro diagnostiku refluxního onemocnění specifické, mají jen pomocný význam. Stejně tak ani vyšetření bronchoalveolární laváže a bronchiální biopsie samy o sobě nemohou určit diagnózu.

# Role endoskopického ORL vyšetření v péči o pacienty s refluxním onemocněním

- **Indikací k direktní laryngotracheoskopii v souvislosti s refluxním onemocněním jsou chrapt, stridor, opakované laryngitidy, kašel.**
- **Endoskopický nálezn suspektní z refluxní etiologie toto onemocnění nepotvrzuje. Negativní endoskopický nálezn refluxní onemocnění nevylučuje.**
- **Nálezn laryngitis posterior není pro refluxní onemocnění specifický.**
- **Biopsie není třeba rutinně odebírat.**

Možnosti endoskopického vyšetření ORL oblasti u dětských pacientů zaznamenaly v posledních letech výrazný posun. Zejména v ambulantním provozu je možné endoskopicky vyšetřit a dokumentovat mnohem více a často tak předjít nutnosti celkové anestezie. Vzhledem k rozmanitosti možné klinické manifestace refluxního onemocnění v ORL oblasti někdy nevystačíme s jedním typem endoskopického vyšetření. Před indikací k endoskopickému vyšetření je třeba si uvědomit, že ani nálezn změn, které jsou dávány do vztahu k refluxnímu onemocnění, nepotvrzuje ani nevylučuje refluxní onemocnění [78, 100].

## VYŠETŘENÍ HRTANU

Hrtan lze dnes ambulantně endoskopicky vyšetřit i u nespolupracujících dětí kojeneckého věku. Používáme flexibilní, zpravidla ultratenký endoskop s šířkou do 2,5 mm. Není nutná žádná příprava kromě topické anestezie nosu. Limitací je horší kvalita obrazu, krátký čas k vyšetření a neklid pacienta. Přesto zkušený endoskopista dokáže validně posoudit základní morfologii. Výhodou je možnost sledovat funkci hrtanu za normálních podmínek bez relaxace. Celková anestezie umožní použití rigidní optiky s výrazně kvalitnějším zobrazením. Lze přehlédnout i subglotický prostor a dále tracheu a bronchiální strom. Hodnotíme základní anatomii, ev. přítomnost cizího tělesa, stav sliznice hrtanu – edém, zarudnutí v oblasti arytenoidů a interarytenoidní oblasti a ventrikulárních řas. Na hlasívkách sledujeme pohyblivost, edém, ulcerace, nedomykavost, uzlíky, případně atrofii. Při tzv. laryngitis posterior pozorujeme poměrně ostré ohraničené zarudnutí a edém zadní třetiny až poloviny hrtanu a případně subglotického prostoru. Ani nálezn laryngitis posterior však není pro refluxní onemocnění dostatečně specifický [101, 102].

## VYŠETŘENÍ HLTANU

Hltan lze zpravidla prohlédnout s kvalitním zdrojem světla prostým pohledem. Patologický obraz hypertrofické, aktivované, ale i atrofické sliznice je pozorován u pacientů s refluxním onemocněním, ale i u jiných onemocnění a není pro refluxní onemocnění specifický.

## VYŠETŘENÍ NOSOHLTANU

Nosohltan vyšetřujeme cestou dutiny nosní (rhinoepipharyngoskopie, RES) nebo přes dutinu ústní. V ambulantním provozu je vhodnější flexibilní nebo rigidní RES, kdy zároveň hodnotíme nosní dutinu. V případě chronické iritace bývá tkáň adenoidních vegetací aktivovaná, edematózní až sklovitě lesklá. Sliznice lastur v nosní dutině bývá hyperplastická, případně až lividní. Drenáž vedlejších nosních dutin bývá narušena edémem sliznice v oblasti ostiomeatální jednotky. Cestou dutiny ústní zpravidla vyšetřujeme nosohltan v celkové anestezii. Je třeba nadzvednout měkké patro, ale pohled do nosohltanu a choan rigidní úhlovou optikou je kvalitní. Zvlášť je třeba se zaměřit na oblast tubárních torů. Nejen tlak adenoidních vegetací, ale i chronické dráždění může narušit funkci Eustachovy trubice, která je zásadní pro ventilaci středouší.

Endoskopické skóre vyvinuté pro dospělé pacienty (Reflux Finding Score [13]) nekoreluje u dětí s ostatními typy skórovacích systémů (např. Reflux Symptom Score [81]) ani s histologií [104]. Zlatý standard pro diagnostiku refluxního onemocnění v ORL oblasti však u dětí zatím chybí, proto nemůžeme tato skóre podle endoskopických náleznů nijak hodnotit. Zda může endoskopické vyšetření ORL oblasti hrát roli při kontrole účinku antirefluxní léčby, není zatím jasné.

# Role vyšetřovacích metod mimo pH-metrii, MII a endoskopii

- **Sonografie je pro diagnózu refluxního onemocnění u dětí nevhodná.**
- **Kontrastní radiografie jícnu je vhodná pouze k popisu anatomické situace v horní části GIT (zejména vyloučení anatomických abnormalit vč. hiátové hernie), nikoli k diagnostice refluxního onemocnění.**
- **Scintigrafické vyšetření jícnu není doporučováno k diagnostice refluxního onemocnění. Je omezeně využitelné k posouzení aspirace nebo zpomaleného žaludečního vyprazdňování.**
- **Jícnová manometrie má v diagnostice refluxního onemocnění jen minimální využití. Jejím hlavním cílem je diagnostikovat primární poruchy motility jícnu. Lze ji využít k identifikaci polohy i funkce LES.**
- **Přítomnost lipofágů, laktózy, glukózy nebo pepsinu v bronchoalveolární laváži není specifická pro refluxní onemocnění.**
- **Detekce pepsinu ve slinách a sekretech dýchacích cest je zatím považována za experimentální metodu.**

## ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ

Ultrazvukové vyšetření jícnu a žaludku je pro diagnózu refluxního onemocnění u dětí nevhodné [1, 40]. Může nám poskytnout informace o přítomnosti hiátové hernie, délce a poloze LES vzhledem k bránici, velikosti úhlu mezi jícnem a žaludkem či aktuální přítomnosti refluxní epizody. Obdobné informace nám poskytne kontrastní radiografie jícnu.

## KONTRASTNÍ RADIOGRAFIE JÍČNU

Kontrastní vyšetření jícnu má pro diagnózu refluxního onemocnění nízkou senzitivitu i specifitu. Udávaná senzitivita, ve srovnání s pH-metrií, se pohybuje v rozmezí 29–86 %, specifita 21–83 % a pozitivní prediktivní hodnota 80–82 % [82–85]. Toto vyšetření sice není užitečné pro potvrzení nebo vyloučení refluxního onemocnění [1, 2], ale může být vhodnou vyšetřovací metodou u pacientů s atypickými nebo těžkými symptomy dysfagie či odynofagie. Kontrastní vyšetření baryem je vhodné k popisu anatomické a funkční situace v horní části gastrointestinálního traktu (zejména vyloučení anatomických abnormalit - hiátová hernie, achalázie, tracheoefozofageální píštěl, rozštěpy, striktura anastomózy, stenóza pyloru, střevní malrotace). Při riziku aspirace kontrastní látky je vhodné použití jiného kontrastu než barya.

## SCINTIGRAFICKÉ VYŠETŘENÍ JÍČNU

Scintigrafické vyšetření jícnu není doporučováno k diagnostice refluxního onemocnění [1, 2]. Testy využívající nukleární scintigrafii se používají k průkazu aspirace nebo zpomaleného žaludečního vyprazdňování (gastroperéza jako příčina refluxních epizod). Vzhledem k nízké

senzitivě (15–59 %, specifita uváděna 83–100 %) ve srovnání s 24hodinovou pH-metrií se v diagnostice refluxního onemocnění u dětí nepoužívají [86, 87]. K omezenému využití přispívá nedostatek standardizovaných postupů a absence věkově specifických norem.

Při vyšetření se přidává malé množství technecia-99m do mléka, které je podáno do žaludku (průkaz retrogradní aspirace při refluxní epizodě), nebo je izotop podán přímo do úst (salivogram - odliší aspiraci při poruše polykání od aspirace při refluxních epizodách). Následně je oblast hrudníku snímána gama kamerou, která detekuje rozložení izotopu v žaludku, jícnu a plicích.

## JÍČNOVÁ MANOMETRIE

Využití jícnové manometrie pro diagnostiku refluxního onemocnění je minimální [1, 37]. Jejím hlavním cílem je diagnostikovat primární poruchy motility jícnu (např. achalázie), které mohou napodobovat refluxní onemocnění [88]. Dnes se nejčastěji pracuje s manometrií s vysokou rozlišovací schopností (high resolution manometry, HRM). Lze ji využít k identifikaci dolního jícnového svěrače (LES) pro správné umístění pH-metrické sondy nebo k ozřejmění poruchy LES (TLESR - Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation) [89]. Někteří autoři doporučují vyšetření pomocí HRM před chirurgickou léčbou refluxního onemocnění k vyloučení dysmotility.

## BRONCHOALVEOLÁRNÍ LAVÁŽ

Bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL) se občas používá k prokázání mikroaspirací. Za pozitivní je považována přítomnost vysokého procenta lipofágů v BAL. Tato technika má však nízkou senzitivitu a specifitu. I při pečlivém vyšetření se výsledky pacientů

## DOPORUČENÉ POSTUPY

s aspiracemi ve značné míře shodují s výsledky zdravých jedinců [1, 90]. Podobně přítomnost laktózy, glukózy nebo pepsinu v BAL není specifická pro přítomnost refluxních epizod [47–49]. Žádné kontrolované studie neprokázaly, že refluxní epizody jsou jediným důvodem, proč jsou tyto látky v BAL přítomny, nebo že by refluxní epizody byly příčinou plicního onemocnění [1].

### VYŠETŘENÍ PEPSINU VE SLINÁCH

Vyšetření pepsinu ve slinách je nový neinvazivní test využívající dvě monoklonální protilátky proti lidskému pepsinu. Předpokládá se jeho využití hlavně v diagnostice refluxního onemocnění s extraezofage-

álními příznaky. V nedávno publikované práci byla u dospělých pacientů s refluxním onemocněním senzitivita a specifická 87 %, pozitivní prediktivní hodnota 81 % a negativní prediktivní hodnota 78 % v porovnání s přítomností ezofagitidy nebo pozitivní pH-metrií [91]. Hlavní premisou tohoto testu je, že pepsin je ve slinách přítomen pouze v případě, že pacient má refluxní epizody. Pepsin byl však nalezen i ve slinách zdravých jedinců bez příznaků refluxu. Je však větší pravděpodobnost, že pepsin bude detekován u pacientů s refluxním onemocněním než u zdravých jedinců. Přítomnost pepsinu ve slinách může být potenciálním screeningovým nástrojem pro refluxní onemocnění u dospělých pacientů [92].

Inzerce A161001952

Při objednání na **knihka.cz** sleva 20 %

Představujeme publikaci



## Budoucnost farmakoterapie v nefrologii

Monografie vychází z přednášek Brodových dnů 2015 České nefrologické společnosti. První blok je věnován obecným principům farmakoterapie, farmakogenetiky, farmakokinetiky a farmakodynamiky. V dalších blocích se autoři zabývají specifiky léčby pacientů v pravidelném dialyzačním léčení, renální anémii z pohledu nových patofyziologických poznatků, je uvedeno využití moderních laboratorních metod v diagnostice a monitoraci renální anémie a přehled nových terapeutických možností. Dále je probrána léčba novými perorálními antidiabetiky u nefrologických nemocných. Poslední dva bloky jsou věnovány léčbě monoklonálními protilátkami u vybraných chorob jak v klinické nefrologii, tak v transplantaci medicíně. Kniha je určena široké odborné obci specialistů – nefrologů, diabetologů, internistů, ale i praktických lékařů a všech, kteří se podílejí na péči o pacienty s chorobami ledvin.

