

Diagnostika a léčba onemocnění z gastroezofageálního refluxu u dětí

MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.

Oddělení dětské gastroenterologie

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Diagnostika onemocnění z gastroezofageálního refluxu u dětí se v poslední době zásadně změnila. Do popředí se dostaly především funkční metody: 24hodinová pH-metrie a multikanálová intraluminální impedance. Naopak některé dříve používané diagnostické techniky refluxního onemocnění (ultrazvukové vyšetření, rtg pasáž jícnem) jsou dnes považovány za nevhodné. Diagnostický postup je třeba volit dle příznaku, který nás k podezření na gastroezofageální refluxní onemocnění vede. Velmi účinná je terapie refluxního onemocnění způsobeného kyselými refluxními epizodami (inhibitory protonové pumpy). Na druhou stranu nemáme k dispozici vhodnou léčebnou metodu k terapii refluxního onemocnění způsobeného nekyselými nebo mírně kyselými refluxními epizodami.

Klíčová slova: gastroezofageální refluxní onemocnění, gastroezofageální reflux, pH-metrie, multikanálová intraluminální impedance.

Evaluation and treatment of children with suspected gastroesophageal reflux disease

Work-up of children with suspected gastroesophageal reflux disease (GERD) has been dramatically changed recently. Multichannel intraluminal impedance and 24h pH study become the most important diagnostic procedure. Now, ultrasound and barium contrast studies are not recommended for the diagnosis of GERD. Because no optimal diagnostic method exists, the work-up has to be adapted according to leading symptom. Proton pump inhibitors are very useful in treatment of GERD in patients where acid reflux is responsible for symptoms. We have not suitable treatment option for pediatric patients with non-acid reflux related symptoms.

Key words: gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, esophageal pH monitoring, multichannel intraluminal impedance.

Pediatr. praxi 2013; 14(4): 235–238

Úvod

Gastroezofageální reflux (GER) je fyziologický děj, při kterém se tekutina ze žaludku vrací do jícnu. Refluxní epizody se běžně vyskytují u všech věkových kategorií několikrát denně, nejčastěji po jídle. Choroba z gastroezofageálního refluxu (GERD, gastroesophageal reflux disease) je onemocnění způsobené refluxními epizodami, vedoucími k příznakům či komplikacím (1). Přesná incidence ani prevalence GERD v dětském věku není známa. Pálení žáhy udávají rodiče dětí ve věku od 3 do 9 let ve 2 %, u dětí ve věku 10 až 17 let v 5–8 % (2). Za hlavní etiopatogenetický mechanismus je považována přechodná relaxace dolního jícnového svěrače (1).

Symptomy vedoucí k podezření na GERD

Nejobtížnějším úkolem při diagnostice GERD je vybrat jedince, kteří mají být nějak testováni. Příznaky GERD se zásadně liší v závislosti na věku. U kojenců a batolat nejsou diagnosticky přínosné symptomy (1). Je zcela zbytečné vyšetřovat i intenzivně ublíkávajícího kojence, který jinak prospívá a nemá další obtíže. U adolescentů a školních dětí jsou typickými příznaky především pyróza a regurgitace (1). Děti dále udávají pocit hořkosti či kyselosti v ústech, nebo děj popisují jako „zvracení do pusy“ apod. Závažným

příznakem je hemateméze. Některými autory je uváděno i opakované zvracení, ale je třeba si uvědomit, že ostatní příčiny zvracení jsou mnohem častější než GER. Výše zmíněné příznaky považujeme za jícnové.

Na základě observačních studií (např. jen retrospektivním porovnáním současného výskytu diagnóz dle MKN v dokumentaci (3)) bylo zjištěno, že současně s refluxním onemocněním jícnu se častěji vyskytují symptomy v dýchacích cestách a jiných systémech. Tyto příznaky považujeme za mimojícnové (tabulka 1) (4). U většiny těchto symptomů nebyla nikdy prokázána kauzalita a u většiny také chybí průkaz účinnosti antirefluxní léčby.

Jednotlivé vyšetřovací metody

24hodinová pH-metrie

Hodnocení je založeno na době, po kterou je pH pod 4 (obrázek 1). To se označuje jako RI (Reflux Index) (1). Ostatní parametry, jako počet refluxních epizod, nejdelší epizoda, různé typy skóre apod., by neměly být u dětí užívány (5). Hraníční hodnota RI již není tak jednoznačně určena. Většinou jsou užívány limity 3–5 % pro děti a 7–10 % pro kojence (5). pH-metrickým vyšetřením lze hodnotit pouze kyselé refluxní epizody a jejich asociaci se symptomem. Je

třeba si uvědomit, že při zvracení jakéhokoliv původu (např. při intrakraniální hypertenzi) bude velmi pravděpodobně doba pH pod 4 (RI) také zvýšena.

