

# Refluks żołądkowo-przełykowy a refluks krtaniowo-gardłowy – znaczenie w laryngologii

## Gastroesophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux – their importance in otorhinolaryngology

ANETA KROGULSKA, KRYSZYNA WĄSOWSKA-KRÓLIKOWSKA

Klinika Alergologii, Gastroenterologii i Żywności Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Choroba refluksowa przełyku (GERD) i refluks krtaniowo-gardłowy (LPR) to dwie, bliźniacze jednostki chorobowe stanowiące plagę obecnych czasów. Miliony ludzi cierpi z powodu następstw tych schorzeń, począwszy od subtelnych dolegliwości, a skończywszy na poważnych chorobach, takich jak: astma, bezdech senny czy rak krtani. LPR jest przewlekłym i nawracającym schorzeniem powstającym w wyniku powtarzających się epizodów ekspozycji tkanek pozaprzełykowych na refluksową treść żołądka. Badania ostatnich lat wykazały, iż zarówno GER, jak i LPR mogą być samodzielnymi, aczkolwiek związanymi ze sobą jednostkami chorobowymi, o odmiennych czynnikach ryzyka, patofizjologii, objawach, kryteriach diagnostycznych i odpowiedzi na leczenie. Niezbędny jest dalszy rozwój badań nad GERD i LPR.

**Słowa kluczowe:** GER, LPR

Gastroesophageal reflux disease (GERD) and laryngopharyngeal reflux (LPR) are two similar diseases, which are currently a plague. Several million of people suffer from implications of these diseases, ranging from subtle complaints to serious diseases, such as asthma, sleep apnea, laryngeal cancer. Laryngopharyngeal reflux is a chronic, relapsing condition that results from repeated extraesophageal exposure to gastric contents. The recent studies have shown that GERD and LPR are two unique but related disease entities, with different risk factors, symptoms, pathophysiology and responses to therapy. Further research on GERD and LPR is necessary.

**Key words:** GERD, LPR

© Otorinolaryngologia 2009, 8(2): 45-52

www.mediton.pl/orl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Aneta Krogulska

Klinika Alergologii, Gastroenterologii i Żywności Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź, tel./fax (042) 65 62 630, e-mail: anetkrog@poczta.onet.pl

### Wstęp

Choroba refluksowa przełyku jest poważnym problemem zdrowotnym, coraz częściej rozpoznawanym, także w populacji dziecięcej. Jest to choroba grożąca licznymi powikłaniami, a z uwagi na zmienność objawów i częste występowanie postaci utajonych (nietypowych), niejednokrotnie trudna do rozpoznania. Za pojęciem choroba refluksowa przełyku (GERD) kryje się zespół objawów i zmian morfologicznych powstających w następstwie patologicznego refluksu żołądkowo-przełykowego. Refluks patologiczny rozpoznajemy wówczas gdy: epizody refluksu są długie, występują często, zarówno w dzień jak i w nocy, ilość epizodów jest większa niż 50 w ciągu doby, a pH przełyku spada poniżej 4 na dłużej niż 1 godzinę w ciągu doby [1]. Z kolei refluks żołądkowo-przełykowy (GER) jest

to wsteczne napływanie treści z żołądka do przełyku. Jeśli pokarm przemieszcza się do przełyku z dwunastnicy nosi nazwę refluksu żołądkowo-dwunastniczo-przełykowego (DGER). Niekiedy treść żołądkowa może przemieszczać się nawet do krtani, nosogardła, jamy ustnej, jamy nosa, zatok przynosowych, czy nawet ucha środkowego – ten rodzaj refluksu określa się mianem refluksu krtaniowo-gardłowego (*laryngopharyngeal reflux* – LPR). Inne synonimy używane zamiennie z LPR, to refluks pozaprzełykowy, „atypowy”, żołądkowo-gardłowy, krtaniowy lub gardłowo-przełykowy.

Choroba refluksowa przełyku (GERD) i refluks krtaniowo-gardłowy (LPR) to dwie, bliźniacze jednostki chorobowe stanowiące plagę obecnych czasów. Miliony ludzi cierpi z powodu następstw tych schorzeń, począwszy od subtelnych dolegliwości

a skończywszy na poważnych chorobach, takich jak: astma, bezdech senny czy rak krtani. Pacjenci z przewlekłą chrypką, uczuciem „kluski” w gardle czy przewlekłym kaszlem często stanowią pewną zagadkę dla lekarza, prowadząc do frustracji zarówno samego pacjenta, jak i lekarza. Badania ostatnich lat wykazały, iż zarówno GER, jak i LPR mogą być samodzielnymi, aczkolwiek związanymi ze sobą jednostkami chorobowymi, o odmiennych czynnikach ryzyka, objawach, patofizjologii, kryteriach diagnostycznych i odpowiedzi na leczenie [2-7].