**Autoři: Ivan Rychlík et al.**

**Doporučená cena 528 Kč**

**MEDICAL SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR  
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

**mf**  
MLADÁ FRONTA

# Role H2 blokátorů a inhibitorů protonové pumpy v léčbě refluxního onemocnění u dětí

- U kojenců od 1 měsíce do 1 roku věku lze při prokázané erotivní ezofagitidě indikovat terapii esomeprazolem.
- H2 blokátory (H2RA) lze použít v léčbě příznaků refluxního onemocnění u dětí, nejsou však vhodné pro dlouhodobé podání (>6 týdnů) z důvodu tachyfyaxe a vzniku tolerance.
- Pravděpodobně není významný rozdíl v efektivitě mezi jednotlivými H2RA preparáty.
- Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou účinnější než H2RA v léčbě ezofagitidy i v ovlivnění symptomů, jejich efekt je zachován dlouhodobě.
- PPI se obvykle podávají v jedné denní dávce 15–30 minut před snídaní.
- Děti od 1 do 10 let věku potřebují vyšší dávky PPI na kg hmotnosti (0,7–2 mg/kg/den, s maximem 3,3 mg/kg/den) než adolescenti a dospělí.
- Kojenci pod 6 měsíců věku potřebují nižší dávky PPI (0,7–1,2 mg/kg/den) na kg hmotnosti než starší děti a adolescenti.
- Farmakoterapie musí být vzhledem k možným nežádoucím účinkům pečlivě zvážena. Mezi závažné nežádoucí účinky PPI patří mimo jiné: komunitní pneumonie, virová průjemová onemocnění, kandidémie, nekrotizující enterokolitidy u nedonošených novorozenců.

Přestože není jednoznačná indikace k terapii inhibitory protonové pumpy (PPI) či H2 blokátory (H2RA) u kojenců s příznaky refluxního onemocnění, podávání zejména PPI je velmi časté. V současné době je Americkou FDA (Food and Drug Administration) schválena terapie erozivní ezofagitidy způsobené kyselými refluxními epizodami esomeprazolem u dětí od 1 do 12 měsíců věku. Užívá se 1x denně u dětí o hmotnosti 3–5 kg v dávce 2,5 mg, 5–7,5 kg v dávce 5 mg a 7,5–12 kg v dávce 10 mg po dobu až 6 týdnů [93]. U několika málo jinak zdravých kojenců, kteří mají refluxní onemocnění s výraznými obtížemi a nereagují na režimová a dietní opatření, je možné vyzkoušet časově omezený terapeutický pokus optimálně s H2RA, které mají rychlejší nástup účinku oproti PPI a rychleji jsme tak schopni vyhodnotit efekt terapie [2, 42].

Máme-li u starších dětí a adolescentů na základě klinických obtíží podezření na refluxní onemocnění, je indikován terapeutický pokus s PPI na 2–4 týdny. Jestliže terapie neměla efekt, pacient by měl být doporučen specialistovi k dalšímu vyšetření. Pokud dojde ke zlepšení obtíží, můžeme pokračovat v léčbě 2–3 měsíce. Léčbu následně vysazujeme postupně, aby nedošlo k rebound fenoménu s nadprodukcí HCl. Pokud se obtíže po vysazení terapie vrátí, je vhodné provést ezofagogastroduodenoskopii (EGDS) k posouzení závažnosti ezofagitidy a k vyloučení jiných možných příčin obtíží. Vzhledem k tomu, že pyrůza může mít významný negativní dopad na kvalitu života, dlouhodobá terapie PPI může být nutná i při absenci průkazu ezofagitidy [1].

V terapii erozivní ezofagitidy a příznaků refluxního onemocnění jsou PPI účinnější než H2RA. Obě skupiny léků jsou účinnější než placebo. Nedoporučuje se jejich dlou-

hodobé podávání bez prokázané diagnózy. U 78–95 % dětí dochází ke zhojení ezofagitidy po 8 týdnech, u 94–100 % po 12 týdnech terapie PPI. Obtíže se zlepšily u 70–80 % dětí po 12 týdnech léčby. Pokud se obtíže nezlepšily do 4 týdnů od zahájení terapie, je možné zvýšit dávku léku. Ve většině případů je možné efekt terapie hodnotit na základě ústupu obtíží a rutinní kontrolní endoskopie nejsou nutné. U poloviny dětí po úvodní tříměsíční kúře PPI se při udržovací léčbě poloviční dávkou PPI vrátí obtíže i endoskopicky patrná ezofagitida, přesto nemusí být refluxní ezofagitida chronické nebo relabující onemocnění a vždy bychom se měli snažit o ukončení nebo alespoň redukcii léčby po 3–6 měsících bezpříznakového období. Vysazování terapie by mělo být postupné v průběhu minimálně 4 týdnů. V případě těžších forem ezofagitidy u dětí s rizikovými faktory (psychomotorická retardace, st. p. operaci tracheoezofageální píštěle či chronická plicní nemoc) je nutné delší (až 6 měsíců) podávání vyšších dávek PPI. Pokud jsou opakované pokusy o vysazení léčby neúspěšné, ponecháme pacienta dlouhodobě na terapii PPI [1].

V současné době nejsou důkazy o účinnosti terapie PPI u dětí s astmatem či pískoty [94] a stejně tak v dospělé populaci kontrovaná randomizovaná studie neprokázaly jejich efekt na zlepšení kontroly astmatu [3]. Zda existuje selektovaná skupina pacientů, u kterých by podávání PPI mělo význam, je zatím nejasné.

U dětí s těžkou psychomotorickou retardací a recidivujícími pneumoniemi je nutné zvážit přínos a riziko léčby, zejména ve vztahu ke zvýšené incidenci komunitních pneumonií při terapii PPI. K jednoznačné indikaci chybí důkazy [1].

## DOPORUČENÉ POSTUPY

U intravenózního podání H2RA se díky tachyfylyxi snižuje po 6 týdnech efekt na supresi produkce žludeční kyseliny. Vznik tolerance na perorální H2RA byl dobře dokumentován u dospělých pacientů. Naopak efekt PPI se s délkou podávání nesnižuje. Pokud je ale nutné dlouhodobé podávání, měli bychom snížit dávku na tu nejnižší ještě účinnou. Podávání PPI doporučujeme v jedné denní dávce, nejlépe 15–30 minut před snídaní. Dávkování 2x denně se běžně nedoporučuje [1, 2].

PPI na rozdíl od H2RA tlumí kyselou sekreci indukovanou jídlem. Silné potlačení kyselé sekrece také snižuje celkový objem žludečního obsahu a urychluje tak vyprazdňování žaludku, což by mohlo přispívat k redukcii refluxních epizod. Praktický význam na snížení refluxních epizod však prokázán nebyl. Dosažení maximálního účinku PPI na útlum kyselé sekrece nastává až za 4 dny od zahájení terapie. Děti od 1 do 10 let věku potřebují vyšší dávku PPI na kg hmotnosti než adolescenti a dospělí. Při typických projevech refluxního onemocnění mohou být H2RA i u dětí užívány příležitostně. V Evropě jsou u dětí nad 1 rok pro terapii refluxního onemocnění s jícnovými příznaky schváleny omeprazol a esomeprazol.

U kojenců byly popsány nežádoucí účinky léčby H2RA jako například dráždivost, které mohou být chybně považovány za příznaky trvajících refluxního onemocnění a dávka H2RA tak může být neadekvátně a paradoxně navýšena. H2RA, zejména cimetidin, jsou spjaty se zvýšeným rizikem onemocnění jater a u cimetidinu konkrétně s gynekomastií.

Potenciální rizika užívání PPI u kojenců zahrnují: idiosynkratické reakce, lékové interakce, hypergastrinemii, hypochlorhydrii. Z idiosynkratických reakcí se nejčastěji jedná o bolest hlavy, průjem, zácpu a nauzeu, které se shodně objevují u 2–7 % případů a mohou vymizet při snížení dávky nebo změně za jiný PPI preparát. Hypergastrinemie může rezultovat v benigní hyperplazii parietálních buněk a ojedinělé polypy. Tato hyperplazie byla zjištěna až u poloviny dětí na chronické léčbě PPI (medián 2,84 roků, maximálně 10,8 let užívání), u všech dětí se jednalo o nejnižší dva stupně hyperplazie a žádné dítě neprogredovalo do atrofické gastritidy či karcinoidu žaludku [95].

Hypochlorhydrie jak u H2RA, tak u PPI může rezultovat ve vyšší výskyt komunitních pneumonií, virových průjmových onemocnění. U nedonošených byly v souvislosti s PPI popsány nekrotizující enterokolitidy, kandidémie a pneumonie. PPI jsou považovány za nejčastější příčinu akutní intersticiální nefritidy u dospělých, žádný případ u dětí zatím nebyl zaznamenán. Z dalších nežádoucích účinků, které byly prokázány ve studiích na dospělých pacientech, se jedná o hypomagnesemii (někdy až život ohrožující), fraktury kyčle, bakteriální přerůstání v horním gastrointestinálním traktu, onemocnění způsobená *C. difficile*, bakteriální gastroenteritidy, deficit vitamínu B12 a zvýšený výskyt potravinových alergií [42]. Studií popisujících nežádoucí účinky je relativně málo a mají své limity [96].

**Tab. 1.** H2RA a PPI, jejich dávkování a věkové omezení [1, 3].

Preparát	Dávkování	Věkové omezení FDA
cimetidin	30–40 mg/kg/den, 4x denně	nad 16 let
ranitidin	5–10 mg/kg/den, 2–3x denně	nad 1 měsíc věku
famotidin	1 mg/kg/den 2x denně	nad 1 rok věku
nizatidin	10 mg/kg/den 2x denně	nad 12 let věku
omeprazol	0,7–3,3 mg/kg/den 1x denně	nad 2 roky věku
esomeprazol	0,7–3,3 mg/kg/den 1x denně	nad 1 měsíc věku



# Jiná farmakoterapie (mimo PPI a H2 blokátory)

- **Antacida lze užít jen jako rychlý úlevový lék při pyróze s nízkou četností obtíží, ke krátkodobému zmírnění příznaků u starších dětí a dospívajících. Nejsou vhodná u dětí do předškolního věku.**
- **Rutinní používání prokinetik není vzhledem k možným nežádoucím účinkům doporučováno.**
- **Myorelaxans (baclofen) je vzhledem k možným nežádoucím účinkům používán jen výjimečně.**
- **Gastroprotektiva (alginát sodný, sukralfát) nejsou doporučována k léčbě refluxního onemocnění.**

## ANTACIDA

Antacida lze užít jen jako rychlý úlevový lék při pyróze s nízkou četností obtíží, ke krátkodobému zmírnění příznaků u starších dětí a dospívajících. Nejsou vhodná u dětí do předškolního věku. Účinek antacid nastupuje během 5 minut a trvá 30 až 60 minut. Antacida neutralizují pH v žaludku, což snižuje kontakt sliznice jícnu s kyselým refluxátem během refluxních epizod. Přípravky, které jsou na trhu k dispozici, obvykle obsahují hydroxyhlinitan hořečnatý, hydroxid hlinitý nebo uhličitán vápenatý. Léčba antacidou obsahujícími hliník může u kojenců významně zvýšit plazmatickou hladinu hliníku na úroveň, která je spojena s komplikacemi (osteopenie, mikrocytární anemie, neurotoxicita) [1-3]. Preparáty s uhličitánem vápenatým mohou při chronické léčbě nebo při požití vysokých dávek vést k rozvoji milk-alkali syndromu (triáda hyperkalcemie, alkalóza, selhání ledvin) [97].

V důsledku toho je použití antacid obecně doporučováno jen ke krátkodobému zmírnění příznaků u starších dětí a dospívajících [5], u kojenců a malých dětí je třeba dbát zvláštní opatrnosti. Účinnost a bezpečnost jiných typů antacid nebyla u dětí podrobně studována. Chronické užívání se obecně nedoporučuje, a to zejména u dětí.

## PROKINETIKA

Prokinetika mají v terapii refluxního onemocnění jen velmi omezenou roli, neboť jejich účinnost a bezpečnost je limitovaná [5]. Tyto léky by měly být indikovány jen u vybraných pacientů s poruchou motility žaludku (gastroparéza či opožděné vyprazdňování žaludku přispívají k rozvoji refluxního onemocnění).

Systematické přehledy doporučují nepoužívat metoklopramid [6-8], cisaprid [98] nebo domperidon [99] k rutinní léčbě refluxního onemocnění [100], neboť mohou mít závažné nežádoucí účinky. *Metoklopramid* může způsobovat letargii, podrážděnost, gynekomastii, galaktoreu, extrapyramidové reakce, tardivní dyskinezi [9-11]. Účinnost *domperidonu* nebyla jednoznačně v pediatrické populaci prokázána [9], navíc může mít centrální extrapyramidové projevy. V roce 2014 vydala EMA (European

Medicines Agency) další omezení (dávkování, indikace – jen zvracení a nauzea) při užití domperidonu vzhledem k závažným nežádoucím účinkům na srdce. *Cisaprid* působí prodloužení QTc intervalu [101], proto byl stažen z běžného užívání. *Itoprid* je antagonist dopaminových D2 receptorů a inhibitor acetylcholinesterázy, v současné době není na českém trhu dostupný. *Erythromycin* je používán u pacientů s postvirovou gastroparézou, ale jeho použití je omezeno vedlejšími účinky a tachyfyaxi (tolerancí).