Multikanálová intraluminální impedance (MII) kombinovaná s pH-metrií

Pomocí měření odporu mezi kroužky umístěnými na obdobný katétr používaný pro pH-metrii je schopna MII detekovat pohyb tekutiny či vzduchu v průběhu katétru. Takto je možno identifikovat i refluxní epizody mírně kyselé či nekyselé. Hodnocení na podkladě počtu refluxních epizod se zatím zdá nedokonalé. Optimálním způsobem průkazu GERD je nalezení asociace mezi refluxní epizodou a symptomem (6). K hodnocení této vazby je nejčastěji užívána hodnota SAP (Symptom Associated Parametr, parametr asociace symptomu) (5, 6).

Manometrie

Ačkoli došlo v poslední době ke značnému technickému vývoji manometrických přístrojů (především HRM – High Resolution Manometry), není tato metoda vhodná k rutinní diagnostice GERD u dětí (5). Na některých pracovištích se využívá k určení vhodné polohy pH katétru, nebo k objektivizaci asociace kašle s refluxní epizodou.

Tabulka 1. Mimojícnové příznaky a nemoci s možným vztahem k GER

Symptom nebo nemoc	Asociace ¹	Kauzalita	Efekt antirefluxní léčby ¹
Exacerbace astmatu, reaktivní nemoc dýchacích cest	ano (3, 15, 16)/ne (17, 18)	ne (19)	ano (20, 21) ⁷ /ne (15, 22–24) ⁸
Kašel	ano (25, 26) ² /ne (27)	–	ne (23)
Chrapot	ano (28, 29) ³ /ne (27)	–	–
Opakované pneumonie	ano (3)	–	–
Opakované laryngitidy/laryngotracheitidy	ano (30)/ne (27)	–	–
Apnoické pauzy	ne (31, 32)	–	–
ALTE (Apparent Life-Threatening Events)	ano (33, 34)/ne (35–37) ⁵	–	–
Otitidy	ne (3) ⁶	–	–
Sinusitidy	ano (3)/ne (27)	–	–
Dentální eroze	ano (38–40)	ano (40)	– ⁹
Sandiferův syndrom	ano (41, 42)	–	–
Obecné respirační příznaky	ano (43)/ne (27, 36)	–	–
Rekurentní papilomatóza dýchacích cest	ano (44)	–	–

1: V dětském věku

2: Při použití manometrie k detekci epizody kašle a MII k detekci refluxní epizody byla nalezena asociace u 10 z 22 dětí vyšetřovaných alespoň 8 týdnů pro chronický jinak nevysvětlitelný kašel (26).

3: Použitá definice refluxního onemocnění byla velmi nestandardní.

5: Negativní asociace s ALTE v jedné ze studií (36).

6: Nalezena naopak negativní asociace s GERD (3).

7: Laparoskopická fundoplikace vedla v jedné recentní nekontrolované retrospektivní studii ke zlepšení subjektivních obtíží pacientů (či známek referovaných rodičem) a redukcí terapie astmatu (21).

8: V recentní publikované studii (radomizovaná, placebem kontrolovaná studie) vedla léčba PPI pouze k většímu počtu infekcí u léčených pacientů (22).

9: Efekt léčby byl prokázán v jediné publikované studii u dospělých pacientů (4).

Endoskopie s biopsií

Endoskopické vyšetření jícnu s odběrem biopsie je nejvhodnější metoda k detekci refluxní ezofagitidy. Na základě tohoto vyšetření však nelze s jistotou určit její etiologii. Negativní nálezy při endoskopickém vyšetření nevylučuje GERD. Proto není endoskopické vyšetření možno pro diagnostiku GERD použít (1).

Terapeutický test

U školních dětí a adolescentů lze terapeutický test užít k diagnostice GERD při výskytu typických kvantifikovatelných příznaků (počet pyróz, regurgitací). Nelze je užít u kojenců a malých dětí. Při terapeutickém testu je doporučená doba podávání PPI u jícnových příznaků 4 týdny (1). Použití terapeutického testu u mimojícnových příznaků je sporné; pokud je použito, mělo by být prodlouženo až na 8 týdnů (event. déle, dle frekvence obtíží).

