

Terapeutický test s inhibítormi protónovej pumpy v manažmente pacientov s laryngofaryngálnym refluxom

Therapeutic trial of proton pump inhibitors for management of patients with laryngopharyngeal reflux

L. Nosáková, M. Ďuriček, P. Bánovčin, D. Gburová, P. Lipták, R. Hyrdel

Interná klinika gastroenterologická JLF UK a UN Martin

Abstrakt: Laryngofaryngálny reflux (LPR) je podľa súčasnej koncepcie zodpovedný za mimopažerákové prejavy pažerákového refluxovej choroby. Manifestuje sa nešpecifickými ťažkosťami ako kašeľ, zahlienenie, globus a iné. Diagnostika je komplikovaná, keďže v súčasnosti neexistuje diagnostický test, ktorý by jednoznačne preukázal asociáciu LPR a vzniknutých ťažkostí. V klinickej praxi je preto častým postupom realizácia terapeutického testu s inhibítormi protónovej pumpy (PPI – proton pump inhibitors). V štúdiu sme hodnotili jeho efektivitu u pacientov zaradených na základe symptómov. Pri prvom vyšetrení pacienti vyplnili dotazník reflux symptom index (RSI). Pri RSI pozitívite (RSI > 13) sme nasadili liečbu PPI počas 3 mesiacov. Následne sme pozvali pacientov na kontrolné vyšetrenie, kde znovu vyplnili dotazník RSI. Zistili sme signifikantné zmiernenie ťažkostí po 3-mesačnej liečbe PPI, pričom normalizáciu RSI (RSI ≤ 13) dosiahlo 50 % pacientov. Pri hodnotení efektu liečby na jednotlivé otázky v dotazníku sme zistili signifikantný vplyv na zmiernenie kašľa po jedle a pri ležaní, obťažujúceho kašľa, záchvatov dyspnoe a dusenia sa a na pálenie záhy. Terapeutický test sa javí byť efektívny spôsob iniciálneho manažmentu pacientov s predpokladaným LPR, ktorý možno používať po vylúčení príčiny ťažkostí inými špecialistami.

Kľúčové slova: laryngofaryngálny reflux – reflux symptom index – inhibítory protónovej pumpy – pažeráková refluxová choroba

Abstract: Laryngopharyngeal reflux (LPR) is according to the current conception responsible for extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. It is manifested by non-specific problems like cough, excess throat mucus, globus and others. The diagnosing is complicated as currently there is no diagnostic test which could definitely establish the association of LPR and emerged troubles. The therapeutic trial with proton pump inhibitors (PPIs) is a common clinical practice. In this study we have evaluated its efficiency in patients classified on the basis of symptoms. At the first visit patients filled in a reflux symptom index (RSI) questionnaire. In case of RSI positivity (RSI > 13) the PPI therapy twice daily was used during the next 3 months. Then we invited the patients for a check-up during which they filled in the RSI questionnaire again. We have found significant moderation of symptoms after the 3 months' PPI treatment and the normalization of RSI (RSI ≤ 13) was achieved by 50% of patients. When assessing the treatment efficiency on the individual questions in the questionnaire we have ascertained the significant influence on the cough reduction after eating and in a lying position, troublesome cough, breathing difficulties and choking episodes. Therapeutic trial seems to be an effective way of initial management of patients with anticipated LPR which can be used after the cause of the problems is ruled out by other specialists.

Key words: laryngopharyngeal reflux – reflux symptom index – proton pump inhibitors – gastroesophageal reflux disease

Úvod

Laryngofaryngálny reflux (LPR – laryngopharyngeal reflux) je stav, pri ktorom dochádza k prieniku refluxátu nad horný pažerákový zvierač, do oblasti horných či dolných dýchacích ciest, hltanu a dutiny ústnej [1]. O patologickom refluxe hovoríme v prípade, že spôsobuje symptómy a/alebo komplikácie.

LPR sa môže vyskytovať súčasne alebo aj v neprítomnosti typických refluxných ťažkostí ako pálenie záhy a regurgitácia kyseliny. Práve v neprítomnosti typických refluxných ťažkostí sa stáva diagnostickým problémom. Napriek tomu, že pažerákového refluxovej choroby (GERD – gastroesophageal reflux disease) a LPR sú príbuzné och-

renia, v súčasnosti sa považujú za samostatné chorobné jednotky. Typickú pyrúzu pociťuje len 10–20 % pacientov s LPR [2]. Vyskytuje sa ako u dospelých, tak aj u detí [3].