## MYORELAXANCIA

*Baclofen* je centrální myorelaxans – agonista GABA-B receptoru, který inhibuje krátkodobé relaxace dolního jícnového svěrače (LES), které jsou považovány za jeden z hlavních mechanismů refluxních epizod. Studie u dospělých i dětí jsou omezené – baclofen snižuje příznaky refluxního onemocnění při akutním i chronickém podávání [102], snižuje frekvenci relaxací LES a kontakt jícnu s kyselým refluxátem a urychluje vyprazdňování žaludku [114, 115]. Mezi možné nežádoucí účinky patří dyspepsie, ospalost a snížený práh pro vznik záchvatů [1]. Vzhledem k tomu je baclofen zřídka používán k léčbě refluxního onemocnění u dětí bez základního neurologického postižení.

## GASTROPROTEKTIVA

Gastroprotektiva vytváří ochrannou vrstvu, která brání žludeční sliznici či spodinu vředu před působením kyselých šťáv, pepsinu a žlučových kyselin. V léčbě refluxního onemocnění byly hodnoceny pouze dvě látky: alginát sodný a sukralfát. Žádná z těchto látek není doporučována jako samostatná terapie symptomů refluxního onemocnění nebo erozivní ezofagitidy [1]. *Alginát* je kyselý polysacharid získávaný z mořské chaluhy *Laminaria hyperborea*. Po kontaktu s kyselým prostředím vytváří viskózní gel, který plave na povrchu obsahu žaludku a brání tak refluxním epizodám. V organismu se nemění a je vylučován stolicí; jeho účinek trvá déle než 2,5 hodiny po jednorázovém podání. Studie srovnávající jeho účinnost s jinými dostupnými léky přinesly rozporuplné výsledky [103-107]. Alginát lze užít jako úlevový lék [1].

## DOPORUČENÉ POSTUPY

*Sukralfát* (sulfonovaný disacharid ve formě hlinité soli s mukoprotektivním účinkem) přednostně přilne na místa s poškozenou sliznicí, stimuluje produkci endogenních prostaglandinů, podporuje produkci hlenu a buněčnou regeneraci, stimuluje slizniční makrofágy a zlepšuje mikrocirkulaci ve sliznici. Jeho působení je lokální. V literatuře existují pouze omezené klinické údaje

o použití sukralfátu u dětí [108], zejména v profylaxi stresových vředů, refluxní ezofagitidy a zánětu ústní sliznice. Použita byla dávka 0,5–1 g čtyřikrát denně, v závislosti na věku dětí a na závažnosti onemocnění. Vzhledem k omezeným údajům se v současné době použití sukralfátu u dětí mladších 14 let nedoporučuje [1, 122].

Inzerce A161001953

Při objednání na **knihka.cz** sleva 20 %

Představujeme publikaci



## Enterální a parenterální výživa 2. vydání

Druhé aktualizované vydání mimořádně úspěšné monografie přináší komplexní pohled na obor klinické výživy v kontextu s nárůstem počtu náročných a urgentních operačních výkonů i závažných interních onemocnění vyžadujících nutnost dobrého pooperačního i předoperačního nutričního stavu pacienta.

Ve své první části se autoři zabývají problematikou klinické výživy obecně. Zmiňují např. pojem malnutrice, nutriční screening, podrobně jsou popsány substráty pro umělou výživu. V dalších kapitolách se pak věnují specifikům enterální a parenterální výživy, jejich formám i možným komplikacím.

Velmi užitečnou součástí publikace jsou též kapitoly zabývající se speciální enterální a parenterální výživou v gastroenterologii, chirurgii, diabetologii, onkologii, v oboru urgentní medicíny a dalších oborech. Neméně důležitá je nutriční péče v neonatologii a pediatrii, již je v předkládané knize věnována zvláštní pozornost.

V závěru monografie nalezne čtenář praktické informace týkající se indikace a organizace domácí enterální a parenterální výživy.

**Autoři: Jarmila Křížová, Jaromír Křemen, Eva Kotrlíková, Štěpán Svačina a kolektiv**

**Doporučená cena 300 Kč**

**MEDICAL  
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR  
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

**mf**  
MLADÁ FRONTA

# Nefarmakologická léčba refluxního onemocnění

- Režimová opatření, úprava dietního režimu a edukace rodičů postačují u kojenců s ublinkáváním bez refluxního onemocnění a bez varovných známek (neprospívání, hematemeza, podezření na ezofagitidu).
- Zahuštění mléka (přidavky nebo tzv. antirefluxní mléka) snižuje počet viditelného ublinkávání, nesnižuje však počet refluxních epizod.
- Pro možnost refluxního onemocnění jako projevu alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM) a event. jiné potraviny lze zvážit eliminačně expoziční test.
- Ačkoli polohy na levém boku a na břiše snižují počet refluxních epizod, nejsou u novorozenců a kojenců vzhledem k riziku SIDS doporučeny. U hospitalizovaných dětí lze polohování za adekvátní monitorace vitálních funkcí použít.
- Není prokázáno, že by u školních dětí režimová nebo dietní opatření měla vliv na refluxní onemocnění. Režimová opatření volíme individuálně. U adolescentů jsou doporučována stejná opatření, u kterých byl potvrzen efekt u dospělých: vyhnout se příjmu stravy před ulehnutím a redukce hmotnosti u obézních.
- Role rehabilitace zatím není jednoznačně určena, vzhledem k minimálnímu riziku nežádoucích účinků ji však v některých situacích lze doporučit.

## KOJENCI

Ačkoli nemáme k dispozici dokládající studie, u spojených a dobře prospívajících novorozenců a kojenců, kteří ublinkávají, považujeme edukaci a uklidnění rodičů za dostatečná opatření [1, 109]. Zahuštění mléka snižuje počet viditelného ublinkávání, nesnižuje však počet refluxních epizod [110]. Při velkých nutričních ztrátách lze zkusit mléko zahustit (při kojení vlákninou ze svatojánského chleba, při umělé mléčné výživě antirefluxní formulí) [1]. Vztah mezi alergií na bílkovinu kravského mléka a refluxním onemocněním není zcela vyjasněn, zdá se však, že mohou mít společný patofyziologický podklad [111]. Při podezření, že příznaky mohou souviset s alergií na bílkovinu kravského mléka, je vhodné zkusit podávání extenzivního hydrolyzátu na cca 14 dnů [1]. Při pozitivním eliminačním testu je k průkazu alergie na bílkovinu kravského mléka zcela nezbytné provést test expoziční [1]. Kouření může zvyšovat refluxní index [112], proto je třeba poučit rodiče, aby v bytě nekouřili. Poloha na břiše je spojena s vyšším rizikem syndromu náhlého úmrtí kojence (SIDS), a proto i přes průkaz, že poloha na levém boku a poloha na břiše snižuje počet refluxních epizod, nejsou tyto polohy při refluxním onemocnění paušálně doporučovány [36, 127–129]. Ačkoli nemáme k dispozici žádné studie, je vhodné u kojenců, kteří dostávají velké dávky mléka, upravit režim stravování.

## PŘEDŠKOLNÍ A MLADŠÍ ŠKOLNÍ DĚTI

U předškolních a mladších školních dětí nebyly publikovány práce, jež by studovaly, zda jsou režimová opatření

účinná při potlačení příznaků refluxního onemocnění. Proto lze doporučit omezit pouze ty potraviny, po kterých je pozorováno zhoršení příznaků refluxního onemocnění [1].

## ADOLESCENCE

V adolescenci je doporučeno akceptovat režimová opatření, jejichž význam byl potvrzen v dospělosti: redukce hmotnosti při obezitě [113], nekouřit [114] a nekonzumovat těžká jídla před ulehnutím [115].

## FYZIOTERAPIE

Rehabilitace a fyzioterapie směřující k posílení dolního [133, 134], event. i horního [116] jícnového svěrače jsou novou terapeutickou možností. Jedná se nicméně o metody, jejichž efekt zatím nebyl dostatečně prokázán [133–135]. V případě cviků se zaměřením na inspirační svalstvo dochází k posílení bránice a tím k zesílení dolního jícnového svěrače [117]. Shakerova cvičení se zdviháním hlavy mohou vést k posílení svalstva horního jícnového svěrače a tím ke zlepšení příznaků refluxního onemocnění. Vzhledem k minimálnímu riziku nežádoucích účinků tak lze, i přes nedostatek důkazů o její účinnosti, v některých situacích fyzioterapii zaměřenou na refluxní onemocnění doporučit.

**Tato kapitola vznikla s podporou projektu RVO VFN 64165/2012.**

# Operační řešení refluxního onemocnění

- Fundoplikace je indikovaná v situaci, kdy je ohrožen život pacienta nebo hrozí trvalé poškození organismu komplikacemi refluxního onemocnění a současně selhala konzervativní terapie.
- Fundoplikaci indikuje lékař odbornosti, do níž spadá hlavní symptom refluxního onemocnění, ve spolupráci s dětským chirurgem. O typu výkonu a způsobu provedení rozhoduje chirurg.
- Před operací je třeba vyloučit jiné příčiny obtíží. Musí být provedeno kontrastní vyšetření horního GIT (vč. vyšetření evakuace žaludku).
- Krmení jejunálním přístupem lze užít k predikci efektu chirurgické antirefluxní léčby.
- Operace refluxního onemocnění je výkon elektivní. Otevřený přístup operace je u kojenců a menších dětí vhodnější než přístup laparoskopický.
- Nejčastějšími typy operací jsou fundoplikace a semifundoplikace. Volba závisí na velikosti žaludku a délce jícnu.
- Při indikaci chirurgického řešení je třeba mít na paměti možná rizika.

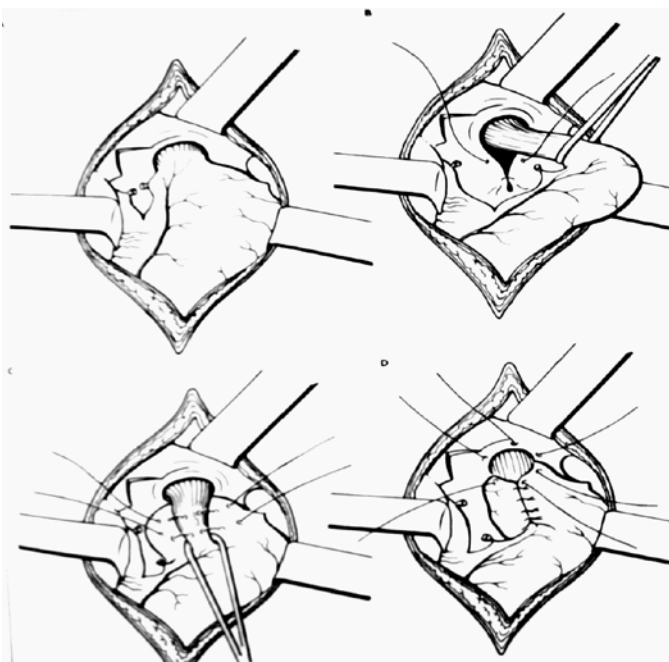
K operačnímu řešení jsou v současnosti nejčastěji používané techniky dle Nissena-Rossettiho, Boix-Ochoy, Toupeta a Thala. U dětí používáme standardně antirefluxní plastiku podle Nissena, případně semifundoplikaci podle Boix-Ochoy nebo Thala [118]. Všechny typy operací upravují těsnost bráničního hiátu pro jícen a zosťvují Hisův úhel. Vlastní manžeta brání refluxu žaludečního obsahu do jícnu.

## INDIKACE

Chirurgické řešení refluxního onemocnění je indikováno v situaci, kdy je ohrožen život pacienta nebo hrozí trvalé poškození organismu komplikacemi refluxního onemocnění a současně selhala konzervativní terapie [1, 2, 119]. Výkon indikuje lékař odbornosti, do níž spadá hlavní symptom refluxního onemocnění, ve spolupráci s dětským chirurgem. O typu výkonu a způsobu provedení pak rozhoduje dětský chirurg. Před operací je třeba vyloučit jiné příčiny obtíží. Mělo by být provedeno kontrastní vyšetření horního GIT (vč. vyšetření evakuace žaludku), ačkoli význam tohoto vyšetření nebyl jednoznačně prokázán [120]. Krmení jejunálním přístupem lze užít k predikci efektu chirurgické antirefluxní léčby. Zvláštní pozornost si zaslouží pacienti po operaci atřezie jícnu a po operaci brániční kýly [121], kde je vyšší pravděpodobnost poruchy fyziologických antirefluxních mechanismů.