Ultrazvukové vyšetření jícnu a žaludku

Pro svou neinvazivnost a snadnou dostupnost bylo toto vyšetření v minulosti často mylně považováno za metodu první volby při diagnostice GERD. Dle dnešních poznatků a doporučení (velmi nízká specifita, neschopnost kvantifikace) není ultrazvukové vyšetření při diagnostice GERD indikováno (1, 5).

Kontrastní vyšetření jícnu

Kontrastní vyšetření jícnu může pomoci při zobrazení anatomických abnormalit, nemůže však být užito k diagnostice GERD (1, 5).

Scintigrafie

Není doporučována jako vyšetřovací metoda při pátrání po GERD. Lze ji omezeně užít k potvrzení aspirace (1).

Diagnostický postup dle typu příznaků a věku pacienta

Vzhledem k tomu, že neexistuje obecná optimální metoda k potvrzení refluxního onemocnění, je nutné v závislosti na typu příznaků volit vždy jiný postup.

Adolescent či starší dítě s pyrózou nebo regurgitacemi

Indikován je test s PPI v jedné denní dávce 1–2 mg/kg/den na 4 týdny s porovnáním příznaků před léčbou a během terapie. Praktický je zápis příznaků po dobu 7 dnů před vysazením a dále po dobu 7 dnů cca 3 týdny po zahájení terapie PPI. Tato diagnostika patří do rukou praktického lékaře pro děti a dorost a gastroenterolog (dle doporučení ESPGHAN a NASPGHAN (1)) má být konzultován jen při selhání řádné terapie. Nevýhodou tohoto postupu je nejistota,

zda se skutečně o GERD jednalo, či zda došlo k náhodnému vymizení obtíží.

Pacient s příznaky vyskytujícími se několikrát denně, u kterých lze předpokládat časovou souvislost s refluxní epizodou

Může se například jednat o mladší pacienty s pyrózou, nebo pacienty s kašlem či dystonickými pohyby (Sandifer syndrom). Dále o pacienty s nedostatečně kontrolovaným astmatem s epizodami dušnosti či kašle. Tímto postupem lze také testovat souvislost mezi refluxními epizodami a ALTE či apnoickou pauzou. V těchto případech je optimální diagnostickou metodou MII kombinovaná s pH-metrií s přesným záznamem o příznaku. Čím objektivnější způsob záznamu příznaků je zvolen, tím je metoda přesnější. V případě kašle se někdy používá záznam zvuku. Při monitorování pacientů se Sandiferovým syndromem se nám osvědčila kamera. U pacientů, u nichž hrozí výskyt ALTE či patologických apnoických pauz, by měly být monitorovány fyziologické funkce a zápis z těchto monitorů je potom objektivním záznamem k porovnání současného výskytu refluxních epizod. Nejčastěji užívaným indexem je SAP (Symptom Association Probability). Při p-hodnotě pod 0,05 můžeme konstatovat, že pravděpodobnost asociace pří-

znaku a refluxní epizody je vysoká. Ze záznamu lze také odhadnout pravděpodobnost úspěchu léčby PPI. Pokud jsou epizody způsobující příznaky kyselé, je účinnost PPI pravděpodobná. Pokud není k dispozici MII, je nutné provést 24hodinovou pH-metrii, která však, v případě, kdy jsou za příznaky zodpovědné epizody mírně kyselé či nekyselé, může být falešně negativní. Zdá se, že za extraintestinální příznaky je mírně kyselý a nekyselý reflux zodpovědný poměrně často (7).

Pacienti s příznaky či onemocněním asociovaným s GER, bez možnosti průkazu časové souvislosti

Mezi tyto příznaky můžeme počítat refluxní ezofagitidu (bez častějšího výskytu pyrózy), dentální eroze, chrapot, opakované pneumonie, opakované laryngitidy/laryngotracheitidy a sinusitidy. V těchto situacích se musíme spolehnout na posouzení intenzity refluxních epizod. V případě 24 pH-metrie posuzujeme RI, tedy dobu pH pod 4. MII nepřináší zásadní informaci navíc. Orientačně můžeme posuzovat počet refluxních epizod, ale normy jsou zatím stanoveny jen pro dospělé pacienty a novorozence. Při pozitivitě RI, či vysokém počtu refluxních epizod dle MII je pak refluxní onemocnění pravděpodobnější.