Klinické prejavy LPR sú rozmanité. Medzi najčastejšie symptómy patrí kašeľ, zahlienenie, zachrípnutie, globus, prehltnacie ťažkosti, laryngospasmus, hla-

Tab. 1. Dotazník Reflux symptom index [4].

Tab. 1. Questionnaire Reflux symptom index [4].

Do akej miery Vás uvedené ťažkosti obťažovali počas posledného mesiaca?							
1.	zachrípnutie/problémy s hlasom	0	1	2	3	4	5
2.	odkašliavanie/očisťovanie hrdla	0	1	2	3	4	5
3.	hlien v krku a zatekanie hlienov	0	1	2	3	4	5
4.	ťažkosti s prehĺtaním	0	1	2	3	4	5
5.	kašeľ po jedle a pri ležaní	0	1	2	3	4	5
6.	ťažkosti s dýchaním	0	1	2	3	4	5
7.	obťažujúci kašeľ	0	1	2	3	4	5
8.	hrča v krku	0	1	2	3	4	5
9.	pálenie záhy, návrat kyseliny, zlé trávenie	0	1	2	3	4	5

sová únava a iné. Ťažkosti sú nešpecifické, môžu imitovať široké spektrum iných ochorení, čo diagnostiku komplikuje, a preto je potrebná multidisciplinárna spolupráca. Navyše, LPR sa môže priamo podieľať na niektorých ochoreniach spôsobujúcich typické symptómy.

Diagnostika je komplikovaná a spočíva v prvom rade vo vylúčení závažnejších diagnóz špecialistami v odbore pneumológie, otorinolaryngológie, alergiológie a gastroenterológie a až následne je možné upriamiť pozornosť na LPR.

V klinickej praxi sa používa štandardizovaný dotazník reflux symptom index (RSI), ktorý sumarizuje najčastejšie sa vyskytujúce ťažkosti. Dotazník (tab. 1) tvorí 9 otázok (ťažkosti), pri ktorých pacient udáva, do akej miery ho v posledných mesiacoch zaťažovali (0–5 bodov) [4]. Pravdepodobnosť, že symptómy pacienta sú skutočne spôsobené LPR je tým vyššia, čím je vyššie číslo vzniknuté vyhodnotením dotazníka. Autori tohto dotazníka ustanovili hodnotu RSI > 13 za patologickú a svedčiacu pre LPR ako príčinu ťažkostí. Výhodou je široká dostupnosť, nízke náklady a jednoduchosť. Nevýhodou je, že neobsahuje príznaky a ochorenia, ktoré môže patologický LPR spôsobovať, ako napr. recidivujúce sínusitidy, otitidy atď.

V ORL ambulanciách, ktoré disponujú flexibilnou laryngoskopiou je možné zhodnotenie najčastejších zmien v hrtane a na hlasivkách, ktoré môže LPR spôsobovať. Sumarizáciou týchto zmien je tzv. re-

flux finding score (RFS), ktoré vyjadruje mieru závažnosti týchto zmien. Autori tohto skórovacieho systému ustanovili za patologickú hodnotu RFS > 7 [5]. Nevýhodou je, že tieto zmeny môžu byť veľmi diskkrétne, čo zvyšuje mieru interindividuálnej variability hodnotenia. Navyše, vyššie hodnoty RFS bývajú u fajčiarov.

Špecializované ORL aj gastroenterologické pracoviská disponujú možnosťami 24-hod merania pH v oblasti hypofaryngu. K dispozícii sú rôzne systémy, niektoré aj s možnosťou sledovania pohybu bolusu v pažeráku (s impedanciou) [6–8]. Merania síce dokážu s vysokou presnosťou zaznamenať refluxné epizódy, dostupnosť je ale horšia a všeobecne akceptovaný konsenzus o patologických hodnotách refluxu v oblasti hypofaryngu neexistuje. Definitívny význam 24-hod pH metrie/impedancie pri LPR sa ešte musí ustanoviť.