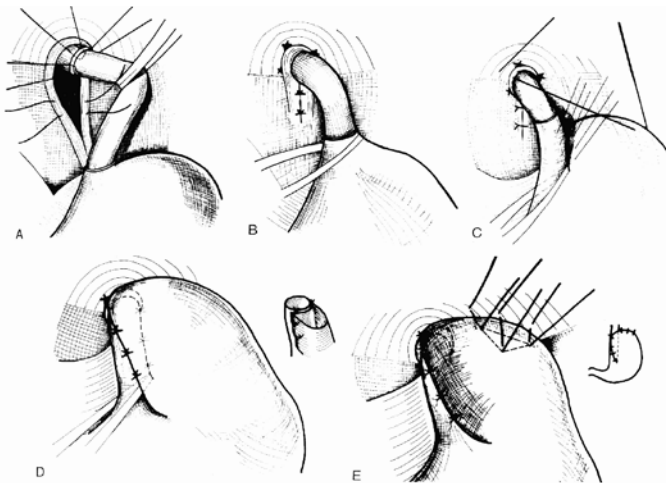
## OPERAČNÍ POSTUP - FUNDOPLIKACE DLE NISSENA

Při fundoplikaci podle Nissena (obr. 1) uvolníme fundus žaludku a část velké křivatury žaludku, uvolníme abdominální část jícnu, případně stáhneme inherniovanou část



Obr. 1. Fundoplikace podle Nissena.

žaludku z mediastina [122]. Vypreparujeme brániční hiátus a zúžíme jej tak, aby nebyl volný, ale ani netlačil na jícen a umožnil volnou průchodnost sousta jícnem do žaludku. Vlastní manžetu vytvoříme z uvolněného fundu, který protáhneme za jícnem zleva doprava a ventrálně fixujeme protažený fundus k ventrální stěně žaludku. Výška manžety je závislá na velikosti a věku pacienta. Manžeta nesmí být těsná, aby nepůsobila obtíže při polykání. Příliš volná manžeta může dovolit inherniální části žaludku pod



**Obr. 2.** Semifundoplikace podle Boix-Ochoy.

manžetu, případně správně nefunguje a pacient může mít reflux i po operaci. Antirefluxní plastika funguje tak, že při náplni žaludku – stravou, vodou, vzduchem – manžeta sevře abdominální část jícnu a zabrání refluxu žaludečního obsahu zpět do jícnu. Pacienti po operaci mohou mít obtíže s odříhnutím a zvracením. Zatímco odříhnout se po operaci naučí zhruba  $\frac{3}{4}$  pacientů, zvracet může po operaci jen velmi malé procento. Vytvořením manžety dojde k relativnímu zmenšení objemu žaludku cca o 25–30 % předchozí kapacity. Zmenšení je dočasné, protože žaludek je svalový orgán, který svou kapacitu opět navýší. Důležité je po operaci dodržovat omezení v množství přijímané potravy. Snížení kapacity žaludku dočasně kompenzujeme vyšší frekvencí krmení menšími objemy. Pacient může s příjmem stravy a tekutin začít hned první pooperační den. V dalších dnech je pacient krmen kašovitou stravou. Na běžnou dietu je převáděn s odstupem 2–6 týdnů. Mobilizace pacienta probíhá od prvního pooperačního dne, doba hospitalizace po výkonu trvá přibližně 5–7 dní.

### SEMIFUNDOPLIKACE

U pacientů, u nichž velikost žaludku nedovoluje vytvoření 360° manžety, je indikována semifundoplikace podle Boix-Ochoy nebo Thala. Stejně jako u předchozí operace provedeme plastiku hiátu jícnu. Fundus žaludku překlápíme ventrálně k jícnu a fixujeme jej k bránici (Boix-Ochoy – obr. 2), případně protáhneme jen částečně zezadu za jícnem a fixujeme k jícnu a bránici (Thal). Fundus od sleziny neuvolňujeme. U těchto operací nedochází ke zmenšení kapacity žaludku, ale podle klinických zkušeností jsou méně účinné. Recentně publikovaná meta-analýza nenalezla mezi kompletní a parciální operací rozdíl v procentu selhání léčby, avšak semifundoplikace vyžadovala méně často dilataci. Závěrem však autoři uvádějí, že vzhledem k nízké kvalitě designu zahrnutých studií není zatím možné dělat definitivní závěr [123]. Na úspěch operace bude mít jistě zcela zásadní vliv zkušenost pracoviště s konkrétním typem výkonu [124].

### OTEVŘENÝ PŘÍSTUP VERSUS LAPAROSKOPICKY PROVEDENÁ FUNDOPLIKACE

Výkon lze provést klasickým otevřeným přístupem nebo laparoskopicky [125]. Limitující pro provedení antirefluxní plastiky není hmotnost ani věk pacienta, ale velikost žaludku. U menších dětí pod 10 kg upřednostňujeme otevřený přístup, operační pole je dobře přehledné. Podle některých autorů lze fundoplikaci operovat laparoskopicky i u dětí pod 5 kg hmotnosti. Reoperace pro recidivu refluxu jsou popsány u obou operačních přístupů. V největší publikované sérii pacientů (456 dětí mladších 5 let) byla reoperace nutná u většího počtu pacientů operovaných laparoskopicky než při otevřeném přístupu (18 až 24 % laparoskopicky vs. 6 až 16 % otevřeným přístupem) [126]. Recentně publikovaná randomizovaná práce na menším počtu pacientů, ale s delší dobou sledování (4 roky) uvádí menší výskyt pozdních komplikací u laparoskopicky provedené fundoplikace oproti otevřenému přístupu (56 vs. 27 %). Vzhledem k malému počtu pacientů nebyl rozdíl signifikantně odlišný, vyjma dávení (7 vs. 50 %). Naopak selhání fundoplikace bylo častější ve skupině pacientů s laparoskopicky provedeným výkonem (20 vs. 12,5 %) [127]. Poslední údaje uvedené v recentním přehledu uvádí široké rozmezí selhání laparoskopicky provedené fundoplikace u dětí mezi 0 až 48 ± 19,6 % a nutnost reoperace mezi 0,69 ± 0,95 % až 17,7 ± 8,4 % při mortalitě mezi 0 a 24 ± 16,7 %. Závěrem však uvádí, že kvalita vědeckých důkazů o laparoskopicky provedené fundoplikaci je na extrémně nízké úrovni [128]. V další nedávno publikované práci je uvedeno, že atrézie jícnu (EA) a kongenitální diafragmatická hernie (CDH) jsou rizikovými faktory pro selhání fundoplikace (v uvedené práci selhání u 32 % EA a 47 % CDH) [129].

### KOMPLIKACE

Komplikace po operaci můžeme rozdělit na časně a pozdní. Mezi časně patří hnisání operační rány, dehiscence nebo časný ileózní stav. Tyto komplikace patří mezi vzácnější [129]. Mezi pozdní komplikace řadíme ileózní stav, paraezofageální kýlu, recidivu obtíží refluxního onemocnění, „gas bloat syndrom“, sklouznutí manžety do mediastina a příliš těsná manžeta. V dospělé populaci byl výskyt selhání fundoplikace sledován podrobněji a v lepším designu. Ve velké mutricentrické studii bylo po 7 letech od provedení fundoplikace 62 % pacientů nuceno užívat PPI pro refluxní symptomy [3]. U dětí jsou publikované soubory menší. V jedné z těchto studií (198 dětských pacientů) již za dva měsíce po provedení vyžadovaly 2/3 pacientů farmakoterapii nebo měly symptomy refluxního onemocnění [130]. Horší výsledky byly popsány u kojenců [126, 131] a u pacientů s neurologickým postižením (viz příslušná kapitola). V novější práci španělských autorů uvádějí selhání léčby a jiné komplikace u 12 % pacientů. Současně také uvádějí, že 3 pacienti z 360 zemřeli v souvislosti s operační procedurou a jeden z 360 v souvislosti s aspirací [129]. Recentní práce zabývající se selháním fundoplikace při dlouhodobém sledování (10–15 let) uvádí přetrvávání

## DOPORUČENÉ POSTUPY

příznaků u 43 % dětí [132]. Paraezofageální kýla je indikací k reoperaci pacienta. Další komplikací je sklouznutí manžety do mediastina, které nemusí znamenat vážnou klinickou komplikaci. Pokud nedojde k recidivě refluxu nebo zúžení jícnu v oblasti manžety, není nutná chirurgická úprava. Poměrně dramatickou komplikací po Nissenově plastice je „gas bloat syndrom“, stav, kdy má pacient přeplněný žaludek a nemůže odříhnout, má pocit tlaku v nadbříšku, špatně se mu dýchá, má celkový pocit nevolnosti. První pomocí je zavedení silné nazogastrické sondy. Při opakování těchto stavů bez dietní chyby musí být pacient reoperován. Ve studii jinak zdravých dětí mělo mírný až středně závažný „gas bloat syndrom“ 38 % operovaných, 32 % dětí bylo schopno dojíst většinu jídel jen „velmi pomalu“, 28 % nebylo schopno říhat či zvracet a 25 % se „zakuckávalo“ při jídle obsahujícím tuhá sousta [133]. V další práci u dětí bez jiného onemocnění bylo ve třech měsících od laparoskopicky provedené fundoplikace bez obtíží 67 %

operovaných, ale současně provedeným pH-metrickým vyšetřením bylo zjištěno selhání u 1/3 operovaných [134]. Nejčastější pooperační komplikací je těsná manžeta, která brání volnému polykání stravy (5–10 % pacientů). S touto komplikací se většinou setkáváme v delším odstupu po operaci. Manžeta v souvislosti s růstem pacienta částečně sklouzne do mediastina a stává se těsnou pro průchod tuhých soust. Tuto komplikaci většinou řešíme dilatací manžety balonkem buď pod skiaskopickou kontrolou [153], nebo při endoskopii. Nedávno publikovaná práce uvádí nutnost provedení dilatace u 24 % operovaných. U 4 % z celkového počtu operovaných pacientů bylo nutno tento stav řešit chirurgicky [154]. Tuhých soust. Tuto komplikaci většinou řešíme dilatací manžety balonkem buď pod skiaskopickou kontrolou [153], nebo při endoskopii. Nedávno publikovaná práce uvádí nutnost provedení dilatace u 24 % operovaných. U 4 % z celkového počtu operovaných pacientů bylo nutno tento stav řešit chirurgicky [154].

# Refluxní onemocnění u dětí s psychomotorickou retardací (PMR)

- U dětí s PMR je vysoký výskyt refluxního onemocnění (15–75 %), příznaky jsou často závažné a mohou být atypické (agitace, autoagrese a deprese). Častým příznakem jsou dentální eroze.
- V konzervativní léčbě preferujeme PPI. Léčba PPI je i po dobu několika let bezpečná a dobře tolerovaná.
- Při nutnosti zavedení gastrostomie a absenci známek refluxního onemocnění není profylaktické provedení fundoplikace doporučeno.
- Dosud není jasné, zda u dětí s PMR a refluxním onemocněním je při nutnosti zavedení gastrostomie indikována fundoplikace nebo konzervativní léčba inhibitory protonové pumpy.
- Fundoplikace u dětí s PMR má více než dvojnásobný počet komplikací, vyšší riziko reoperace a výrazně vyšší mortalitu oproti pacientům bez neurologického postižení.
- U pacientů s PMR a známkami refluxního onemocnění lze namísto chirurgické léčby zvážit zavedení jejunální sondy perkutánní endoskopickou gastrostomií.
- Při podezření na plicní projevy (aspirace) u refluxního onemocnění je nutné nejprve vyloučit poruchu polykání.

## ZKRATKY:

MII	– multikanálová intraluminální impedance kombinovaná s pH-metrií
PMR	– psychomotorická retardace
PPI	– inhibitor protonové pumpy
DMO	– dětská mozková obrna
CJ	– gastrojejunální
PEG	– perkutánní endoskopická gastrostomie
RI	– reflux index

## ÚVOD

U dětí s PMR je výskyt refluxního onemocnění vysoký (15–75 %) a časté jsou i závažné formy [135–138]. Dosud nebyla publikovaná žádná randomizovaná studie na téma refluxního onemocnění u dětí s PMR. Příčinou je heterogenita pacientů, komorbidita, atypická klinická symptomatologie, omezená schopnost vyjádření obtíží samotnými pacienty. Zvýšené riziko refluxního onemocnění mají děti s dětskou mozkovou obrnou (DMO) [137, 139], některými genetickými syndromy, jako je Downův syndrom [140] a syndrom Cornelia de Lange [141].

## RIZIKOVÉ FAKTORY

Na vzniku refluxního onemocnění u dětí s PMR se často podílí více faktorů: dlouhodobá poloha vleže na zádech, porucha polykání, zvýšený dávivý reflex, poruchy motility jícnu [142, 143], snížení tonu dolního jícnového svěrače, zvýšení nitrobřišního tlaku při spasticitě, epilepsie [144, 145], opožděná evakuace žaludku, zácpa, ev. obezita, muskuloskeletální abnormity [146], PEG [147, 148].