Pokud pacient nezapadá ani do jedné z kategorií, je nutné postupovat zcela individuálně a dle anamnézy pak volit konkrétní vyšetřovací algoritmus diagnostiky, na jehož závěru bude terapeutický test. Pokud má pacient jako jediný příznak časté opakované zvracení, 24h pH-metrie ani MII nám v diagnostice příliš nepomohou.

Poznámky k diferenciální diagnostice

V kojeneckém věku je zásadní odlišit nekomplikované ublinkávání od GERD. Za rovné symptomy lze považovat neprospívání, růstovou retardaci, hematemezi a podezření na ezofagitidu. Velmi důležité je odlišit neorganické neprospívání, které je nejčastější příčinou neprospívání v této věkové kategorii. Také alergie na bílkovinu kravského mléka může imitovat (pravděpodobně však také způsobovat) GERD. Je třeba si uvědomit, že zvracení z jakékoli příčiny vede ke zvýšené hodnotě RI a že z celkového pohledu GER nepatří mezi časté příčiny zvracení. U starších dětí je nutné v diferenciální diagnostice myslet na eozinofilní ezofagitidu. Při histologickém vyšetření biotických vzorků z jícnu u pacientů s GERD může však být přítomna významná eozinofilní infiltrace, aniž by se jednalo o eozinofilní ezofagitidu.

Léčba

Léčba refluxního onemocnění u dětí je velmi nedokonalá. V současné době můžeme dětským pacientům nabídnout pouze tlumení kyselosti refluxátu nebo chirurgický výkon.

Potlačení kyselosti pH refluxátu

Pro dlouhodobou léčbu jsou nejvhodnější inhibitory protonové pumpy (PPI, Proton Pump Inhibitor), které jsou účinnější než blokátory H₂ receptoru a mají méně nežádoucích účinků (1). Při krátkodobé terapii lze využít také blokátory H₂ receptoru, které mají na rozdíl od PPI velmi časný nástup účinku. PPI se podávají v dávce 1–2 mg/kg/den po dobu 3 měsíců a dále by měla být snaha o jejich vysazení, či snížení dávky na dávku ještě účinnou (1). Vysazení PPI by mělo být postupné. Při podávání PPI jsou u dětí uváděny tyto komplikace: akutní průjmové onemocnění, komunitní pneumonie, u předčasně narozených nekrotizující enterokolitida a kandidové infekce, u dospělých pacientů také deficit vitamínu B₁₂, kalcia, magnezia, dále zlomeniny, vyšší výskyt potravinových alergií a intersticiální nefritida (8). U pacientů, u nichž jsou příznaky způsobeny mírně kyselým nebo nekyselým refluxem, bývá často terapie PPI či blokátory H₂ receptorů nedostatečně účinná (8). T.č. nemáme pro tyto pacienty vhodnou léčbu.

Nefarmakologická terapie

Účinnost nefarmakologické léčby se liší dle věku.

■ Kojenci

U kojenců s GER (bez GERD) je nejvýznamnějším opatřením edukace a uklidnění (9). Rodiče by se měli vyhnout přejímání a nekouřit v přítomnosti dítěte. Pozice na levém boku pravděpodobně snižuje počet refluxních epizod, podobně jako pronační poloha, která je však vzhledem k riziku SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) nevhodná (9). Některými autory je také doporučována zvýšená poloha horní části těla, avšak hodnoty zvýšení (60°) jsou obtížně prakticky proveditelné (1). Zahuštění mléka vede k mírnému snížení počtu viditelných regurgitací, nesníží však počet refluxních epizod (10). Tato dietní opatření tak lze vyzkoušet v situacích, kdy je počet a množství regurgitovaného obsahu velké a může vést k neprospívání. Alergie na bílkovinu kravského mléka může napodobovat GERD a uvažuje se také o společném patofyziologickém podkladu (11). Přestože tento vztah není plně objasněn, doporučuje se na 14 dnů eliminovat bílkovinu kravského mléka. V případě kojení eliminujeme bílkovinu ze stravy matky,

pokud je dítě na mléčné formuli, je doporučena změna na hydrolyzát. Dojde-li k ústupu obtíží, je nezbytné provést expoziční test (1).

■ Batolata a starší děti, adolescenti

U batolat, předškolních a mladších školních dětí nebyl prokázán efekt režimových opatření. U adolescentů jsou používána stejná doporučení jako u dospělých: redukce hmotnosti u obézních, nekonzumovat před spánkem, jíst v menších porcích a zvýšená poloha horní části těla (1).

