

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Krzysztof Zub<sup>1</sup>, Tomasz Zatoński<sup>1</sup>, Monika Morawska-Kochman<sup>1</sup>, Urszula Szydełko<sup>2</sup>, Tomasz Kręcicki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi przy Katedrze i Klinice Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

# Pozaprzętykowe manifestacje choroby refluksowej w laryngologii

## Extraoesophageal manifestations of reflux disease in laryngology

### Streszczenie

Choroba refluksowa przełyku (GERD) to takie wsteczne zarzucanie treści żołądkowej, które wywołuje kłopotliwe objawy i/lub prowadzi do powikłań. Treść refluksowa wydostająca się poza przełyk wywołuje niespecyficzne objawy zapalne błon śluzowych w wyższych odcinkach drogi pokarmowej i w drogach oddechowych.

Subiektywne objawy zgłaszane przez pacjentów to: uczucie suchości w gardle, pieczenie w gardle i przełyku (zgaga), uczucie ciała obcego, ściskania w gardle (globus), nadmierne pragnienie, ślinienie i odksztuszanie, stałe chrząkanie, kaszel, krwioplucie, stridor, duszność, napadowe skurcze krtani, zachłystywanie się, dysfonia w postaci chrypki, zmęczenia głosowego i załamywania głosu. Znaleziskiem, o którym najczęściej mówi się w kontekście LPR, jest *pseudosulcus vocalis*, czyli obrzęk podgłośniaowy, uważany wręcz za patognomoniczny dla LPR. Badaniem endoskopowym u pacjentów z LPR często stwierdza się zaczerwienienie okolicy międzynałekowej lub całej krtani.

Leczenie pozaprzętykowej choroby refluksowej powinno odbywać się na kilku płaszczyznach. Pierwszym etapem jest edukacja pacjenta mająca

### Abstract

Gastroesophageal reflux disease is a digestive disorder in which the excessive reflux of gastric contents into the oesophagus gives bothersome symptoms and/or results in complications. Acidic gastric contents flowing back up beyond the oesophagus cause nonspecific, apparently unrelated to the disease, symptoms of mucosal inflammation in the upper gastrointestinal and respiratory tracts.

The symptoms reported include throat clearing, sore throat, heartburn, globus sensation, polydipsia (excessive thirst), hypersalivation (drooling), chronic cough, haemoptysis, stridor, sustained or paroxysmal dyspnoea, paroxysmal laryngospasms, hoarseness, and vocal fatigue. Patients may also complain of dysphagia, regurgitation, constant swallowing, bad breath, otalgia, mandibular and neck pain, and abdominal and non-cardiac chest pain.

Treatment of extra-oesophageal reflux should be a staged process. First, the patient should be instructed to change their bad habits. The medications used are proton pump inhibitors. The optimal length of treatment is six months.

In contrast to patients with GERD, patients with LPR do not respond to treatment in a satisfactory manner.

na celu zmianę niewłaściwych nawyków. Najczęściej stosowanymi lekami są inhibitory pompy protonowej. Leczenie farmakologiczne LPR powinno trwać 6 miesięcy. W przeciwieństwie do GERD odpowiedź na leczenie pacjentów z LPR z zastosowaniem IPP nie jest w pełni zadowalająca.

### Słowa kluczowe

zespoły pozaprzętkowe, GERD, refluks krtaniowo-gardłowy

### Wstęp

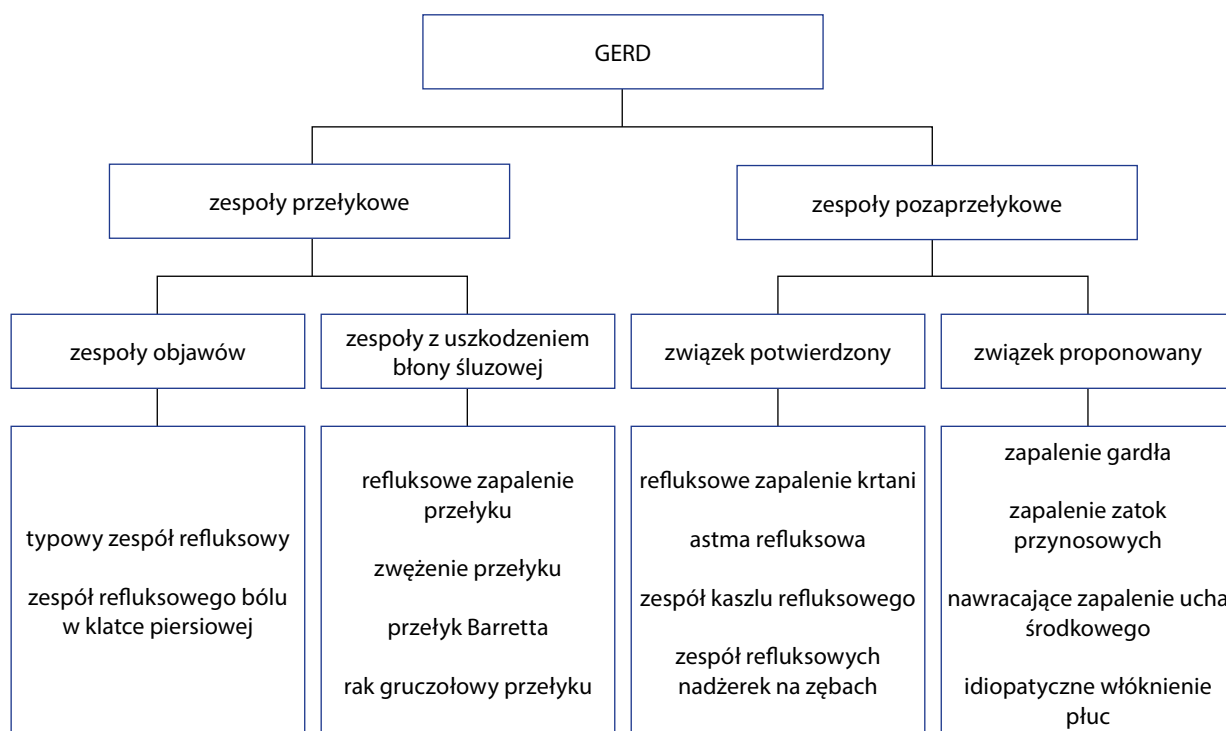
Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) to takie wsteczne zarzucanie treści żołądkowej, które wywołuje kłopotliwe objawy i/lub prowadzi do powikłań [1]. Powyższa definicja, przyjęta na konferencji w Montrealu (tzw. konsensus z Montrealu) przez międzynarodowy zespół badaczy, jest powszechnie obowiązująca. Kłopotliwe objawy to takie, które występują przynajmniej raz w tygodniu i obniżają jakość życia chorego. Powikłania mogą spowodować trwałe uszczerbek na zdrowiu, a nieleczone nawet prowadzić do zgonu. Choroba refluksowa jest schorzeniem interdyscyplinarnym, ponieważ ze względu na występowanie licznych objawów pozaprzętkowych znajduje się w sferze zainteresowań otolaryngologów, foniatrów, chirurgów, pulmonologów, stomatologów i pediatrów.