V bežnej klinickej praxi sa preto používa diagnosticko-terapeutický test s inhibítormi protónovej pumpy (PPI – proton pump inhibitors). Často býva prvým krokom v manažmente LPR. Spočíva v nasadení PPI v dávkach 2x denne počas 2–3 mesiacov [9]. Zmiernenie ťažkostí po terapeutickom teste možno považovať za potvrdenie diagnózy. Napriek širokému použitiu terapeutického testu nie je veľa informácií o tom, ktoré ťažkosti na PPI dobre odpovedajú a ktoré sú, naopak, na liečbu refraktérne. Rovnako neexistuje široký kon-

senzus o tom, čo sa považuje za úspešnú liečbu.

Cieľom tejto štúdie bolo u pacientov s vysokou pravdepodobnosťou účasti LPR na symptómoch zhodnotiť efekt PPI liečby jednak na celkovú intenzitu symptómov (RSI), jednak na jednotlivé otázky RSI (Q1–Q9).

Pacienti a metódy

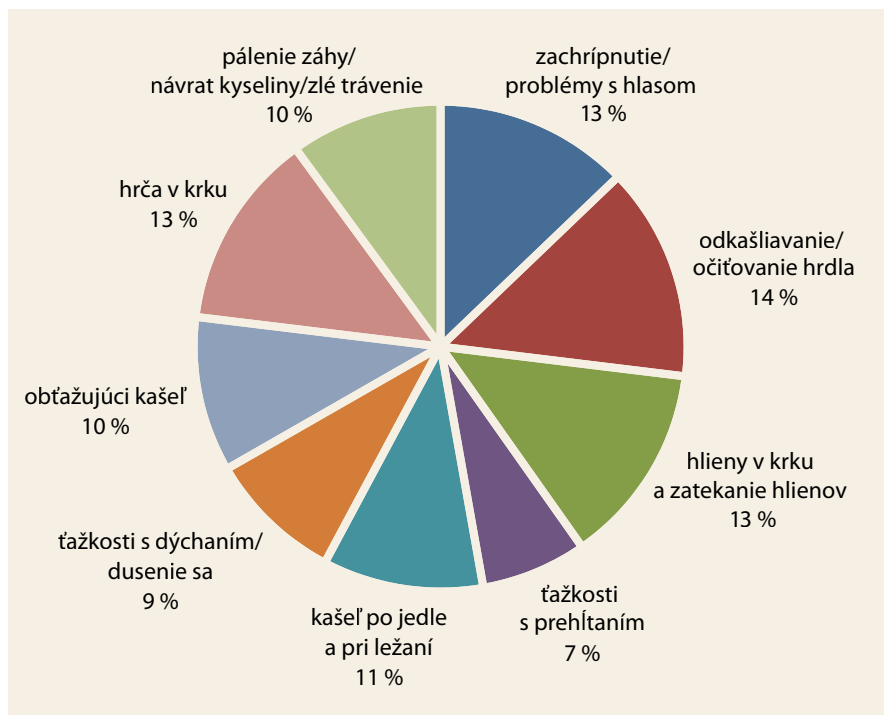
Štúdia bola schválená etickou komisiou Jesseniovej lekárskej fakulty UK rozhodnutím č. 1485/2014. Do štúdie sme zaradili pacientov vyšetovaných na Internetej klinike – gastroenterologickej od 11/2014 do 2/2018 pre podozrenie na LPR. Títo pacienti boli odoslaní pre suspektný LPR, pričom dovtedajšie vyšetovanie špecialistami z odboru ORL, pneumológie či alergiológie nevedlo k jednoznačnému objasneniu príčiny ich ťažkostí. Inklúzne kritéria sme s miernou obmenou adaptovali z nášho nedávneho článku [10].

Inklúznym kritériom boli chronické (> 6 mesiacov) laryngofaryngálne symptómy ako sú zahrnuté v dotazníku RSI, ktoré pri vstupnom vyšetrení dosiahli RSI > 13 bodov. V tomto prípade sme pacientov odoslali na ciele ORL vyšetrenie s flexibilnou laryngoskopiou za účelom zhodnotenia RFS.

Exklúznymi kritériami bol vek pod 18 rokov, infekcia horných alebo dolných dýchacích ciest za posledný mesiac, fajčenie, škodlivá konzumácia alkoholu, operačné výkony v hrudnej a brušnej dutine, aktívna malignita, nešpecifické črevné zápaly a ložisko ektoptickej žalúdočnej sliznice v pažeráku na ezofagogastroduodenoskopii.