## PŘÍZNAKY

Vzhledem k často omezené možnosti komunikace s pacientem bývá odhalení klinických příznaků svízelné. Na převážně dospělé populaci byly jako predispoziční faktory refluxního onemocnění identifikovány zvracení, hematemeza, ruminace [78], deprese [148], poruchy chování, sideropenická anemie [149]. U dětí s těžkou PMR mohou být projevem refluxního onemocnění opakované aspirační pneumonie. Často se můžeme setkat s asymptomatickým průběhem nebo atypickými symptomy, jakými jsou agitace a autoagrese, proto někteří autoři doporučují refluxní onemocnění u těchto dětí s nevysvětlitelnou poruchou chování vyloučit [150, 151]. Vzhledem k možným komplikacím v dospělém věku (Barrettův jícen, karcinom jícnu) je nutné zvážit rozsah a frekvenci vyšetřování asymptomatických dětí s PMR. U dětí s DMO a refluxním onemocněním [150] je popisován vyšší výskyt závažných dentálních erozí oproti dětem s DMO bez refluxního onemocnění s jinými příznaky [172, 173], proto je doporučováno aktivní vyhledávání dentálních erozí u pacientů s PMR [152]. Říhání a zvracení nemusí být vždy zapříčiněno refluxními epizodami, ale aktivací emetického reflexu cestou vagových aferentních drah, nejčastěji vlivem hypersenzitivity těchto drah, event. ztrátou fyziologické inhibice reflexu. Tento druh zvracení bývá doprovázen nadměrným říháním, sliněním a tachykardií. Zvracení při refluxním onemocnění se u dětí s PMR vyskytuje častěji a pokud je přítomno před fundoplikací, je riziko jeho přetrvání v postoperačním období vyšší. Tento příznak se může po fundoplikaci objevit „de novo“, což může být způsobeno hernií fundoplikace z břišní dutiny [153].

### DIAGNOSTIKA

Diagnóza refluxního onemocnění bývá často stanovena u těchto dětí opožděně, převážně z důvodu omezené možnosti komunikace s pacientem, což zvyšuje riziko komplikací. V diagnostice používáme MII či pH-metrii, ezofagogastroduodenoskopii a RTC kontrastní vyšetření jícnu (k vyloučení anatomické abnormality). Užitečným diagnostickým postupem se zdá být test s výživou jejunální sondou, pomocí kterého lze vyloučit aspiraci, jež by event. vznikla při polykání stravy. Tímto způsobem lze otestovat případný efekt chirurgické antirefluxní léčby [61]. Pacienti po fundoplikaci mají zvýšené riziko vzniku žaludeční dysrytmie [153]. Rekurence refluxního onemocnění po fundoplikaci nemusí být u dětí s PMR zjevná, proto je doporučováno použití více diagnostických metod a opakované zhodnocení v čase [129].

U dětí s PMR a podezřením na opakované aspirace je zcela zásadní posoudit, zda k aspiracím dochází při polykání (což je podstatně častější [176]), nebo se jedná o aspirace při refluxních epizodách. K rozlišení zatím nemáme k dispozici vhodné vyšetření a pomocí nám nemohou ani rizikové faktory [1]. K posouzení poruch polykání používáme videofluoroskopii a scintigrafický salivogram. Pokud se nepodaří prokázat poruchu polykání, musíme se spolehnout pouze na anamnestické údaje. Pokud má pacient nedostatečný příjem stravy, lze pacientovi zavést PEG a vyčkat, zda budou potíže přetrvávat. Při neúspěchu PEG lze zavést PEG-J. Efekt tohoto postupu však zatím nebyl ověřen žádnou klinickou studií.

V diferenciální diagnostice je vhodné pomýšlet také na zácpu, která je u těchto dětí velmi častá.

### KOMPLIKACE

Chronická peptická ezofagitida může vést k tvorbě ulcerací a striktur na jícnu. Prevalence refluxní ezofagitidy u dospělých pacientů s poruchou intelektu je 10 % oproti 2 % u běžné populace [146]. U dospělých pacientů byl výskyt karcinomu jícnu 2,9krát vyšší ve srovnání s běžnou populací [146]. Na skupině 386 dospělých pacientů s IQ pod 50 bodů bylo u 52 % prokázáno refluxní onemocnění, přičemž klinické příznaky vykazovalo pouhých 7 % pacientů. U 69 % pacientů se zvýšeným refluxním indexem (RI) byla přítomna refluxní ezofagitida (u 19 % III., IV. typu), u 10 % Barrettův jícen a striktura jícnu u 3 % [149].

### PEG U DĚTÍ S PMR

Obecně bývá doporučeno u pacientů s PMR vyšetřit přítomnost refluxního onemocnění před zavedením PEG. Pokud nejsou známky refluxního onemocnění před zavedením PEG, nedoporučuje se automaticky provádět profylaktickou fundoplikaci [154]. Není dosud jasné, zda u dětí s PMR a prokázaným zvýšeným RI je při nutnosti zavedení PEG indikována fundoplikace nebo jen konzervativní léčba inhibitory protonové pumpy [149, 155]. Pokud mají pacienti s PMR v době zavedení PEG záchvatové onemocnění s křečemi, je u 23 % z nich do 2 let od zavedení PEG nutná fundoplikace [11].

### TERAPIE

Vzhledem k velké heterogenitě pacientů s psychomotorickou retardací přistupujeme ke každému zásadně individuálně.

#### Farmakoterapie

I když pro tuto specifickou skupinu pacientů chybí validní srovnání efektu PPI a H2 blokátorů, je preferováno, vzhledem k obecně známým nevýhodám H2 blokátorů, použití PPI. Omeprazol a lansoprazol byly bezpečné i při dlouhodobém užívání (9 měsíců – 11 let) s minimem nežádoucích účinků (2,4 %). Po lansoprazolu byla popsána nauzea a průjem, po omeprazolu kožní vyrážka [156]. U některých dětí mohou být k léčbě refluxní ezofagitidy nutné vysoké dávky PPI [157]. Časový nástup účinku léčby omeprazolem není přesně stanoven. Ve starší práci je uvedeno zhojení refluxní ezofagitidy u většiny pacientů do 180 dní a u všech pacientů došlo po léčbě omeprazolem 5–26 měsíců (medián 12,2 měsíců) současně k vymizení kašle, pískotů, iritability, hematemyzy, pálení žáhy, neprospívání [158]. Potenciální benefit PPI je nutno srovnávat s možným vyšším rizikem komunitních pneumonií a gastroenteritid [182], blíže viz příslušná kapitola.

#### Prokinetika

Dosud nebyla publikována žádná studie na dětských pacientech s PMR se zaměřením na efekt prokinetik. Efekt často používaného domperidonu je minimální [99]. V současné době není dostupné žádné prokinetikum, u kterého by pozitivní efekt převažoval nad nežádoucími účinky.

#### Ostatní farmakoterapie

Agonista GABA receptorů baclofen ve skupině 8 pacientů v dávce 0,7 mg/kg/den rozděleně 3x denně po dobu 7 dnů snížil počet epizod zvracení ( $p < 0,01$ ) i počet dlouhých kyselých refluxních epizod (>5 min) u dětí s PMR a refluxním onemocněním, nicméně neovlivnil Reflex Index [159].

#### Režimová opatření

Chybí validní data o účinnosti režimových opatření. Obecně používanými opatřeními jsou úprava objemu, konzistence a frekvence podávání stravy, polohování, kontrola svalové spasticity a biofeedback. Tyto postupy jsou na úrovni doporučení expertů.

#### Výživa gastrojejunální sondou

Při srovnání léčby refluxního onemocnění pomocí výživy gastrojejunální sondou (zavedenou při skioskopii radiologem) u dětí s PMR a fundoplikací kombinovanou s gastrostomií byly obě metody rovnocenné ve výskytu komplikací (aspirační pneumonie, rekurence refluxního onemocnění, rehospitalizace pro refluxní onemocnění, peritonitida, ranná infekce, neprospívání, krvácení). U pacientů krmených gastrojejunální sondou byla zvýšená incidence střevní obstrukce způsobena intususcepcí (21 %). Nejčastějšími komplikacemi při užití gastrojejunální sondy byly poškození, obstrukce a dislokace. Sledování pacientů s gastrojejunální sondou dokončilo 12 (25 %) pacientů, 4 (8,3 %) potřebovali zavedení fundo-



plikace a u sedmi (14,5 %) se stav upravil tak, že je bylo možné ponechat bez další invazivní léčby [160].

#### **Perkutánní endoskopická gastrojejunostomie (PEG-J)**

U pacientů s PMR a závažnými příznaky refluxního onemocnění lze použít ke krmení PEG-J. Použití této metody zatím nebylo dostatečně ověřeno studiemi. V jedné publikované práci, která zahrnovala velmi těžce postižené pacienty, autoři uvádějí, že i přes poměrně velké množství komplikací doporučují PEG-J jako přechodnou metodu při kontraindikaci chirurgické léčby (fundoplikace) nebo v situacích, kdy lze u pacienta očekávat pozitivní vývoj situace [161].

#### **Chirurgická terapie**

Chirurgická antirefluxní terapie by měla být indikována u dětí, které mají život ohrožující komplikace refluxního onemocnění, nebo u kterých nebylo možno zvládnout komplikace refluxního onemocnění optimalizovanou farmakoterapií. Pacienti s PMR jsou vystaveni velkému riziku operační morbidity, mortality i riziku selhání operace, proto se klade důraz na individuální přístup. Před operací je vždy nutno vyloučit ostatní příčiny nesusouvisející s refluxním onemocněním. Je taktéž důležité poskytnout rodinám dostatek informací k porozumění efektu a možných komplikací včetně rekurence nemoci.

#### **FUNDOPLIKACE DLE NISSENA – OTEVŘENÝ PŘÍSTUP**

Děti s PMR po fundoplikaci mohou mít více než dvojnásobný počet komplikací proti dětem bez PMR. Perioperační komplikace jsou přítomny v 17 %. Časná úmrtnost se pohybuje mezi 9–12 %. Rekurence refluxního onemocnění se vyskytuje u 20–38 %, přičemž většina pacientů potřebuje reoperaci (86 %). Dalšími komplikacemi mohou být rekurentní a aspirační pneumonie, apnoe, neprospívání, střevní obstrukce, opakované hospitalizace pro refluxní onemocnění [162–165]. Chirurgická terapie je účinná v redukci refluxních epizod, nicméně riziko pneumonií může zůstat nezměněno [166].

#### **LAPAROSKOPICKÁ FUNDOPLIKACE**

Dosud nebyla publikovaná žádná studie srovnávající otevřenou a laparoskopickou fundoplikaci. Perioperační

komplikace byly zaznamenány u 5–12,2 % [167]. Medián doby hospitalizace byl 9,2 dnů [167]. Rekurence refluxního onemocnění byla 6–36 % [166, 168, 169] s nutností reoperace v 67 % [193]. Mortalita přímo související s operačním výkonem 1,3 % [168], celková mortalita se pohybovala mezi 17–33 %. Až 90,5 % dětí s PMR po laparoskopické fundoplikaci mělo normální či zlepšenou kvalitu života [167]. Rekurentní pneumonie přetrvávaly po fundoplikaci u 52 % pacientů [170].

Z dosavadních studií nelze jednoznačně doporučit, který ze způsobů provedení fundoplikace je pro pacienta výhodnější, pravděpodobně také záleží na zkušenostech daného pracoviště. Pacienti, kteří dobře reagují na konzervativní léčbu, s největší pravděpodobností vzhledem k rizikům chirurgické léčby nebudou z fundoplikace profitovat. Risk vs. benefit u pacientů s přetrvávajícími symptomy i přes optimalizovanou farmakologickou léčbu nebyl zatím jasně určen [163]. U pacientů se závažným postižením funkce plic či změnami na CT s podezřením na refluxní etiologii by měla být zvážena chirurgická antirefluxní léčba k prevenci dalšího plicního postižení, i přesto, že chybí jasný důkaz, že refluxní epizody jsou příčinou plicního postižení [78]. Při minimálním plicním postižení je možno zvolit konzervativní terapii PPI s pravidelnou kontrolou vývoje stavu [150].

#### **TOTÁLNÍ EZOFAGOGASTRICKÁ DISOCIACE**

Totální ezofagogastrická disociace je operační výkon s vytvořením ezofagojejunální anastomózy. Operace může být použita jako primární řešení i jako sekundární postup po selhání fundoplikace [171]. Podrobnější informace by překračovaly rámec tohoto sdělení. Indikaci provádí specializované chirurgické pracoviště.