### Key words

extraesophageal reflux disease, GERD, laryngopharyngeal reflux

Konsensus z Montrealu uaktualnił i usystematyzował symptomatologię GERD oraz jej związek z innymi chorobami, tworząc tzw. globalną definicję GERD. Według niej choroba refluksowa może się manifestować jako zespoły przełykowe (GERD) i pozaprzętkowe (*extraesophageal reflux disease* – EERD) (ryc. 1).

Treść refluksowa wydostająca się poza przełyk wywołuje niespecyficzne, zdawałoby się niemające związku z chorobą, objawy zapalne błon śluzowych w wyższych odcinkach przewodu pokarmowego i w drogach oddechowych [2, 3]. Objawy te często mają znacznie większy wpływ na społeczne funkcjonowanie i sprawność pacjentów niż klasyczna choroba refluksowa (GERD). Różnią się one od procesów chorobowych zachodzących w przełyku, a ich powodem jest zaburzenie mechanizmów obronnych. Większość kontrowersji dotyczących



Rycina 1. Montrealska definicja choroby refluksowej przełyku (GERD)

choroby refluksowej i jej roli w patogenezie schorzeń głowy i szyi wynika z braku konsensusu pomiędzy laryngologami odnośnie do kryteriów diagnostycznych oraz rodzaju objawów i częstości ich występowania. Nie zidentyfikowano dotychczas patognomicznych objawów LPR, z wyjątkiem tzw. *pseudosulcus*, czyli obrzęku podgłośniowego, opisanego przez Koufmana w 1995 r. [4].

## LPR a GERD

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że LPR – podobnie jak GERD – wynika z wstecznego przemieszczania się treści żołądkowej. Są to jednak choroby o różnych czynnikach ryzyka, objawach, patofizjologii i odpowiedzi na leczenie [5–12]. Po raz pierwszy na związek między refluksom a chorobą krtani zwrócił uwagę Coffin w 1903 r. Stwierdził on, że objawy „nieżytu zanosowego” mogą być spowodowane cofaniem się treści żołądkowej i nadkwaśnością [13]. W 1928 r. Jackson opisał owrzodzenie kontaktowe krtani, a w 1968 r. Cherry i Margulies udokumentowali owrzodzenie kontaktowe odporne na rehabilitację głosową u trzech pacjentów z GERD [14, 15]. W 1978 r. Ohman przy użyciu pH-metrii rozpoznał GERD u 74% pacjentów z ziarninakiem krtani [16].

Nie każdy incydent cofania się treści żołądkowej jest zjawiskiem patologicznym. Refluks fizjologiczny występuje po posiłku, jest krótkotrwały, nie powoduje dolegliwości, nie występuje podczas snu oraz nie przedostaje się powyżej górnego zwieracza przełyku (*upper esophageal sphincter* – UES). Refluks patologiczny rozpoznawany jest wówczas, gdy jego epizody są długie, pojawiają się często, zarówno w dzień, jak i w nocy, liczba epizodów jest większa niż 50 w ciągu doby, a pH przełyku spada poniżej 4 na dłużej niż 1 godzinę w ciągu doby. Oznacza to, że nawet wiele epizodów refluksowych w obrębie przełyku może nie być spowodowanych przez GERD. Inaczej jest w przypadku LPR. Pojedynczy incydent przemieszczenia treści refluksowej powyżej UES uważa się za wystarczający do wywołania dolegliwości. Eksperymenty przeprowadzone na modelu zwierzęcym wskazują, że już trzy epizody refluksowe tygodniowo mogą spowodować uszkodzenie krtani [17].

Izolowany LPR powstaje wtedy, gdy treść refluksowa cofa się powyżej UES, ale w przełyku pozostaje na tyle krótko, że nie powoduje podrażnienia śluzówki i powstania dolegliwości. Błona śluzowa krtani ma znacznie słabiej rozwinięte mechanizmy obronne niż przełyk i nie jest w stanie zneutralizo-

wać działania czynników uszkodzających. Początkowo dochodzi do metaplastyki płaskonabłonkowej, podczas której nabłonek typu oddechowego zastępowany jest przez nabłonek wielowarstwowo płaski nierogowaciejący, a w miejscach, gdzie występuje nabłonek płaski, pojawia się nabłonek płaski rogowaciejący. Ponadto czynniki drażniące mogą powodować hiperplazję, czyli rozrost nabłonka, który zwykle jest nieregularny i przybiera kształt palczastych wypustek w głąb błony śluzowej (akantoza), lub hiperkeratozę, czyli nadmierne rogowacenie nabłonka. Oznacza to przemianę nabłonka paraepidermoidalnego w nabłonek rogowaciejący. W krtani pojawia się leukoplakia, czyli ogniska białych, rogowaciejących plam [18].