Všetci pacienti boli pred zaradením do štúdie aspoň 1 mesiac bez liečby PPI. Pri prvom vyšetrení pacienti vyplnili dotazník RSI. RSI dotazník obsahoval 9 otázok (Q1–Q9), ktorým pacienti udeľovali body podľa stupňa závažnosti symptómov za posledný mesiac (0 – žiadny problém až 5 – závažný problém).

Pacientom s pozitívnym RSI (RSI > 13) sme odporučili liečbu PPI 2x denne, poučili sme ich o správnom užívaní terapie



Graf 1. Percentuálne zastúpenie ťažkostí v súbore pacientov pred začatím liečby PPI (n = 18). Najčastejšia je potreba odkašliavať/očisťovať hrdlo – globus. Najmenej časté sú dýchacie ťažkosti/dusenie sa a ťažkosti s prehĺtaním.

Graph 1. Percentage of difficulties in the patient population prior to PPI treatment (n = 18). The most common problem is the need for throat clearing and the sensation of a lump in the throat – globus. The least common are breathing difficulties/choking and difficulty in swallowing.

s dôrazom na dávkovanie aspoň 30 min pred jedlom a nutnosťou pravidelného užívania bez vynechávania dávok. Po 3 mesiacoch sme pacientov pozvali na kontrolu, kde opäť vyplnili dotazník RSI.

Zhodnotili sme relatívnu prevalenciu ťažkostí u pacientov pred liečbou, efekt liečby na celkové RSI aj na jednotlivé otázky z dotazníka (Q1–9).

Štatistické spracovanie

Hodnotu RSI sme vyjadrili ako priemer \pm štandardná chyba, jednotlivé otázky RSI (Q1–9) ako medián \pm interkvartilové rozpätie.

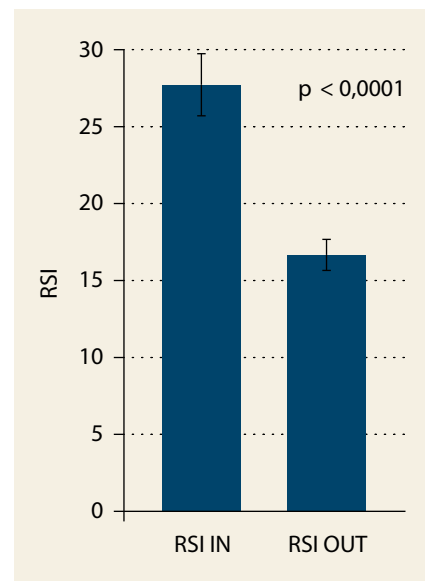
Na určenie významnosti zmeny celkového RSI sme použili jednostranný párový Studentov T-test. Na určenie významnosti zmeny intenzity ťažkostí pri jednotlivých otázkach RSI (Q1–9) sme použili Mannov-Whitneyho U test pomocou on-line kalkulačky [11]. Za štatisticky významnú sme považovali hodnotu $p \leq 0,05$.

Výsledky

Do štúdie sme zaradili 24 pacientov. Štatisticky sme zhodnotili 18 pacientov (10 mužov, 8 žien), ktorí vyplnili dotazník RSI, absolvovali 3 mesačnú liečbu PPI a dostavili sa na kontrolné vyšetrenie, kde opätovne vyplnili dotazník RSI. Na kontrolné vyšetrenie sa nedostavili 4 pacienti, 2 pacienti neuzívali liečbu podľa nášho odporúčania.

Priemerný vek pacientov bol $50,2 \pm 12,8$ rokov. Priemerné RSI pred liečbou bolo $28 \pm 8,6$. U niektorých pacientov boli prítomné komorbidity – 3 pacienti sa liečili na astmu bronchiale, ktorá bola v čase realizácie vstupného aj kontrolného vyšetrenia v klude. Bližšie nešpecifikovanú inhalačnú alergiu mali 2 pacienti.

Najvýraznejšou ťažkosťou pred liečbou bola potreba odkašliavať/očisťovať hrdlo (14 %), následne zachrípnutie/problémy s hlasom a zahlienenie hrdla (zhodne 13 %). Naopak, najmenej udá-



Graf 2. Hodnota RSI (reflux symptom index) dosiahla významný pokles po 3 mesiacoch liečby inhibitory protónovej pumpy (RSI OUT) oproti prvému vyšetreniu (RSI IN). Na vertikálnej osi je hodnota RSI podľa dotazníka, ktorý pacient vyplnil pri každom z vyšetrení.