#### **LAPAROSKOPICKY ASISTOVANÁ JEJUNOSTOMIE**

Velice malé zkušenosti jsou s laparoskopicky asistovanou jejunostomií. U sedmi pacientů byla provedena jejunostomie za laparoskopické navigace. Po výkonu bylo 6 pacientů jen s minimálními obtížemi, jeden pacient zemřel za jeden rok z neznámého důvodu [172].

# Pacienti se zvýšeným rizikem refluxního onemocnění

- **Vyšší výskyt refluxního onemocnění je pozorován u dětí s neurologickým postižením, u obézních, u pacientů s anomáliemi jícnu a žaludku (atrézie jícnu, kongenitální brániční kýla, achalázie), u kosterně svalových onemocnění a dále u chronických respiračních onemocnění (astma, cystická fibróza) a také u pacientů po transplantaci plic.**
- **Přetrvávání obtíží nemusí nutně znamenat selhání antirefluxní léčby, může být důsledkem základního onemocnění, a není tak nutno ve všech případech automaticky terapii eskalovat.**

## NEUROLOGICKÉ ONEMOCNĚNÍ

Děti s dětskou mozkovou obrnou i jiným neurologickým postižením (např. m. Down a syndrom Cornelia de Lange a další) mají vyšší riziko refluxního onemocnění [1]. Příčin je mnoho: změna svalového napětí, porucha polykání, zvýšený dávivý reflex, opožděná evakuace žaludku, obstipace, převažující poloha vleže, obezita, muskuloskeletální deformity, vedlejší účinky chronické medikace. Zavedení gastrostomie, které je u těchto pacientů časté, rovněž podle některých autorů může zvyšovat riziko refluxního onemocnění. O něco příznivější se zdá v tomto ohledu laparoskopická gastrostomie.

Léčba spočívá v režimových opatřeních při příjmu stravy, podávání inhibitorů protonové pumpy, podávání baclofenu. Efekt fundoplikace je sporný. Blíže je tato problematika řešena v rámci příslušné kapitoly.

## OBEZITA

U dospělých je jednoznačně prokázán vztah mezi refluxním onemocněním a obezitou, u dětí je předpokládán.

## ANATOMICKÉ ANOMÁLIE JÍCNU

Atrézie jícnu je často provázena chronickým závažným refluxním onemocněním. Příčinou je nejen dysmotilita jícnu, ale také hiátová hernie, která je často přidružená. Refluxním onemocněním trpí 50–95 % dětí po operaci pro atrézie jícnu [197]. Léčba inhibitory protonové pumpy je většinou úspěšná [173]. Fundoplikace může být u některých pacientů účinná, ale v mnoha případech dojde po nějaké době k recidivě obtíží.

## ACHALÁZIE

Pacienti s achalázií mají vyšší riziko refluxního onemocnění, ezofagitidy a Barrettova jícnu i po léčbě dilatací nebo myotomií. Všichni pacienti s anomáliemi jícnu

by měli být dlouhodobě sledováni a mají zvýšené riziko komplikací včetně rozvoje adenokarcinomu jícnu.

## CHRONICKÁ RESPIRAČNÍ ONEMOCNĚNÍ

Předpokládán nebo prokázán je zvýšený současný výskyt refluxního onemocnění a mnoha chronických plicních nemocí, jako jsou cystická fibróza, astma, idiopatická intersticiální plicní fibróza, bronchopulmonální dysplazie. Onemocnění provázená bronchiální obstrukcí snižují vinou odlišné mechaniky dýchání a také kvůli podávané léčbě tonus dolního jícnového svěrače a to usnadňuje refluxní epizody [173]. V jedné studii udávalo 27 % pacientů s cystickou fibrózou příznaky refluxního onemocnění [174]. U bronchopulmonální dysplazie byl vyšší výskyt refluxního onemocnění zprvu předpokládán, dalšími studiemi však zpochybněn [175]. Není jednoznačně prokázáno, že refluxní epizody mohou být zodpovědné za chronický kašel u dětí. Předpokládá se, že jsou podstatně méně častou příčinou kašle než u dospělých pacientů [176]. Výsledky studií zkoumajících výskyt refluxního onemocnění u pacientů s intersticiálním plicním onemocněním se významně liší. Některé studie uvádějí výskyt refluxního onemocnění u těchto nemocí vysoký [177], jiné jej negují [177]. U dětí je toto onemocnění velmi vzácné, relevantní informace proto nejsou k dispozici.

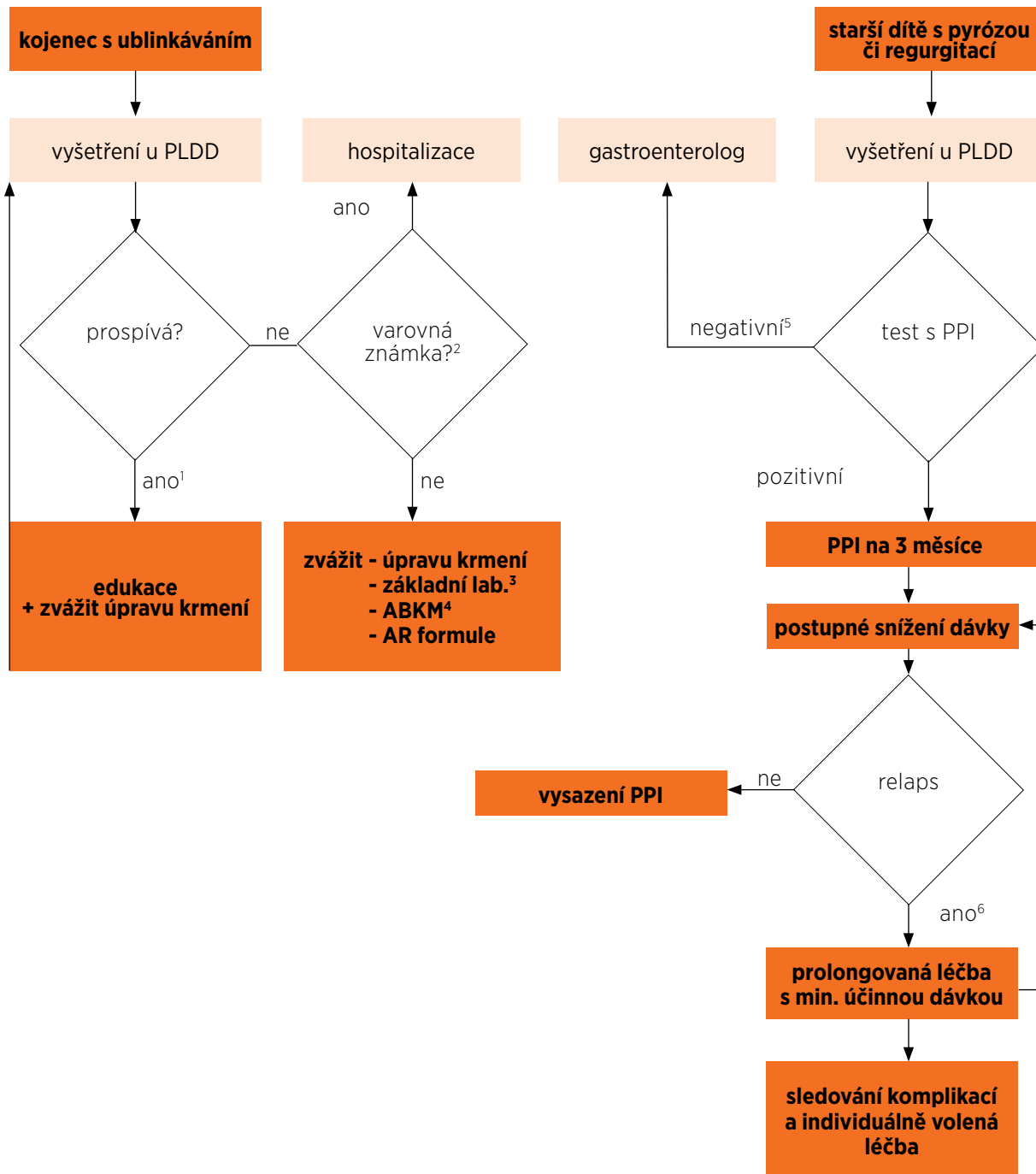
## TRANSPLANTACE PLIC

Závažné refluxní onemocnění je přítomno u většiny pacientů již před transplantací plic a přetrvává i po transplantaci. Příčinou je dysmotilita jícnu a žaludku. Je předpokládáno, že refluxní epizody u těchto pacientů mohou přispět k rozvoji obliterující bronchiolitidy [177].

## PREMATURITA

Problematica nedosnošených dětí je uváděna v kapitole o refluxním onemocnění u novorozenců.

DIAGNOSTICKÝ POSTUP VE SCHÉMATECH



**Schéma 1.** Algoritmus pro pacienty s jícnovými příznaky refluxního onemocnění.

<sup>1</sup> kojeneček nemá současně žádné další obtíže

<sup>2</sup> zvracení se žlučí, známky krvácení do trávicího traktu, trvalé prudké zvracení, nástup zvracení po 6. měsíci, průjem, zácpa, horečka, apatie, hepatosplenomegalie, pulzující fontanela, makro- či mikrocefalie, křeče, palpační citlivost či distenze a jiné podezření na metabolické onemocnění

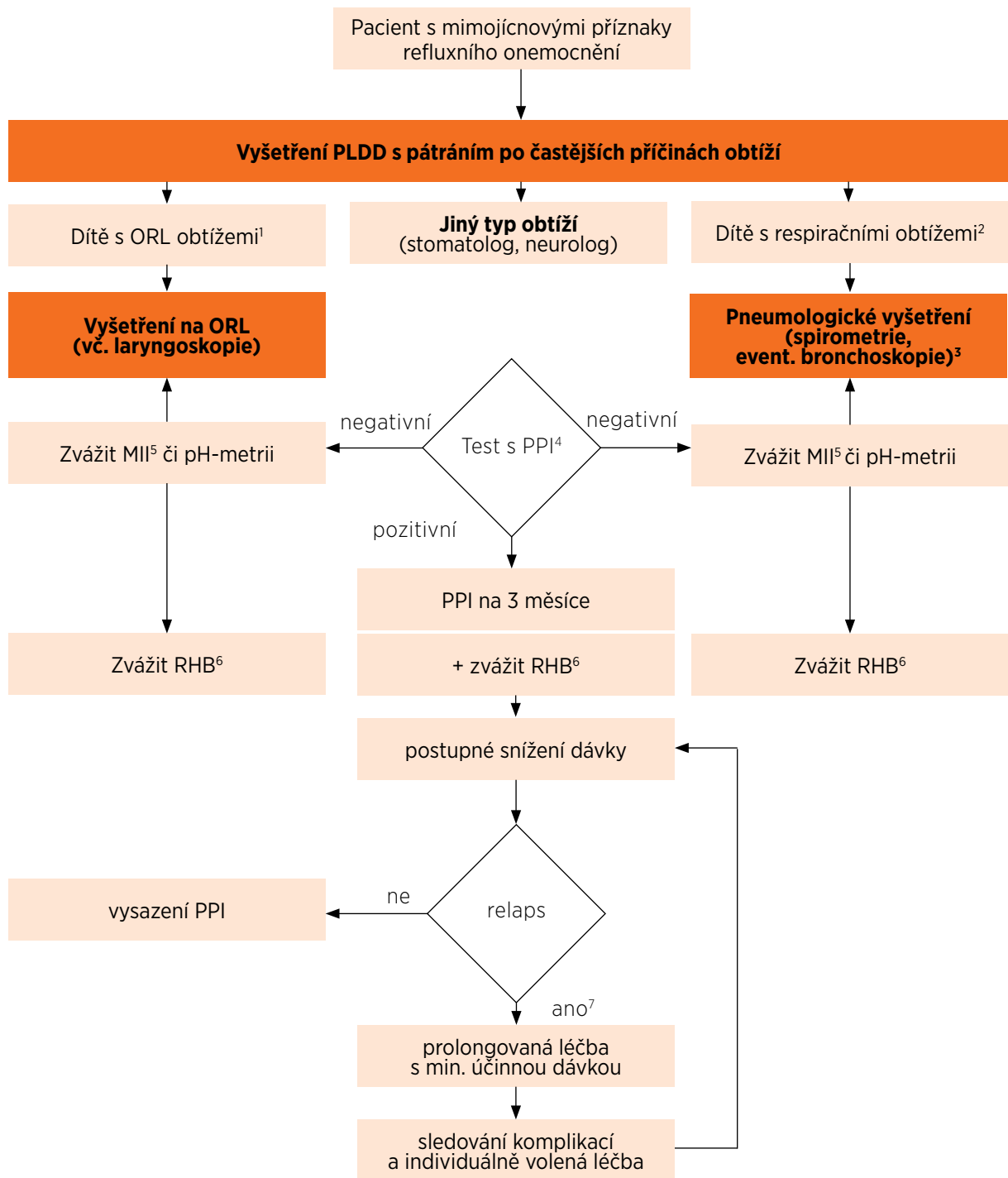
<sup>3</sup> především krevní obraz, moč, CRP, mineralogram, urea, kreatinin, ABR, glykémie; dále event. pasáž horním GIT

<sup>4</sup> eliminačně expoziční test

<sup>5</sup> dítě je schopno referovat o svých potížích

<sup>6</sup> zvážit gastroenterologické vyšetření vč. EGDS a dále pasáže GIT k vyloučení hiátové hernie

## DOPORUČENÉ POSTUPY



**Schéma 2.** Algoritmus pro pacienty s mimojícnovými příznaky refluxního onemocnění.

<sup>1</sup>především parestázie v krku, kašel, chrápot

<sup>2</sup>především kašel, bronchiální hyperreaktivita a aspirační pneumonie

<sup>3</sup>Při opakovaných pneumoniích provést vyšetření poruch polykání (videofluoroskopie)

<sup>4</sup>při testu s inhibitory protonové pumpy (PPI) je třeba užít stejnou metodu (např. laryngoskopii), při které byla patologie nalezena před zahájením terapeutického testu. Výsledek testu musí být přesvědčivý.