Różnice między LPR a GERD dotyczą również czynników ryzyka oraz objawów. Otyłość, która ma silny związek z GERD i jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia objawów tej choroby oraz zapalenia przełyku z nadżerkami, nie wiąże się z izolowanym LPR [11, 19]. Skargi osób chorujących na te dwie jednostki chorobowe znacznie się od siebie różnią. W jednym z badań wykazano, że 100% pacjentów z LPR miało chrypkę, ale tylko 6% z nich podawało uczucie zgagi [12]. To samo badanie wykazało, że 89% pacjentów z potwierdzonym GERD odczuwało zgagę, a żaden z nich nie skarżył się na chrypkę. Kolejną różnicą między LPR a GERD jest czas pojawiania się incydentów refluksowych. U chorych z LPR do epizodów zarzucania dochodzi częściej w ciągu dnia, w pozycji stojącej, natomiast u chorych z GERD epizody pojawiają się głównie w pozycji leżącej oraz w nocy [20].

## Etiologia

Etiologia epizodów refluksu w przebiegu LPR jest w większości nieznana. Uważa się, że przed rozwojem LPR chronią cztery fizjologiczne bariery przeciwrefluksowe: połączenie żołądkowo-przełykowe, funkcja motoryczna przełyku i oczyszczanie przełykowe, UES oraz oporność błony śluzowej gardła i krtani [7].

Istnieją dwa mechanizmy powstawania pozaprzełykowych objawów choroby refluksowej: mechanizm bezpośredni (aspiracja treści refluksowej) oraz pośredni (za pośrednictwem nerwu błędnego) [7, 21]. W pierwszym przypadku treść refluksowa bezpośrednio podrażnia błonę śluzową gardła oraz krtani, wywołując tchawiczo-oskrzelowy odruch kaszlowy. Prawidłowa funkcja bariery, którą stanowią dolny zwieracz przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES) oraz UES, zabezpiecza przed przemieszczaniem

się treści refluksowej poza przełyk. Górny zwieracz przełyku utrzymuje się stale w skurczu tonicznym i wytwarza strefę wysokiego ciśnienia (3,92–5,88 kPa). Rozciąganie przełyku lub obecność w nim treści refluksowej wzmacnia skurcz zwieracza [22].

Zaburzenie funkcjonowania UES może być hipotetycznym czynnikiem ryzyka zarzucania treści żołądkowej, ale jego znaczenie w etiologii LPR nie jest poznane. Zatem powszechnie uznane czynniki powodujące zarzucanie treści żołądkowej, takie jak zaburzenia motoryki i dysfunkcja LES, w przypadku LPR odgrywają mniejszą rolę. Inny jest też okres występowania incydentów refluksowych, a czas ich trwania w LPR jest zazwyczaj krótszy niż w GERD [23]. Wykazano, że uszkodzenie błony śluzowej krtani powstaje na skutek łącznego działania kwasu solnego i aktywnej pepsyny (pepsyna jest aktywna przy  $\text{pH} < 6$ ) [23–25]. Błona śluzowa krtani jest znacznie bardziej wrażliwa na działanie kwasu i pepsyny niż śluzówka przełyku. Wynika to z odmiennych mechanizmów obronnych błony śluzowej krtani i gardła. W błonie śluzowej przełyku jeden z izoenzymów anhidrazy węglanowej wykazuje zwiększoną ekspresję pod wpływem stymulacji kwaśną treścią, natomiast w błonie śluzowej krtani ekspresja ta jest zmniejszona. Ponadto zauważono, że uszkodzenia błony śluzowej przełyku po ekspozycji na kwas (pepsynę) są często odwracalne, podczas gdy w błonie śluzowej krtani mogą być one nieodwracalne [24, 25].

Drugi mechanizm powstawania objawów choroby refluksowej to odruch realizowany za pośrednictwem nerwu błędnego. Jest to główny nerw układu autonomicznego, a jego włókna ruchowe przeznaczone są dla mięśni poprzecznie prążkowanych podniebienia, gardła, krtani i przełyku oraz większości mięśni gładkich przewodu pokarmowego i oskrzeli. Włókna wydzielnicze zaopatrują gruczoły układu oddechowego i przewodu pokarmowego, a włókna hamujące dochodzą do serca i naczyń krwionośnych. Włókna czuciowe nerwu błędnego unerwiają narządy przewodu pokarmowego i układu oddechowego, serce i część ucha zewnętrznego. Wspólne unerwienie wielu narządów powoduje, że podrażnienie chemoreceptorów w przełyku wywołuje odruchowy kaszel, odchrząkiwanie czy skurcz oskrzeli. Podrażnienie chemoreceptorów kwaśną treścią o  $\text{pH} < 2,5$  powoduje odruchowy skurcz głośni, czyli laryngospazm. Warunkiem wystąpienia tego odruchu jest prawidłowo funkcjonujący nerw krtaniowy górny [26]. Bierze się również pod uwagę możliwość, że krążące i wzmacnione

w ośrodkowym układzie nerwowym impulsy powracają na obwód włóknami odprowadzającymi nerwu błędnego. Ten odruchowy neuromechanizm może powodować nasilenie lokalnych procesów zapalnych [27].

## Epidemiologia

W Europie Zachodniej i Ameryce Północnej ok. 20% populacji cierpi z powodu objawów GERD, w krajach Ameryki Południowej 10%, natomiast w Azji zaledwie 2,3–6,2% ludności, co jest spowodowane wieloczynnikowym uwarunkowaniem tego schorzenia [28]. Szacuje się, że 40% osób dorosłych ma objawy GERD co najmniej raz w miesiącu, 20% co najmniej raz na tydzień, a 7–10% nawet codziennie [29]. U 5–10% pacjentów z GERD rozwijają się ciężkie powikłania, a 80% ma nawrót dolegliwości w ciągu pierwszego roku od zakończonego sukcesem leczenia.