Graph 2. The RSI (reflux symptom index) value achieved a significant decrease after 3 months of proton pump inhibitor treatment (RSI OUT) compared to the first examination (RSI IN). On the vertical axis, the RSI value is based on the questionnaire that the patient filled during both of the examinations.

vané boli ťažkosti s dýchaním a ťažkosti s prehĺtaním (9 %, resp. 7 %, v tomto poradí) (graf 1).

Hodnota RFS podľa flexibilnej laryngoskopie bola k dispozícii u 17 z 18 pacientov. Pozitívne RFS ($RFS > 7$) bolo u 13, negatívne u 4 pacientov. Medián RFS v celej skupine pacientov bol 9. Všetci pacienti zaradení do súboru absolvovali gastroscopiu. Z nich malo negatívny endoskopický nález v oblasti ezofagogastrickej junkcie 11 pacientov. Erozívna ezofagitída bola prítomná u 5 pacientov. Sklzna hiátová hernia bola prítomná tiež u 5 pacientov.

V liečbe sme odporučili rôzne preparáty PPI, konkrétne omeprazol (n = 1), pantoprazol (n = 9), lanzoprazol (n = 1), rabeprazol (n = 7).

Priemerné RSI po liečbe bolo 17 ± 11 . Došlo k významnému poklesu celko-

Tab. 2. Vplyv PPI liečby na jednotlivé ťažkosti podľa dotazníka RSI. Intenzita ťažkostí pri jednotlivých otázkach (Q1–9) je vyjadrená ako medián a interkvartilové rozpätie. Štatisticky významné zlepšenie (*) sa dosiahlo pri otázkach ohľadne kašľa (Q5 a Q7), dýchacích ťažkostiach, resp. dusení sa (Q6) a pri pálení záhy (Q9).

Tab. 2. Influence of PPI treatment on the individual complaints according to RSI questionnaire. The intensity of complaint in individual questions (Q1–9) is expressed as median and interquartile range. A statistically significant improvement (*) was achieved for „cough questions“ (Q5 and Q7), breathing difficulties and choking episodes (Q6) and heartburn (Q9).

Do akej miery vás obťažujú problémy uvedené nižšie?	1. vyšetrenie	2. vyšetrenie	zlepšenie po liečbe PPI 2x denne počas 3 mesiacov (p hodnota)
Q1. chraptot a problémy s hlasom	4 (2–5)	3 (1–3,75)	0,1096
Q2. časté odkašliavanie	4,5 (3,25–5)	3 (1,25–5)	0,2000
Q3. nadmerná tvorba hlienu, zahlienenie	4,5 (2,25–5)	2,5 (1–5)	0,0969
Q4. ťažkosti s prehĺtaním potravy, tekutín alebo tabliet	2 (0–3)	0 (0–1,75)	0,1096
Q5. kašeľ po jedle alebo v ležiacej polohe	3 (2–5)	0,5 (0–2)	0,0017*
Q6. ťažkosti pri dýchaní alebo epizódy dusenia sa	2 (1–4)	0,5 (0–2)	0,0178*
Q7. obťažujúci kašeľ	3,5 (1–4,75)	0,5 (0–2)	0,0323*
Q8. pocit cudzieho telesa v krku	5 (2–5)	2,5 (0,25–5)	0,1336
Q9. pálenie záhy, bolesť na hrudi, poruchy trávenia alebo návrat žalúdočnej kyseliny do dutiny ústnej	3 (1,25–4)	1 (0–3)	0,0168*

* štatisticky významné zlepšenie
PPI – inhibítory protónovej pumpy

vého RSI ($p < 0,0001$) (graf 2). Numerická hodnota RSI klesla u všetkých pacientov. Normalizácia RSI ($RSI \leq 13$) po liečbe nastala u 9 (50 %) pacientov. Priemerné hodnoty jednotlivých komponentov (otázok) RSI (Q1–9) pred liečbou a po 3 mesiacoch liečby PPI uvádzame v prehľadnej tab. 2.