<sup>5</sup>MII (multikanálové intraluminální impedanci) kombinované s pH dáváme přednost zvláště v situacích, kdy posuzujeme asociaci symptomu a refluxních epizod. Možno provést také na léčbě k odhalení neúčinnosti PPI.

<sup>6</sup>RHB rehabilitace se zaměřením na posílení dolního jícnového svěrače

<sup>7</sup>Opětovně prověření správnosti diagnózy (ORL lékař, pneumolog)

## LITERATURA

1. **Vandenplas 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: 498–547.
2. **Lightdale JR, Gremse DA.** Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131: e1684–e1695.
3. **Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, et al.** Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487–1499.
4. **Blake K, Teague WG.** Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 24–29.
5. **Ghezzi M, Silvestri M, Guida E, et al.** Acid and weakly acid gastroesophageal refluxes and type of respiratory symptoms in children. *Respir Med* 2011; 105: 972–978.
6. **Piccione JC, McPhail GL, Fenchel MC, et al.** Bronchiectasis in chronic pulmonary aspiration: risk factors and clinical implications. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 447–452.
7. **Khoshoo V, Mohnot S, Haydel R Jr, et al.** Bronchial hyperreactivity in non-atopic children with asthma and reflux: effect of anti-reflux treatment. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1070–1074.
8. **Rothenberg S, Cowles R.** The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on patients with severe gastroesophageal reflux disease and steroid-dependent asthma. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1101–1104.
9. **Beyer JE, McGrath PJ, Berde CB.** Discordance between self-report and behavioral pain measures in children aged 3–7 years after surgery. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 350–356.
10. **Koufman JA.** The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101: 1–78.
11. **Ossakow SJ, Elta G, Colturi T, et al.** Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 387–392.
12. **Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al.** Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1503–1508.
13. **Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA.** The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313–1317.
14. **Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, et al.** Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 10–13.
15. **Ylitalo R, Baugh A, Li W, et al.** Effect of acid and pepsin on gene expression in laryngeal fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 866–871.
16. **Del Buono R, Wenzl TG, Rawat D, et al.** Acid and nonacid gastro-oesophageal reflux in neurologically impaired children: investigation with the multiple intraluminal impedance procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 331–335.
17. **Johnston N, Bulmer D, Gill GA, et al.** Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 481–491.
18. **Koufman JA.** Laryngopharyngeal reflux 2002: a new paradigm of airway disease. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 2–6.
19. **Little FB, Koufman JA, Kohut RI, et al.** Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94: 516–519.
20. **Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, et al.** Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 14–18.
21. **Smit CF, van Leeuwen JA, Mathus-Vliegen LM, et al.** Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 827–830.
22. **Vincent DA, Jr., Garrett JD, Radionoff SL, et al.** The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice* 2000; 14: 247–254.
23. **Smit CF, Tan J, Devriese PP, et al.** Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope* 1998; 108: 299–302.
24. **Quitadamo P, Di Nardo G, Miele E, et al.** Gastro-esophageal reflux in young children and adolescents: Is there a relationship between symptom severity and esophageal histological grade? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 318–321.
25. **Corrado G, Fossati C, Turchetti A, et al.** Irritable oesophagus: a new cause of Sandifer's syndrome. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1509–1510.
26. **Frankel EA, Shalaby TM, Orenstein SR.** Sandifer syndrome posturing: relation to abdominal wall contractions, gastroesophageal reflux, and fundoplication. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 635–640.
27. **Cerimagic D, Ivkic G, Bilic E.** Neuroanatomical basis of Sandifer's syndrome: a new vagal reflex? *Med Hypotheses* 2008; 70: 957–961.
28. **Puntis JW, Smith HL, Buick RG, et al.** Effect of dystonic movements on oesophageal peristalsis in Sandifer's syndrome. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1311–1313.
29. **Tipnis NA, Tipnis SM.** Controversies in the treatment of gastroesophageal reflux disease in preterm infants. *Clin Perinatol* 2009; 36: 153–164.
30. **Birch JL, Newell SJ.** Gastroesophageal reflux disease in preterm infants: current management and diagnostic dilemmas. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F379–83.
31. **van der Pol R, Smite M, Benninga MA, et al.** Non-pharmacological therapies for GERD in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 (Suppl 2): S6–8.
32. **van Wijk MP, Benninga MA, Dent J, et al.** Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr* 2007; 151: 585–90, 90 e1–2.
33. **Fennerty MB.** Use of antisecretory agents as a trial of therapy. *Gut* 2002; 50 (Suppl 4): iv63–66.
34. **Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al.** The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998; 115: 42–49.
35. **Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, et al.** Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 230–234.
36. **Pilic D, Frohlich T, Noh F, et al.** Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr* 2011; 158: 650–654 e1.
37. **Vandenplas Y.** Management of paediatric GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 147–157.
38. **Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, et al.** Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 834–840.
39. **Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, et al.** Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 519–523.
40. **Wenzl TG.** Role of diagnostic tests in GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 (Suppl 2): S4–6.
41. **Turk H, Hauser B, Breclj J, et al.** Effect of proton pump inhibition on acid, weakly acid and weakly alkaline gastro-esophageal reflux in children. *World J Pediatr* 2013; 9: 36–41.
42. **Hassall E.** Uses and abuses of acid-suppression therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 (Suppl 2): S8–9.
43. **Blondeau K, Mertens V, Dupont L, et al.** The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 286–294.

44. **Farre R, Blondeau K, Clement D, et al.** Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011; 60: 885–892.
45. **Ummarino D, Salvatore S, Hauser B, et al.** Baseline esophageal impedance according to different time intervals. *Dis Esophagus* 2013; 26: 582–526.
46. **Salvatore S, Salvatoni A, Van Steen K, et al.** Behind the (impedance) baseline in children. *Dis Esophagus* 2014; 27: 726–731.
47. **Corvaglia L, Zama D, Gualdi S, et al.** Gastro-oesophageal reflux increases the number of apnoeas in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F188–192.
48. **Gullung JL, Hill EG, Castell DO, et al.** Oropharyngeal and esophageal swallowing impairments: their association and the predictive value of the modified barium swallow impairment profile and combined multichannel intraluminal impedance-esophageal manometry. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2012; 121: 738–745.
49. **Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, et al.** Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979; 94: 81–84.
50. **Pilic D, Hofs C, Weitmann S, et al.** Inter- and intraobserver agreement in 24-hour combined multiple intraluminal impedance and pH measurement in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 255–259.
51. **Loots CM, van Wijk MP, Blondeau K, et al.** Interobserver and intraobserver variability in pH-impedance analysis between 10 experts and automated analysis. *J Pediatr* 2012; 160: 441–446 e1.
52. **Omari TI, Schwarzer A, vanWijk MP, et al.** Optimisation of the reflux-symptom association statistics for use in infants being investigated by 24-hour pH impedance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 408–413.
53. **Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, et al.** The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994; 107: 1741–1745.
54. **Katra R, Kabelka Z, Jurovcik M, et al.** Pilot study: Association between *Helicobacter pylori* in adenoid hyperplasia and reflux episodes detected by multiple intraluminal impedance in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 1243–1249.
55. **DeVault KR, Castell DO.** Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190–200.
56. **Hassall E.** Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005; 146: S3–12.
57. **Kahrilas PJ, Pandolfino JE.** Review article: oesophageal pH monitoring – technologies, interpretation and correlation with clinical outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl 3): 2–9.
58. **Lichtenstein DR, Cash BD, Davila R, et al.** Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 219–224.
59. **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: 1900–1920; quiz 43.
60. **Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al.** High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 275–285.
61. **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. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1278–1295; quiz 96.
62. **Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al.** Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002; 109: 1061–1067.
63. **Sharaf RN, Shergill AK, Odze RD, et al.** Endoscopic mucosal tissue sampling. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 216–224.
64. **Jeurnink SM, van Herwaarden-Lindeboom MY, Siersema PD, et al.** Barrett's esophagus in children: does it need more attention? *Dig Liver Dis* 2011; 43: 682–687.
65. **Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al.** Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172–180.
66. **Armstrong D, Emde C, Inauen W, et al.** Diagnostic assessment of gastroesophageal reflux disease: what is possible vs. what is practical? *Hepatogastroenterology* 1992; 39 (Suppl 1): 3–13.
67. **Armstrong D.** Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72: 93–100.
68. **Rosen R, Amirault J, Johnston N, et al.** The utility of endoscopy and multichannel intraluminal impedance testing in children with cough and wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 1090–1096.
69. **Najada AS, Dahabreh MM.** Bronchoscopy findings in children with recurrent and chronic stridor. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2011; 18: 42–47.
70. **Bibi H, Khvolis E, Shoseyov D, et al.** The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia. *Chest* 2001; 119: 409–413.
71. **Carr MM, Nagy ML, Pizzuto MP, et al.** Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 369–374.
72. **Ahrens P, Noll C, Kitz R, et al.** Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): a useful marker of silent aspiration in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 83–88.
73. **Rosen R, Fritz J, Nurko A, et al.** Lipid-laden macrophage index is not an indicator of gastroesophageal reflux-related respiratory disease in children. *Pediatrics* 2008; 121: e879–884.
74. **Kelly EA, Parakininkas DE, Werlin SL, et al.** Prevalence of pediatric aspiration-associated extraesophageal reflux disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 996–1001.
75. **Farrell S, McMaster C, Gibson D, et al.** Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 289–293.
76. **Starosta V, Kitz R, Hartl D, et al.** Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2007; 132: 1557–1564.
77. **McNally P, Ervine E, Shields MD, et al.** High concentrations of pepsin in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis are associated with high interleukin-8 concentrations. *Thorax* 2011; 66: 140–143.
78. **Rosen R, Johnston N, Hart K, et al.** The presence of pepsin in the lung and its relationship to pathologic gastro-esophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 129–133, e84–85.
79. **Lommatzsch SE, Martin RJ, Good JT Jr.** Importance of fiberoptic bronchoscopy in identifying asthma phenotypes to direct personalized therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 42–48.
80. **Sacco O, Silvestri M, Sabatini F, et al.** IL-8 and airway neutrophilia in children with gastroesophageal reflux and asthma-like symptoms. *Respir Med* 2006; 100: 307–315.
81. **Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA.** Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16: 274–277.
82. **Stephen TC, Younoszai MK, Massey MP, et al.** Diagnosis of gastroesophageal reflux in pediatrics. *J Ky Med Assoc* 1994; 92: 188–191.
83. **Thompson JK, Koehler RE, Richter JE.** Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 621–626.
84. **Gupta JP, Kumar A, Jain AK, et al.** Gastro-esophageal reflux disease (GERD): an appraisal of different tests for diagnosis. *J Assoc Physicians India* 1990; 38 (Suppl 1): 699–702.
85. **Chen MY, Ott DJ, Sinclair JW, et al.** Gastroesophageal reflux disease: correlation of esophageal pH testing and radiographic findings. *Radiology* 1992; 185: 483–486.
86. **Seibert JJ, Byrne WJ, Euler AR, et al.** Gastroesophageal reflux - the