Istnieje niewiele danych na temat częstości występowania pozaprzełykowych manifestacji choroby refluksowej. Bez ustalenia złotego standardu w diagnostyce LPR trudno jest określić częstość występowania tej choroby w populacji. Według Wonga LPR jest prawdopodobnie najczęstszą manifestacją GERD [30]. Szacuje się, że 4–10% pacjentów szukających porady laryngologicznej zgłasza się z powodu objawów choroby refluksowej [23]. Choroba ta może równocześnie występować nawet u 50% osób ze schorzeniami krtani i zaburzeniami głosu [5]. Jak podaje Jacob, 50% chorych z objawami laryngologicznymi lub zmianami stwierdzanymi w laryngoskopii doświadcza ekspozycji na kwaśną treść refluksową w proksymalnej części przełyku [31]. Według Reulbacha ponad 35% osób dorosłych zgłasza objawy sugerujące LPR [32]. Badanie z użyciem 24-godzinnej pH-metrii wykazało obecność refluksu krtaniowo-gardłowego u 63% chorych z objawami sugerującymi LPR oraz u 30% osób zdrowych [33].

W 2003 r. opublikowano wyniki badania ProGERD, w którym oceniono częstość występowania objawów nietypowych u pacjentów z GERD w populacji europejskiej. W badanej grupie składającej się z ponad 6 tys. osób z objawami GERD u 32,8% stwierdzono obecność objawów pozaprzełykowych. Objawy nietypowe zaobserwowano częściej w grupie chorych z zapaleniem nadżerkowym przełyku (34,9%) w porównaniu z osobami z zapaleniem nienadżerkowym (30,5%) [34]. W badaniu przeprowadzonym w USA stwierdzono natomiast, że u 80% osób z objawami zgagi obserwowanymi raz w tygodniu występuje również przynajmniej jeden

objaw pozaprzełykowy [35]. Locke i wsp. wykazali, że najczęstszymi objawami pozaprzełykowymi są zapalenie płuc (23,6%) i ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego (23,1%) [36].

### Objawy

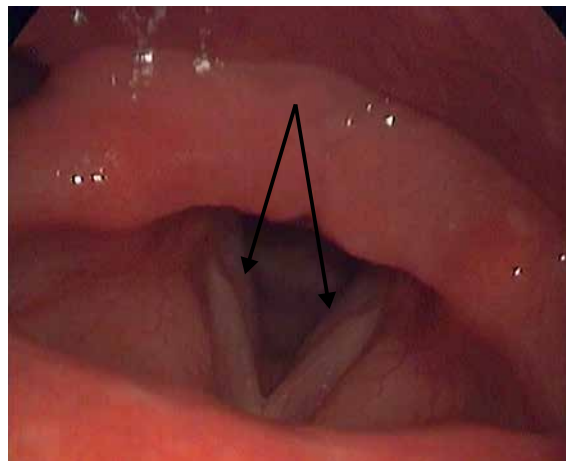
Subiektywne objawy zgłaszane przez pacjentów to: uczucie suchości w gardle, pieczenie w gardle i przełyku, czyli zgaga, uczucie ciała obcego, ściskania w gardle (globus), nadmierne pragnienie, ślinienie i odkasztuszanie, stałe chrząkanie, kaszel, krwioplucie, stridor, stała lub napadowa duszność, napadowe skurcze krtani, zachłystywanie się, dysfonia w postaci chrypki, zmęczenia głosowego i załamywania głosu. Pacjenci skarżą się również na ból i trudności w przełykaniu, konieczność ciągłego przełykania, odbijanie, wymioty, cuchnący oddech, otalgie, bóle szczęki, bóle w obrębie szyi, zamostkowe (maska kardiologiczna) oraz w nadbrzuszu [7, 37].

W obrębie krtani pod wpływem treści żołądkowej dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych w błonie śluzowej oraz podśluzowej, pojawiają się wybroczyny, obrzęk podścieliska, tworzy się przebieg zapalny z naciekaniami struktur przez fibroblasty z następczym włóknieniem. Urzęsiony nabłonek dróg oddechowych przechodzi metaplastę w kierunku nabłonka płaskiego. Gruczoły błony śluzowej przerastają, a następnie zanikają [38–40]. Prowadzi to do pojawienia się takich objawów, jak suchość z uczuciem palenia i drapania w gardle, chrząkanie, kaszel oraz zmiana głosu.

Uszkodzenie błony śluzowej krtani powoduje szereg zaburzeń, takich jak owrzodzenie, ziarninowanie, zwężenie podgłośniowe czy nawet rak krtani. Najczęstsze zmiany stwierdzane podczas laryngoskopii są spowodowane przez przewlekły proces zapalny. Znajdziemy, o którym najczęściej mówi się w kontekście LPR, jest *pseudosulcus vocalis*, czyli obrzęk podgłośniowy, opisany przez Koufmana w 1995 r. [4], uważany wręcz za patognomiczny dla LPR. Podstrunowa bruzda w obrębie obrzęku sięga aż do wyrostka głosowego chrząstki nalewkowatej (ryc. 2) [41].