Pri analýze jednotlivých otázok RSI sme najvýraznejšie zmiernenie ťažkostí spozorovali pri otázke Q5 – kašeľ po jedle a pri ležaní, Q9 – pálenie záhy, Q6 – ťažkosti s dýchaním a Q7 – obťažujúci kašeľ. U týchto nadobudlo zlepšenie štatistickú významnosť (tab. 2).

Naopak, najmenej výrazné zlepšenie sme spozorovali pri otázke Q2 – odkašliavanie/očisťovanie hrdla a Q8 – pocit „hrče“ v krku (graf 2), kde zmiernenie ťažkostí nenadobudlo štatistickú významnosť.

Diskusia

Hlavný prínos našej štúdie spočíva v demonštrácii významného efektu terapeutického testu s PPI na zmiernenie ťažkostí pripisovaných LPR, a to v skupine pacientov selektovaných predovšetkým na základe symptómov, keďže normalizáciu RSI po liečbe dosiahlo 50 % pacientov. Ďalším prínosom je analýza vplyvu liečby

na jednotlivé ťažkosti, čo môže mať praktický význam pre lekárov, ktorí realizujú terapeutický test s PPI v praxi.

Selekcia pacientov

V štúdiu sme sa usilovali napodobniť situáciu, v ktorej sa nachádza ambulánny gastroenterológ (prípadne ORL špecialista), keď sa stretne s pacientom s nešpecifickými „laryngofaryngovými“ ťažkosťami. Lekár nemá aktuálne k dispozícii možnosť 24 hod. pH metrického vyšetrenia, vie ale kvantifikovať symptómy vďaka široko dostupnému RSI dotazníku, má možnosť sa obrátiť aj na špecialistov z iných odborov (alergiológia, pneumológia) a môže využiť diagnosticko-terapeutický test s PPI.

Preto sme do štúdie zaradili symptomatických pacientov s pozitívnym RSI ($RSI > 13$), ktorí boli na naše pracovisko odoslaní po zhodnutí ťažkostí inými špecialistami a po vylúčení podielu iných potenciálnych príčin.

Napriek tomu, že všetci pacienti mali pozitívne RSI ($RSI > 13$) a niektorí aj RFS ($RFS > 7$), nie je možné jednoznačne ustanoviť, že u všetkých pacientov bol LPR plne zodpovedný za ťažkosti. Je preto možné, že niektorí pacienti, ktorí boli zaradení, nemuseli LPR vôbec mať.

Dĺžka PPI liečby

Súčasný konsenzus hovorí o minimálnej dĺžke trvania terapeutického testu 8 týždňov s dôrazom na dávkovanie 2x denne [9]. Vo väčšine doteraz realizovaných štúdií bola dĺžka liečby 3 mesiace [12]. Naopak, v prípade užívania PPI 1x denne sa pozorovalo zlyhanie liečby [13]. Terapeutická odpoveď sa dosiahla u 50 % pacientov pri dávkovaní 2x denne počas 2 mesiacov, oproti 28 % pacientov, ktorí užívali liečbu jedenkrát denne [14].

Potreba dlhodobej a intenzívnej liečby vyplýva z odlišnej histologickej štruktúry laryngu a faryngu v porovnaní s pažerákom. Sliznica laryngofaryngovej oblasti neobsahuje mnohvrstvý dlaždicový epitel, ktorý je prispôbený odolávať agresívnemu vplyvu žalúdočného obsahu a je oveľa citlivejšia na pôsobenie refluxátu. Navyše, v oblasti dýchacích ciest nepôsobí neutralizačný efekt slín, ani očisťovací vplyv peristaltiky pažeráka.

Úspešnosť PPI liečby

V našom súbore došlo k zlepšeniu numerickej hodnoty RSI u všetkých pacientov. V prípade stanovenia normalizácie RSI ($RSI \leq 13$) za terapeutický cieľ sme do-

siahli úspešnosť 50%. Výsledky nekontrolovaných štúdií udávajú terapeutickú odpoveď u cca 70 % pacientov [15]. Naproti tomu, väčšina štúdií kontrolovaných placebo nepreukázala signifikantný benefit užívania PPI oproti placebo [12].

Efektivita PPI je v prípade liečby LPR nižšia v porovnaní s typickými refluxnými ťažkosťami. Súvisí to s nízkou senzitivitou a špecifitou dostupných diagnostických testov, ktoré nie vždy umožňujú jednoznačné stanovenie diagnózy, kvôli čomu sa pravdepodobne liečia aj pacienti, ktorí v skutočnosti nemajú ťažkosti plynúce z LPR.