- acid test: scintigraphy or the pH probe? *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140: 1087-1090.
- 87. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, et al.** Gastroesophageal reflux in infants and children comparative accuracy of diagnostic methods. *J Pediatr* 1980; 96: 798-803.
- 88. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al.** American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383-1391, 91 e1-5.
- 89. Kawahara H, Dent J, Davidson G.** Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997; 113: 399-408.
- 90. Mattioli G, Sacco O, Repetto P, et al.** Necessity for surgery in children with gastroesophageal reflux and supraesophageal symptoms. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 7-13.
- 91. Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V, et al.** Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2012; 122: 1312-1316.
- 92. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, et al.** Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2015; 64: 373-380.
- 93. Ward RM, Kearns GL.** Proton pump inhibitors in pediatrics : mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 119-131.
- 94. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al.** Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 373-381.
- 95. Hassall E, Owen D, Kerr W, et al.** Gastric histology in children treated with proton pump inhibitors long term, with emphasis on enterochromaffin cell-like hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 829-836.
- 96. Tjón JA, Pe M, Soscia J, et al.** Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 956-971.
- 97. Beall DP, Henslee HB, Webb HR, et al.** Milk-alkali syndrome: a historical review and description of the modern version of the syndrome. *Am J Med Sci* 2006; 331: 233-242.
- 98. MacLennan S, Augood C, Cash-Gibson L, et al.** Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD002300.
- 99. Pritchard TS.** Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 725-729.
- 100. Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, et al.** Current pharmacological management of gastro-oesophageal reflux in children: an evidence-based systematic review. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 185-202.
- 101. Perrio M, Voss S, Shakir SA.** Application of the Bradford Hill criteria to assess the causality of cisapride-induced arrhythmia: a model for assessing causal association in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2007; 30: 333-346.
- 102. Ciccaglione AF, Marzio L.** Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003; 52: 464-470.
- 103. Poynard T, Vernisse B, Agostini H.** Randomized, multicentre comparison of sodium alginate and cisapride in the symptomatic treatment of uncomplicated gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 159-165.
- 104. Greally P, Hampton FJ, MacFadyen UM, et al.** Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1992; 67: 618-621.
- 105. Buts JP, Barudi C, Otte JB.** Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24 h continuous pH monitoring in infants and children. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 156-158.
- 106. Forbes D, Hodgson M, Hill R.** The effects of gaviscon and metoclopramide in gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 556-559.
- 107. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, et al.** Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD008550.
- 108. Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentiles MG.** Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med* 1989; 86: 73-76.
- 109. van der Pol R, Smite M, Benninga MA, et al.** Non-pharmacological therapies for GERD in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53 (Suppl 2): S6-8.
- 110. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H.** The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008; 122: e1268-1277.
- 111. Salvatore S, Vandenplas Y.** Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972-984.
- 112. Alaswad B, Toubas PL, Grunow JE.** Environmental tobacco smoke exposure and gastroesophageal reflux in infants with apparent life-threatening events. *J Okla State Med Assoc* 1996; 89: 233-237.
- 113. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al.** Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-2348.
- 114. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, et al.** Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut* 2008; 57: 173-180.
- 115. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, et al.** Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2128-2134.
- 116. Antunes EB, Lunet N.** Effects of the head lift exercise on the swallow function: a systematic review. *Gerodontology* 2012; 29: 247-257.
- 117. Carvalho de Miranda Chaves R, Suesada M, Polisel F, et al.** Respiratory physiotherapy can increase lower esophageal sphincter pressure in GERD patients. *Respir Med* 2010; 104: 1794-1799.
- 118. Šnajdauf J, Škába R.** Dětská chirurgie. Praha: Galén; 2005.
- 119. Pearson EG, Downey EC, Barnhart DC, et al.** Reflux esophageal stricture--a review of 30 years' experience in children. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 2356-2360.
- 120. Struijs MC, Lasko D, Somme S, et al.** Gastric emptying scans: unnecessary preoperative testing for funduplications? *J Pediatr Surg* 2010; 45: 350-354; discussion 4.
- 121. Guner YS, Elliott S, Marr CC, et al.** Anterior fundoplication at the time of congenital diaphragmatic hernia repair. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 715-718.
- 122. Tannuri AC, Tannuri U, Mathias AL, et al.** Gastroesophageal reflux disease in children: efficacy of Nissen fundoplication in treating digestive and respiratory symptoms. Experience of a single center. *Dis Esophagus* 2008; 21: 746-750.
- 123. Mauritz FA, Blomberg BA, Stellato RK, et al.** Complete versus partial fundoplication in children with gastroesophageal reflux disease: results of a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1883-1892.
- 124. Viswanath N, Wong D, Channappa D, et al.** Is prophylactic fundoplication necessary in neurologically impaired children? *Eur J Pediatr Surg* 2010; 20: 226-229.
- 125. Kane TD.** Laparoscopic Nissen fundoplication. *Minerva Chir* 2009; 64: 147-157.
- 126. Diaz DM, Gibbons TE, Heiss K, et al.** Antireflux surgery outcomes in pediatric gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1844-1852.
- 127. Pacilli M, Eaton S, McHoney M, et al.** Four year follow-up of a randomized controlled trial comparing open and laparoscopic Nissen fundoplication in children. *Arch Dis Child* 2014; 99: 516-521.

- 128. Martin K, Deshaies C, Emil S.** Outcomes of pediatric laparoscopic fundoplication: a critical review of the literature. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 97–102.
- 129. Lopez-Fernandez S, Hernandez F, Hernandez-Martin S, et al.** Failed Nissen fundoplication in children: causes and management. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24: 79–82.
- 130. Gilger MA, Yeh C, Chiang J, et al.** Outcomes of surgical fundoplication in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 978–984.
- 131. Kubiak R, Spitz L, Kiely EM, et al.** Effectiveness of fundoplication in early infancy. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 295–299.
- 132. Mauritz FA, van Herwaarden-Lindeboom MY, Zwaveling S, et al.** Laparoscopic Thal fundoplication in children: a prospective 10- to 15-year follow-up study. *Ann Surg* 2014; 259: 388–393.
- 133. Randolph JG.** Y-U advancement pyloroplasty. *Ann Surg* 1975; 181: 586–590.
- 134. van der Zee DC, Arends NJ, Bax NM.** The value of 24-h pH study in evaluating the results of laparoscopic antireflux surgery in children. *Surg Endosc* 1999; 13: 918–921.
- 135. Sullivan PB.** Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14: 128–136.
- 136. Wesley JR, Coran AG, Sarahan TM, et al.** The need for evaluation of gastroesophageal reflux in brain-damaged children referred for feeding gastrostomy. *J Pediatr Surg* 1981; 16: 866–871.
- 137. Reyes AL, Cash AJ, Green SH, et al.** Gastroesophageal reflux in children with cerebral palsy. *Child: Care, Health & Development* 1993; 19: 109–118.
- 138. Gustafsson PM, Tibbling L.** Gastro-oesophageal reflux and oesophageal dysfunction in children and adolescents with brain damage. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1081–1085.
- 139. Del Giudice E, Staiano A, Capano G, et al.** Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain Dev* 1999; 21: 307–11.
- 140. Macchini F, Leva E, Torricelli M, et al.** Treating acid reflux disease in patients with Down syndrome: pharmacological and physiological approaches. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 19–22.
- 141. Luzzani S, Macchini F, Valadè A, et al.** Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: Typical and atypical symptoms. *Am J Med Genet Part A* 2003; 119A: 283–287.
- 142. Staiano A, Cucchiara S, Del Giudice E, et al.** Disorders of oesophageal motility in children with psychomotor retardation and gastro-oesophageal reflux. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 638–641.
- 143. Pensabene L, Miele E, Giudice ED, et al.** Mechanisms of gastroesophageal reflux in children with sequelae of birth asphyxia. *Brain Dev* 2008; 30: 563–571.
- 144. Halpern LM, Jolley SG, Johnson DG.** Gastroesophageal reflux: A significant association with central nervous system disease in children. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 171–183.
- 145. Harrington JW, Brand DA, Edwards KS.** Seizure disorder as a risk factor for gastroesophageal reflux in children with neurodevelopmental disabilities. *Clinical Pediatrics* 2004; 43: 557–562.
- 146. Böhmer C, Niezen-de Boer M, Klinkenberg-Knol E, et al.** Gastroesophageal reflux disease in institutionalised intellectually disabled individuals. *Neth J Med* 1997; 51: 134–139.
- 147. Böhmer CJ, Klinkenberg-Knol EC, Niezen-de Boer RC, et al.** The prevalence of gastroesophageal reflux disease based on non-specific symptoms in institutionalized, intellectually disabled individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 187–190.
- 148. Böhmer CJ, Klinkenberg-Knol EC, Niezen-de Boer MC, et al.** Gastroesophageal reflux disease in intellectually disabled individuals: how often, how serious, how manageable? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1868–1872.
- 149. Böhmer C, Niezen-de Boer M, Klinkenberg-Knol E, et al.** The prevalence of gastroesophageal reflux disease in institutionalized intellectually disabled individuals. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 804–810.
- 150. Vandenplas 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: 498–547.
- 151. Gössler A, Schalamon J, Huber-Zeyringer A, et al.** Gastroesophageal reflux and behavior in neurologically impaired children. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1486–1490.
- 152. Coghlan JA, Forbes A, Bell SN, et al.** Efficacy and safety of a subacromial continuous ropivacaine infusion for post-operative pain management following arthroscopic rotator cuff surgery: a protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disord* 2008; 9: 56.
- 153. Richards C, Andrews P, Spitz L, et al.** Nissen fundoplication may induce gastric myoelectrical disturbance in children. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1801–1805.
- 154. Burd RS, Price MR, Whalen TV.** The role of protective antireflux procedures in neurologically impaired children: a decision analysis. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 500–506.
- 155. Vernon-Roberts A, Sullivan P.** Fundoplication versus post-operative medication for gastro-oesophageal reflux in children with neurological impairment undergoing gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006151.
- 156. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB.** Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007; 150: 262–267. e1.
- 157. Hassall E, Israel D, Shepherd R, et al.** Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. *J Pediatr* 2000; 137: 800–807.
- 158. Gunasekaran TS, Hassall EG.** Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1993; 123: 148–154.
- 159. Kawai M, Kawahara H, Hirayama S, et al.** Effect of baclofen on emesis and 24-hour esophageal pH in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 317–323.
- 160. Wales PW, Diamond IR, Dutta S, et al.** Fundoplication and gastrostomy versus image-guided gastrojejunal tube for enteral feeding in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 407–412.
- 161. Michaud L, Coopman S, Guimber D, et al.** Percutaneous gastrojejunostomy in children: efficacy and safety. *Arch Dis Child* 2012; 97: 733–734.
- 162. Pearl R, Robie D, Ein S, et al.** Complications of gastroesophageal anti-reflux surgery in neurologically impaired versus neurologically normal children. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1169–1173.
- 163. Goldin AB, Sawin R, Seidel KD, et al.** Do antireflux operations decrease the rate of reflux-related hospitalizations in children? *Pediatrics* 2006; 118: 2326–2333.
- 164. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, et al.** Nocturnal weakly acidic reflux promotes aspiration of bile acids in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 141–148.
- 165. Smith C, Othersen Jr HB, Gogan NJ, et al.** Nissen fundoplication in children with profound neurologic disability. High risks and unmet goals. *Ann Surg* 1992; 215: 654.
- 166. Koivusalo A, Pakarinen MP, Rintala RJ.** The cumulative incidence of significant gastroesophageal reflux in patients with oesophageal atresia with a distal fistula--a systematic clinical, pH-metric, and endoscopic follow-up study. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 370–374.
- 167. Mathei J, Coosemans W, Naftoux P, et al.** Laparoscopic Nissen fundoplication in infants and children: analysis of 106 consecutive patients with special emphasis in neurologically impaired vs. neurologically normal patients. *Surg Endosc* 2008; 22: 1054–1059.



- 168. Esposito C, Van Der Zee D, Settini A, et al.** Risks and benefits of surgical management of gastroesophageal reflux in neurologically impaired children. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2003; 17: 708–710.
- 169. Kawahara H, Nakajima K, Yagi M, et al.** Mechanisms responsible for recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired children who underwent laparoscopic Nissen fundoplication. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2002; 16: 767–771.
- 170. Kawahara H, Okuyama H, Kubota A, et al.** Can laparoscopic antireflux surgery improve the quality of life in children with neurologic and neuromuscular handicaps? *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1761–1764.
- 171. Lall A, Morabito A, Dall'Oglio L, et al.** Total oesophagogastric dissociation: experience in 2 centres. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 342–346.
- 172. Esposito C, Settini A, Centonze A, et al.** Laparoscopic-assisted jejunostomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2005; 19: 501–504.
- 173. Harding SM, Allen JE, Blumin JH, et al.** Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1300: 43–52.
- 174. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG.** Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1985; 106: 223–227.
- 175. Akinola E, Rosenkrantz TS, Pappagallo M, et al.** Gastroesophageal reflux in infants <32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease. *Am J Perinatol* 2004; 21: 57–62.
- 176. Chang AB, Glomb WB.** Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 260S–283S.
- 177. Hershovici T, Jha LK, Johnson T, et al.** Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1295–305.