Kolejną niezwykle ważną zmianą jest obliteracja przedsionka krtani, czyli obrzęk prawdziwego oraz rzekomego fałdu głosowego, który upośledza lub uniemożliwia ocenę kieszonki krtaniowej (ryc. 3 i 4). W badaniu endoskopowym u pacjentów z LPR często stwierdza się zaczerwienienie okolicy międzynałkowej lub całej krtani, jednak wartość tego objawu według niektórych autorów jest niska, ponieważ stopień zaczerwienienia różni się znacznie w zależności

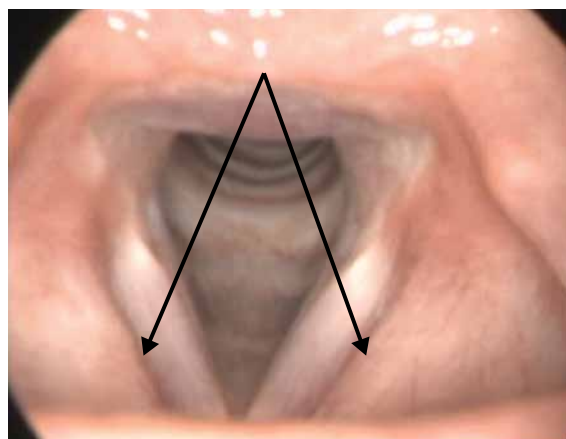
od użytego instrumentarium, czyli źródła światła, endoskopu oraz monitora [42]. Kolejnym objawem często spotykanym u pacjentów z LPR jest obrzęk fałdów głosowych prawdziwych. Jego nasilenie może być różne – od niewielkiego aż po zwyrodnienie polipowate fałdów głosowych. Obrzęk może dotyczyć nie tylko fałdów głosowych, ale również całej słuzówki krtani, co nazywane jest rozlanym obrzękiem krtani. Jeśli proces zapalny dotyczy głównie tylnej części krtani, powoduje on przerost spoidła tylnego.



Rycina 2. *Pseudosulcus vocalis*



Rycina 3. Prawidłowa kieszonka krtaniowa



Rycina 4. Obliteracja kieszonki krtani

Szereg badań wskazuje jednak, że powyższe zaburzenia nie są charakterystyczne dla LPR. Hicks i wsp. przebadali 105 zdrowych osób, bez objawów świadczących o GERD lub LPR, i u 86% spośród nich stwierdzili zmiany w gardle dolnym charakterystyczne dla LPR [43]. Milstein i wsp. przeprowadzili endoskopową ocenę u 52 niepalących, zdrowych laryngologicznie ochotników, którzy nie zgłaszali objawów GERD. U 93% badanych stwierdzono charakterystyczne podrażnienie błony śluzowej krtani [44]. W 2007 r. Vavricka i wsp. ocenili częstość występowania zmian w krtani uważanych za spowodowane przez GERD u pacjentów z rozpoznaną chorobą refluksową w porównaniu z osobami zdrowymi. Dokonano oceny zmian w gardle dolnym i krtani w różnych lokalizacjach: na tylnej ścianie gardła, w okolicy międzynaławkowej, na spoidle tylnym, na fałdach głosowych prawdziwych oraz rzekomych, na spoidle przednim, nagłośni, oraz fałdach nalewkowo-nagłośniowych. Stwierdzono, że w obu grupach występowały nieprawidłowości w obrazie krtani, ale zmiany mogące świadczyć o LPR były obecne również u zdrowych osób, które nie zgłaszały żadnych dolegliwości [45]. Zaobserwowane zjawisko mogą tłumaczyć badania, które przeprowadzili Lundell i wsp. Wykazali oni, że kwaśna treść refluksowa rzadko jest przyczyną objawów w obrębie gardła i krtani, jeśli nie występują dodatkowo typowe objawy choroby refluksowej (np. zgaga) lub nie stwierdzono w badaniu endoskopowym krtani objawów zapalenia błony śluzowej [46].

### Diagnostyka

Rozpoznanie LPR jest zadaniem bardzo trudnym. Brakuje złotego standardu diagnostycznego, a wiele badań wciąż budzi kontrowersje. Laryngolodzy rozpoznają tę jednostkę chorobową najczęściej na podstawie wywiadu oraz badania endoskopowego, podczas którego stwierdza się takie zmiany, jak obrzęk i zaczerwienienie śluzówki [47]. Skuteczność endoskopii w rozpoznawaniu LPR jest kontrowersyjna. W badaniu prospektywnym przeprowadzonym przez Milsteina i wsp. laryngoskopia z użyciem giętkiego lub sztywnego endoskopu wykazała obecność jednego lub więcej objawów podrażnienia krtani u ponad 80% zdrowych ochotników [44]. Branski i wsp. stwierdzili, że wyniki oceny endoskopowej krtani różnią się w zależności od osoby badanej, a rozpoznanie LPR na podstawie tego badania jest bardzo subiektywne [48]. Czułość oraz swoistość ambulatoryjnego monitorowania poziomu pH w przełyku również zostały zakwestionowane

jako pewny sposób rozpoznania LPR u pacjentów z objawami refluksu pozaprzełykowego [1]. Ponadto czułość dwukanałowej pH-metrii (jednocześnie przełyku i gardła) wahała się między 50% a 80% [7]. W ostatnim czasie dostępność wielokanałowej impedancji połączonej z pH-metrią (*multichannel intraluminal impedance and pH* – MII-pH) wpłynęła na poprawę diagnostyki objawów pozaprzełykowych GERD. Wzrost efektywności wynika z możliwości wykrywania kwaśnych oraz niekwaśnych incydentów refluksowych [49–52]. Wielu autorów podkreśla jednak niską czułość i swoistość wszystkich obecnie dostępnych testów diagnostycznych w kierunku LPR [47, 53, 54]. W populacji pacjentów, u których rozpoznano LPR badaniem laryngoskopowym, de Bortoli i wsp. wykazali, że MII-pH potwierdza rozpoznanie GERD u mniej niż 40% badanych [55, 56]. W ostatnim czasie pojawiły się nowe metody diagnostyczne. Obiecującym badaniem wydaje się pomiar pepsyny w ślinie przy użyciu dwóch monoklonalnych przeciwciał przeciw ludzkiej pepsynie (Peptest™, RD BioMed Ltd., UK). Jest to szybkie, łatwe oraz nieinwazyjne badanie potwierdzające obecność pepsyny przy stężeniu 16 ng/ml, którego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio 95% i 89% [57].