Nie je k dispozícii veľa štúdií, ktoré hodnotia vplyv liečby PPI na jednotlivé otázky RSI. Nedávna štúdia poukazuje na signifikantné zlepšenie všetkých parametrov RSI po 3 mesiace trvajúcej liečbe PPI v dávkovaní 2x denne [16]. Zásadné výsledky priniesli Lam et al, ktorý v randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdii s použitím rabeprazolu udáva signifikantné zlepšenie RSI v porovnaní s placebo [17]. V rámci jednotlivých komponentov RSI skupina s rabeprazolom vykazovala štatisticky významné zlepšenie pre obťažujúci kašeľ (Q7) po 3 mesiacoch užívania – podobne ako v našom súbore a pre globus (Q8), a to už po 6 týždňoch užívania PPI, čo v našom súbore nenastalo.

Pozorovali sme štatisticky signifikantné zlepšenie pálenia záhy (Q9), čo nie je prekvapivé, hoci pálenie záhy nebolo prítomné na začiatku liečby u všetkých pacientov (hodnota ≥ 3 v RSI bola u 11 pacientov). Okrem toho došlo k signifikantnému zlepšeniu u oboch „kašľových“ otázok (Q5 a Q7), ako aj u otázky o záchvatoch dyspnoe/duseniasa (Q6). Javí sa preto, že PPI môžu vplyvať na zníženie citlivosti dýchacích ciest na dráždivé látky a kyslý LPR môže prispievať k senzitivácii aferentných nervových zakončení v oblasti dýchacích ciest. Naša skupina síce nepotvrdila efekt PPI v dávkovaní 1x denne na citlivosť dýchacích ciest u pacientov s GERD bez chronického kašľa [18], vplyv PPI liečby na kašeľ asociovaný s LPR nikto priamo neskúmal.

Štatisticky nevýznamné zlepšenie v niektorých otázkach (Q1, Q4, Q8) možno vysvetliť nižším počtom sledovaných pacientov. Ďalším vysvetlením môže byť použitie relatívne voľných inklúzných kritérií („len“ pozitivita RSI > 13), na rozdiel od iných štúdií, ktoré v inklúzných kritériách používali aj laryngoskopické zhotovenie alebo pH metrické merania. Rigoróznejšie kritériá selekcie pacientov by mohli prispieť k výberu pacientov s vyššou pravdepodobnosťou LPR. Pripúšťame aj vplyv komorbidít (napr. chronická rinosinusitída, postnasal drip a iné), ktoré bývajú často s LPR asociované a prispievajú k „refraktérnosti“ ťažkostí.

Zaujímavý je vzťah LPR a globu. Hoci globus podľa Rímskych IV kritérií patrí medzi funkčné ochorenia tráviaceho traktu, asociácia s LPR je častá. Vzhľadom na vysokú prevalenciu globických ťažkostí ich funkčný pôvod nemožno vylúčiť ani pri ustanovenej diagnóze LPR.

Záver pre prax

Iniciálna liečba PPI v dávkovaní 2x denne počas 3 mesiacov sa javí byť efektívnym postupom v manažmente pacientov so supponovaným LPR. Vzhľadom na to, že klinické prejavy pacientov sú nešpecifické, je vhodné predtým vylúčenie komorbidít pneumologickým a alergologickým vyšetrením.

Tri mesiace trvajúca liečba PPI obvykle nevedie k absolútnej rezolúcii ťažkostí, pričom najčastejšie perzistuje chraptot alebo problémy s hlasom, potreba odkašliavať a globus.

Limitácie

Naša štúdia má limitácie. Za najzásadnejšiu považujeme absenciu ramena kontrolovaného placebo. Nie je preto možné vylúčiť vplyv placebo efektu na zlepšenie ťažkostí. Neskúmali sme ani vplyv PPI liečby na vývoj a zhojenie laryngoskopických zmien, čo by prispelo k eliminácii potenciálneho placebo efektu. Vzhľadom na farmakokinetické odlišnosti PPI by sa dalo namietat, že pacienti neužívali ten istý PPI preparát. Nie je nám ale známa štúdia, ktorá by

preukazovala nižšiu efektivitu niektorého PPI v terapii LPR oproti inému.