Ostatní farmakologická léčba

Prokinetika nejsou pro riziko závažných nežádoucích účinků a malou efektivitu doporučována (1). Ostatní preparáty (alginát, sucralfát, antacida) by neměly být užity k dlouhodobé léčbě GERD (1).

Chirurgická terapie

Vzhledem k nedostatku dat o bezpečnosti fundoplikace u dětí (existující publikace jsou insuficientní, často na velmi malých souborech pacientů) je třeba považovat chirurgický výkon za krajní řešení s nejistým výsledkem a rizikem perioperačních i pozdějších komplikací. Laparoskopicky provedená fundoplikace z velké většiny nahradila otevřenou chirurgickou léčbu. Ačkoli se zdá, že při laparoskopicky provedeném výkonu je nižší mortalita, kratší doba hospitalizace a mírnější pooperační problémy (shrnuto (1)), některé práce ukazují nižší úspěšnost tohoto výkonu oproti klasické otevřené fundoplikaci (12). Recentně publikovaná studie neprokázala při měsíčním sledování výhodu laparoskopické varianty výkonu (13). Endoskopická fundoplikace se u dětí zatím v ČR neprovádí.

Prognóza

Mezi pacienty s GERD lze rozlišit dvě skupiny. A) Pacienti s rodinnou zátěží nebo s chronickým stavem, který je rizikovým faktorem GERD (neurologické postižení, chronické respirační onemocnění, obezita, předchozí chirurgický výkon na jícnu, stav po transplantaci plic), častěji vyžadují dlouhodobou terapii a často se nedaří léčbu PPI vysadit (8). B) U dětí bez zmíněné závažnosti příznaků po 6měsíční kúře PPI často mizí a pacienti nevyžadují dlouhodobou terapii PPI. Barretův jícen (prevalence u dětí s GERD je uváděna mezi 0,3–4,8%) a dysplastické změny jícnu jsou u dětí méně častými komplikacemi GERD (14). Adenokarcinom jícnu na podkladě GERD je v dětském věku vzácný. Závažná je prognóza pacientů s opakovanými aspiracemi v souvislosti GER.

Závěr

S příchodem nových technologií se změnil náš pohled na diagnostiku a také na léčbu refluxního onemocnění. Multikanálová intraluminální impedance je nyní považována za optimální metodu při hledání vztahu mezi příznaky dětských pacientů a refluxními epizodami. Ultrazvukové vyšetření a rtg pasáž jícnem nejsou přínosná vyšetření pro diagnostiku GERD. Celý diagnostický postup je třeba volit dle příznaku, který nás k podezření na gastroezofageální refluxní onemocnění vede. Při potvrzení refluxního onemocnění způsobeného kyselými refluxními epizodami je indikována terapie inhibitory protonové pumpy. Naproti tomu je léčba refluxního onemocnění způsobeného nekyselými nebo mírně kyselými refluxními epizodami velmi obtížná. Praktickou aplikací zmínovaných diagnostických postupů můžeme některé naše pacienty uchránit před zbytečnou léčbou, a naopak jiným účinnou terapii inhibitory protonové pumpy podávat s klidným svědomím.