Nowatorskim badaniem stosowanym w diagnostyce LPR jest pH-metria gardła z użyciem systemu Dx-pH (Restech, San Diego, CA, USA). Istota badania jest podobna do pH-metrii przełyku stosowanej w diagnostyce GERD. Różnica polega na umiejscowieniu sondy pomiarowej w gardle, a nie w przełyku jak w klasycznej pH-metrii. Inaczej jest też zbudowany czujnik mierzący wartość pH. Umożliwia on pomiar pH zarówno w środowisku płynnym, jak i gazowym. Ma to istotne znaczenie, ponieważ w przypadku LPR – inaczej niż w GERD – częściej dochodzi do refluksów gazowych niż płynowych [58]. Najbardziej inwazyjnym badaniem jest biopsja błony śluzowej krtani. W wycinkach znaleziono podobne zaburzenia jak w uszkodzonej przez GERD śluzówce przełyku. Ocena mikroskopowa pozwala stwierdzić rozszerzenie przestrzeni międzykomórkowych oraz liczne wakuole cytoplazmatyczne. Zmiany te, uznawane za markery kwasowego uszkodzenia przełyku, mogą okazać się użyteczne jako wskaźniki LPR [59].

W związku z licznymi kontrowersjami oraz brakiem jednoznacznego badania potwierdzającego LPR w każdym przypadku należy rozważyć, czy podawane przez pacjenta dolegliwości nie są spowodowane inną jednostką chorobową.

Dolegliwości spotykane w LPR występują również w innych chorobach krtani, takich jak: ostre zapalenie krtani, dysfonie czynnościowe, nadmierny wysiłek głosowy, infekcyjne lub alergiczne przewlekłe zapalenie krtani, zwężenie krtani oraz łagodne i złośliwe guzy krtani, zwłaszcza guzy okolicy zapierściennej. Należy również pamiętać o zaburzeniach mających wpływ na prawidłowe funkcjonowanie krtani, np.: alergicznym i niealergicznym nieżycie błony śluzowej nosa, infekcjach górnych dróg oddechowych, nawykowym chrząkaniu, nadużywaniu alkoholu oraz papierosów, zaburzeniach emocjonalnych, a także o szkodliwych czynnikach środowiskowych.

### Leczenie

Leczenie pozaprzełykowej choroby refluksowej powinno się odbywać na kilku płaszczyznach. Pierwszym etapem leczenia jest edukacja pacjenta mająca na celu zmianę niewłaściwych nawyków. Chodzi o normalizację masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu, unikanie alkoholu. Zmiana diety powinna uwzględniać ograniczenie spożycia czekolady, tłuszczów, owoców cytrusowych, napojów gazowanych, pikantnych potraw na bazie pomidorów, czerwonego wina, kofeiny oraz unikanie spożywania posiłków bezpośrednio przed snem. Powyższe zmiany zachowania są niezależnym czynnikiem

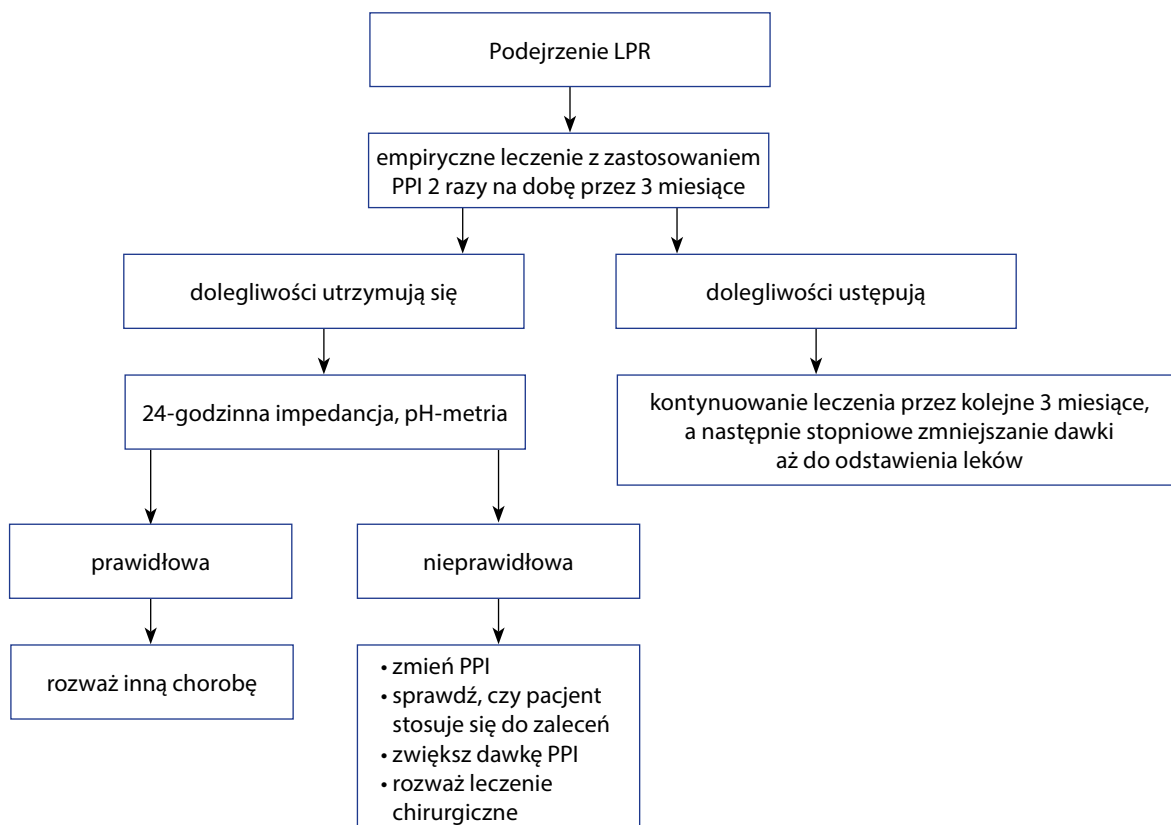
poprawiającym odpowiedź na leczenie farmakologiczne [60].