Literatura

1. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E et al. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4(6): 287–301. doi: 10.1177/2040622313503485.
2. Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH et al. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014; 18(2): 184–191. doi: 10.1055/s-0033-1352504.
3. Varechova S, Mikler J, Murgas D et al. Cough reflex sensitivity in children with suspected and confirmed gastroesophageal reflux disease. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5(Pt 2): 717–727.
4. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16(2): 274–277.
5. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111(8): 1313–1317. doi: 10.1097/00005537-200108000-00001.
6. Vailati C, Mazzoleni G, Bondi S et al. Oropharyngeal pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: is it a reliable test before therapy? *J Voice* 2013; 27(1): 84–89. doi: 10.1016/j.jvoice.2012.08.006.
7. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(10): 1011–1021. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02677.x.
8. Zelenik K, Matousek P, Tedla M et al. Extraesophageal reflux: what is the best parameter for ph-monitoring data analysis from the perspective of patient response to proton pump inhibitors? *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 736486. doi: 10.1155/2013/736486.
9. Johnston N, Dettmar PW, Strugala V et al. Laryngopharyngeal reflux and GERD. *Ann NY Acad Sci* 2013; 1300: 71–79. doi: 10.1111/nyas.12237.
10. Duricek M, Banovcin P, Halickova T et al. Acidic pharyngeal reflux does not correlate with symptoms and laryngeal injury attributed to laryngopharyngeal reflux. *Dig Dis Sci* 2018. doi: 10.1007/s10620-018-5372-1.
11. Social Science Statistics. [online]. Dostupné z: <http://www.socscistatistics.com/tests/mannwhitney/>.
12. Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273(11): 3795–3801. doi: 10.1007/s00405-016-4142-y.
13. Leite LP, Johnston BT, Just RJ et al. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(8): 1527–1531.
14. Park W, Hicks DM, Khandwala F et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of re-

sponse. Laryngoscope 2005; 115(7): 1230–1238. doi: 10.1097/01.MLG.0000163746.81766.45.

15. Waxman J, Yalamanjali S, Valle ES et al. Effects of proton pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux on posttreatment symptoms and hypopharyngeal pH. Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 150(6): 1010–1017. doi: 10.1177/0194599814525577.

16. Lechien JR, Finck C, Khalife M et al. Change of signs, symptoms and voice quality evaluations throughout a 3- to 6-month empirical treatment for laryngopharyngeal reflux disease. Clin Otolaryngol 2018; 43(5): 1273–1282. doi: 10.1111/coa.13140.

17. Lam PK, Ng ML, Cheung TK et al. Rabepazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8(9): 770–776. doi: 10.1016/j.cgh.2010.03.009.

18. Duricek M, Nosakova L, Zatzko T et al. Cough reflex sensitivity does not correlate with the esophageal sensitivity to acid in patients with gastro-

esophageal reflux disease. Respir Physiol Neurobiol 2018; 257: 25–29. doi: 10.1016/j.resp.2018.03.011.

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Výskum a vývoj pre projekt: Meranie kinetiky cílií respiračného traktu, ITMS kód projektu: 26220220019, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

This publication was created thanks to support under the Research and Development Operational Program for the project: Measurement of Respiratory Tract Destruction Kinetics, ITMS project code: 26220220019, co-funded by the European Regional Development Fund.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Doručeno/Submitted: 16. 7. 2018

Přijato/Accepted: 24. 1. 2019

MUDr. Peter Bánovčín, PhD.

Interná klinika gastroenterologická

JLF UK a UN Martin

L. Novomeského 9

036 01 Martin

Slovenská republika

pbanovcin@gmail.com

Pracovná skupina pre nešpecifické črevné zápaly SGS
Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS
Gastroenterologické a hepatologické centrum Nitra
Gastroenterologické a hepatologické oddelenie
V. internej kliniky LF UK a UN Bratislava

Vás pozýva na

18. ročník slovensko-českého IBD dňa v Nitre – 12. apríl 2019

Názorová platforma s panelovou diskusiou za účasti medzinárodných odborníkov

Štúdio Divadla Andreja Bagara v Nitre

Podujatie sa uskutoční pod záštitou Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti

Programový výbor: MUDr. Miloš Greguš, PhD., doc. MUDr. Martin Huorka, CSc., prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Podujatie je zaradené do kontinuálneho medicínskeho vzdelávania