Podpořeno VZ 64203/6001

Literatura

- Vandenplas Y, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49(4): 498–547.
- Nelson SP, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000; 154(2): 150–154.
- El-Serag HB, et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001; 121(6): 1294–1299.
- Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-esophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009; 29(3): 258–272.
- Wenzl TG. Role of diagnostic tests in GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 53 Suppl 2: S4–6.
- Wenzl TG, et al. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 55(2): 230–234.
- Sifrim D, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*, 2005; 54(4): 449–454.
- Hassall E. Uses and abuses of acid-suppression therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 53(Suppl 2): S8–9.
- van der Pol R, et al. Non-pharmacological therapies for GERD in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 53(Suppl 2): S6–8.
- 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(6): e1268–1277.
- Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics*, 2002; 110(5): 972–984.
- Diaz DM, et al. Antireflux surgery outcomes in pediatric gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100(8): 1844–1852.
- Knatten CK, et al. Thirty-day outcome in children randomized to open and laparoscopic Nissen fundoplication. *J Pediatr Surg*. 47(11): 1990–1996.
- Jeurnink SM, et al. Barrett's esophagus in children: does it need more attention? *Dig Liver Dis*. 43(9): 682–687.
- Stordal K, et al. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr* 2006; 95(10): 1197–1201.
- Debley JS, Carter ER, Redding GJ. Prevalence and impact of gastroesophageal reflux in adolescents with asthma: a population-based study. *Pediatr Pulmonol*, 2006; 41(5): 475–481.
- Hughes DM, et al. Gastroesophageal reflux during sleep in asthmatic patients. *J Pediatr*, 1983; 102(5): 666–672.
- Hancox RJ, et al. Associations between respiratory symptoms, lung function and gastro-oesophageal reflux symptoms in a population-based birth cohort. *Respir Res*, 2006; 7: 142.
- Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*, 2007; 56(12): 1654–1664.
- Khosho V, Haydel, R. Jr. Effect of antireflux treatment on asthma exacerbations in nonatopic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007; 44(3): 331–335.
- Rothenberg S, Cowles R. The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on patients with severe gastroesophageal reflux disease and steroid-dependent asthma. *J Pediatr Surg*. 47(6): 1101–1104.
- Holbrook JT, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007; 297(4): 373–381.
- Chang AB, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD004823.
- Orenstein SR, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr*, 2009; 154(4): 514–520 e4.
- Borrelli O, et al. Role of gastroesophageal reflux in children with unexplained chronic cough. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 53(3): 287–292.
- Blondeau K, et al. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. *Pediatr Pulmonol*.
- Greifer M, Ng K, Levine J. Impedance and extraesophageal manifestations of reflux in pediatrics. *Laryngoscope*. 122(6): 1397–1400.
- Block BB, Brodsky L. Hoarseness in children: the role of laryngopharyngeal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007; 71(9): 1361–1369.
- Mitzner R, Brodsky L. Multilevel esophageal biopsy in children with airway manifestations of extraesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007; 116(8): 571–575.
- Contencin P, Narcy P. Gastropharyngeal reflux in infants and children. A pharyngeal pH monitoring study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992; 118(10): 1028–1030.
- Bhat RY, et al. Acid gastroesophageal reflux in convalescent preterm infants: effect of posture and relationship to apnea. *Pediatr Res*, 2007; 62(5): 620–623.
- Molloy EJ, Di Fiore JM, Martin RJ. Does gastroesophageal reflux cause apnea in preterm infants? *Biol Neonate*, 2005; 87(4): 254–261.
- Sacre L. and Y. Vandenplas, Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989; 9(1): 28–33.
- Semeniuk J, et al. Is acid gastroesophageal reflux in children with ALTE etiopathogenetic factor of life threatening symptoms? *Adv Med Sci*, 2007; 52: 213–221.
- Kahn A, et al. Sleep apneas and acid esophageal reflux in control infants and in infants with an apparent life-threatening event. *Biol Neonate*, 1990; 57(3–4): 144–149.
- Tolia VA, Wuerth, Thomas R. Gastroesophageal reflux disease: review of presenting symptoms, evaluation, management, and outcome in infants. *Dig Dis Sci*, 2003; 48(9): 1723–1729.
- Kahn A, et al. Lack of temporal relation between acid reflux in the proximal oesophagus and cardiorespiratory events in sleeping infants. *Eur J Pediatr*, 1992; 151(3): 208–212.
- Linnett V, et al. Oral health of children with gastro-oesophageal reflux disease: a controlled study. *Aust Dent J*, 2002; 47(2): 156–162.
- Ersin NK, et al. Oral and dental manifestations of gastro-oesophageal reflux disease in children: a preliminary study. *Pediatr Dent*, 2006; 28(3): 279–284.
- Pace F, et al. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008; 27(12): 1179–1186.
- Cerimagic D, Ivkic G, Bilic E. Neuroanatomical basis of Sandifer's syndrome: a new vagal reflex? *Med Hypotheses*, 2008; 70(5): 957–961.
- Kinsbourne M. Hiatus Hernia with Contortions of the Neck. *Lancet*, 1964; B 1(7342): 1058–1061.
- Khalaf MN, et al. Clinical correlations in infants in the neonatal intensive care unit with varying severity of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001; 32(1): 45–49.
- McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005; 69(5): 597–605.
- Wilder-Smith CH, et al. Quantification of dental erosions in patients with GERD using optical coherence tomography before and after double-blind, randomized treatment with esomeprazole or placebo. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104(11): 2788–2795.

Článek doručení redakci: 14. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2013

MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.

Oddělení dětské gastroenterologie
Pediatriká klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
ondrej.hradsky@fmotol.cuni.cz