Istotną rolę odgrywa leczenie ułożeniowe. Polega ono na podniesieniu łóżka od strony głowy o 15–20 cm. Badania wykazały, że ta zmiana pozycji może spowodować ograniczenie incydentów refluksowych [61]. Natomiast pozycja na prawym boku sprzyja zwiększonej relaksacji LES oraz wydłużonym incydentom refluksowym. Dlatego też pacjenci z GERD oraz LPR powinni jej unikać.

W farmakoterapii LPR wykorzystywane są 4 grupy leków: inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitor* – PPI), antagoniści receptora  $H_2$ , prokinetyki oraz preparaty ochraniające błonę śluzową.

Najczęściej stosowanymi lekami są PPI. Leki z tej grupy hamują enzym ATPazę zależną od jonu potasowego i wodorowego ( $H^+/K^+$  ATPaza), który jest obecny w komórkach okładzinowych żołądka. PPI zabezpieczają nie tylko przed zarzucaniem kwaśnej treści refluksowej, ale również zmniejszają szkodliwe działanie pepsyny, która pozostaje aktywna przy  $pH < 6$  [62].

Starsze badania kliniczne wskazują, że leczenie farmakologiczne powinno trwać długo – minimum 3 miesiące, podczas których pacjent otrzymuje dwa razy na dobę jednofazowy PPI 30–60 minut przed posiłkiem [63, 64]. Podzielenie dawki dobowej jest istotne, ponieważ zapewnia najwyższe stężenie leku w okresie 24 godzin.



Rycina 5. Schemat empirycznego leczenia LPR

Alternatywą dla powyższego schematu leczenia jest zastosowanie preparatu dwufazowego – dekslanzoprazolu. Jest to PPI nowej generacji. Pierwsza 25% dawki leku uwalnia się przy pH = 5,5 w proksymalnej części dwunastnicy, natomiast pozostałe 75% przy pH = 6,75, w dystalnym odcinku jelita cienkiego. Powoduje to trzykrotnie większe stężenie w surowicy dekslanzoprazolu niż enancjomeru lewoskrętnego. Lek ten jest wolniej eliminowany, dłużej utrzymuje się w surowicy, przez co dłużej hamuje wydzielanie kwasu niż jednofazowe PPI [65]. Dekslanzoprazol uwalnia pacjentów od konieczności przyjmowania leku dwa razy na dobę, co istotnie wpływa na poprawę przestrzegania zaleceń lekarza, a tym samym zwiększa skuteczność leczenia.

W przeciwieństwie do GERD odpowiedź na leczenie PPI pacjentów z LPR nie jest w pełni zadowalająca. W różnych badaniach klinicznych próbowano ustalić standardy leczenia. Znaczący odsetek niepowodzeń zauważono w przypadku zastosowania jednej dawki dobowej [66]. W badaniu Parka i wsp. odpowiedź na leczenie z zastosowaniem dwóch dawek PPI wynosiła 50% po 2 miesiącach leczenia, natomiast z zastosowaniem jednej dawki zaledwie 28%. W grupie pacjentów przyjmujących PPI raz na dobę po zwiększeniu dawki do dwóch na dobę stwierdzono znaczną poprawę. Po 4 miesiącach leczenia dwiema dawkami PPI na dobę poprawę stwierdzono u 70% badanych [63]. Wybór dwufazowego PPI może rozwiązać ten problem ze względu na mechanizm działania eliminujący ryzyko nieprzyjęcia przez pacjenta drugiej dawki.

Maksymalne leczenie przeciwrefluksowe składa się z przyjmowania dwóch dawek PPI oraz jednej dawki antagonisty receptora H<sub>2</sub> przed snem [2, 67]. Mimo że schemat ten prowadzi do większego zahamowania wydzielania kwasu w żołądku, odsetek niepowodzeń jest duży i wynosi 10–17% [66].

Leczenie farmakologiczne LPR powinno trwać 6 miesięcy. Pierwsza ocena skuteczności terapii oraz trafności diagnozy powinna się odbyć po 3 miesiącach leczenia. W przypadku poprawy leczenie jest kontynuowane przez kolejne 3 miesiące, a następnie leki są stopniowo odstawiane. W razie braku poprawy należy zweryfikować rozpoznanie i/lub zintensyfikować leczenie farmakologiczne (ryc. 5).

Laparoskopowa fundoplikacja Nissena jest uznaną procedurą u pacjentów z GERD, natomiast w przypadku LPR jej zastosowanie jest niepewne. Badanie Ratnasingama i wsp. wykazało słabą odpowiedź na leczenie chirurgiczne pacjentów z izolowanym LPR [68]. Uważa się, że fundoplikacja Nissena nie powin-

na być stosowana u chorych opornych na leczenie z zastosowaniem PPI [69].

#### Piśmiennictwo

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 10: 1900-1920.
2. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 32-35.
3. Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2005; 54: 1492-1499.
4. Koufman JA. Gastroesophageal reflux and voice disorders. W: *Diagnosis and treatment of voice disorders*. Gould WJ, Rubin JS, Korovin GS, Sataloff RT (red.). Igaku-Shoin Publishers, New York/Tokyo 1995: 161-175.
5. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 385-388.
6. Groome M, Cotton JP, Borland M i wsp. Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2007; 117: 1424-1428.
7. 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.
8. Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that of classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1114-1116.
9. Koufman JA, Belafsky PC, Bach KK i wsp. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002; 112: 1606-1609.
10. Halum SL, Postma GN, Johnston C i wsp. Patients with isolated laryngopharyngeal reflux are not obese. *Laryngoscope* 2005; 115: 1042-1045.
11. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1243-1250.
12. Ossakaow SJ, Elta G, Colturi T i wsp. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 387-392.
13. Coffin L. The relationship of upper airway passages to diseases of gastrointestinal tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1903; 12: 521-526
14. Jackson CMS. Contact ulcer of larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1928; 37: 227-230.
15. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968; 78: 1937-1940.
16. Ohman L, Olofsson J, Tibbling L, Ericsson G. Esophageal dysfunction in patients with contact ulcer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92: 228-230.
17. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94: 516-519.
18. Sikorowa L. Histopatologia stanów przedrakowych oraz raka krtani i gardła dolnego. W: *Rak krtani i gardła dolnego*. Janczewski G, Osuch-Wójcikiewicz E (red.). Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 2002.



19. Halum SL, Postma GN, Johnston C i wsp. Patients with isolated laryngopharyngeal reflux are not obese. *Laryngoscope* 2005; 115: 1042-1045.
20. Koufman JA, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice* 1996; 10: 215-216.
21. Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med* 2000; 108: 1128-1129.
22. Shaker R. Protective mechanisms against supraesophageal GERD. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 3-8.
23. Vandenas Y, Belli D, Benhamou P i wsp. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation – recommendations of a working party. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 343-357.
24. Axford SE, Sharp N, Ross PE i wsp. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1099-1108.
25. Johnston N, Bulmer D, Gill GA i wsp. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 481-491.
26. Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1996; 106: 1502-1505.
27. Carlson B. Human embryology and developmental biology. Ed. Mosby, Philadelphia 2004.
28. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717.
29. Scholten T, Pustlauck U, Sander P i wsp. Pilot study of on-demand therapy with pantoprazole 20 mg for long-term treatment in patients with mild gastroesophageal reflux disease. *Clin Drug Investig* 2005; 25: 633-642.
30. Wong KH, Hanson CL, Waring PJ. ENT manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 95: 16-22.
31. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 305-310.
32. Reulbach TR, Belafsky PC, Blalock PD i wsp. Occult laryngeal pathology in a community-based cohort. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 448-450.
33. Ozturk O, Oz F, Karakullukcu B i wsp. Hoarseness and laryngopharyngeal reflux: a cause and effect relationship or coincidence? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 935-939.
34. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J i wsp. Prevalence of extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1515-1520.
35. Richter JE. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 70-80.
36. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL i wsp. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-56.
37. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001; 111: 979-981.
38. Piaskowska M, Kukwa A, Sobczyk G. Rola zakażenia *Helicobacter pylori* i hipersekrekcji kwasu solnego w patogenezie przewlekłego nieżytu gardła i krtani. *Nowa Medycyna* 1997; 4: 39-40.
39. Ormseth EJ, Wong RK. Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2812-2817.
40. Olson NR. Laryngopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 1201-1213.
41. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111: 1742-1745.
42. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-1317.
43. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI i wsp. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002; 16: 564-579.
44. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM i wsp. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope* 2005; 115: 2256-2261.
45. Vavricka SR, Storck CA, Wildi SM i wsp. Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 716-722.
46. Lundell LR, Dent J, Bennett JR i wsp. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 2: 172-180.
47. Vaezi M, Hicks D, Abelson T, Richter J. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 333-344.
48. Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112: 1019-1024.
49. Carroll T, Fedore L, Aldahlawi M. pH Impedance and high-resolution manometry in laryngopharyngeal reflux disease high-dose proton pump inhibitor failures. *Laryngoscope* 2012; 122: 2473-2481.
50. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P i wsp. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408-413.
51. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K i wsp. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54: 449-454.
52. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A i wsp. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006; 130: 386-391.
53. Altman K, Pruffer N, Vaezi M. A review of clinical practice guidelines for reflux disease: toward creating a clinical protocol for the otolaryngologist. *Laryngoscope* 2011; 121: 717-723.
54. Katz P, Gerson L, Vela M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328.
55. de Bortoli N, Nacci A, Savarino E i wsp. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngosco-

- py are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4363-4370.
56. Zerbib F, Stoll D. Management of laryngopharyngeal reflux: an unmet medical need. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 109-112.
  57. Strugala V, McGlashan J, Watson MG, Dettmar PW. Evaluation of a non-invasive pepsin dipstick test for the diagnosis of extraesophageal reflux – results of a pilot study. *Gastroenterology* 2007; 132: 99-100.
  58. Sun G, Muddana S, Slaughter J i wsp. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values. *Laryngoscope* 2009; 119: 1639-1643.
  59. Reichel O, Issing WJ. Should patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux routinely undergo oesophagogastroduodenoscopy? A retrospective analysis. *J Laryngol Otol* 2007; 121: 1165-1169.
  60. Steward DL, Wilson KM, Kelly DH i wsp. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 342-350.
  61. Hamilton J, Boisen R, Yamamoto D i wsp. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 518-522.
  62. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 25-29.
  63. Park W, Hicks DM, Khandwala F. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005; 115: 1230-1238.
  64. Reichel O, Dressel H, Wiederanders K, Issing W. Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139: 414-420.
  65. Hershcovici T, Jha LK, Fass R. Dexlansoprazole MR – a review. *Ann Med* 2011; 43: 366-374.
  66. Amin MR, Postma GN, Johnson P i wsp. Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 374-378.
  67. Koufman JA. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011; 120: 281-287.
  68. Ratnasingam D, Irvine T, Thompson SK, Watson DI. Laparoscopic antireflux surgery in patients with throat symptoms: a word of caution. *World J Surg* 2011; 35: 342-348.
  69. Abou-Ismael A, Vaezi MF. Evaluation of patients with suspected laryngopharyngeal reflux: a practical approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 213-218.

#### Adres do korespondencji:

Krzysztof Zub  
 Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi  
 Uniwersytet Medyczny  
 ul. Borowska 213  
 50-556 Wrocław  
 e-mail: krzysztof.zub@gmail.com