### Historia

Począwszy od 1960 r., z chwilą wprowadzenia pH-metrii, manometrii i giętkich fiberoskopów, nastąpił intensywny postęp badań nad GERD. Pierwsze kazuistyczne opisy GERD pochodzą z początku XX wieku, a pierwsze dane dotyczące owrzodzeń krtani spowodowanych kwaśną treścią żołądkową z 1968 r. Kolejne badania sugerowały związek między kwaśnym refluksiem a chrypką, „kulą” w gardle, dysfagią, przewlekłym kaszlem, bólem ucha czy kurczem krtani. W 1980 r. Bogdasarian wysunął koncepcję związku między kwaśnym refluksiem a różnymi schorzeniami krtani, takimi jak: zapalenie, zwężenie czy rak krtani [8].

### Epidemiologia

Dane z piśmiennictwa wskazują, że 40% osób dorosłych miewa typowe objawy GERD co najmniej raz w miesiącu, 20% co najmniej raz w tygodniu, a 7-10% codziennie [9]. Częstość występowania zarówno u dzieci, jak i u dorosłych wynosi średnio 8%. U większości noworodków po urodzeniu występuje refluks fizjologiczny, ustępujący u większości niemowląt pod koniec 1 r.ż. [10]. U 5-10% pacjentów z GERD dochodzi do ciężkich powikłań, a 80% ma nawrót objawów w ciągu roku od zakończonego sukcesem leczenia. W odróżnieniu od GERD, którego częstość rozpoznawania wzrosła 3-krotnie począwszy od lat 90. XX wieku, częstość występowania LPR w ogólnej populacji nie jest znana. Niewątpliwie występuje rzadziej aniżeli GER. Ze względu na trudności diagnostyczne, badania epidemiologiczne dotyczące LPR są nieliczne. Wykazano, że 4-10% laryngologicznych pacjentów ma LPR [1]. Częstość występowania refluksu wśród pacjentów ze schorzeniami krtani i zaburzeniami głosu oceniono na 50% [11]. W przeciwieństwie do pacjentów z GERD, pacjenci z izolowanym LPR nie są otyli [5,6]. Niestety, ze względu na brak badań epidemiologicznych, pozostałe czynniki ryzyka wystąpienia LPR nie są znane.

### Patofizjologia

Głównym mechanizmem patogenetycznym jest trwała lub przemijająca niewydolność dolnego zwieracza przełyku, wynikająca najczęściej z jego przemijających relaksacji (*Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations* – TLESRs). Do innych czynników przyczynowych mogących mieć wpływ na rozwój GER należą: przepuklina rozworu przełykowego, zwyczaje żywieniowe, zaburzenia opróżniania żołądkowego i/lub motoryki trzonu przełyku, rzadkie połykanie śliny, zaburzenie wydzielania śliny, patologiczna ekspozycja przełyku na sole kwasów żółciowych, pepsynę oraz azotany zawarte w ślinie. Częstsze występowania GER u niemowląt, aniżeli u dzieci starszych jest uwarunkowane: 5-8-krotnie większą objętością pokarmu/kg masy ciała u niemowląt niż u dorosłych, mniejszą pojemnością przełyku (u niemowląt 5-10 ml, u dorosłych 180 ml), istotnie krótszą wewnątrzbrzuszną częścią przełyku u niemowląt niż u dorosłych.

Uważa się, że przed rozwojem LPR chronią 4 fizjologicznie bariery antyrefluksowe:

- Połączenie żołądkowo-przełykowe
- Funkcja motoryczna przełyku i oczyszczanie przełykowe
- Górny zwieracz przełyku (UES)
- Oporność błony śluzowej gardła i krtani

Funkcja motoryczna przełyku u pacjentów z LPR w porównaniu do GER jest odmienna. Wykazano istotnie dłuższy czas oczyszczania przełykowego u pacjentów z GER (izolowanym bądź skojarzonym z LPR) w porównaniu do pacjentów z izolowanym LPR [3]. Z kolei nie wykazano różnic w czasie oczyszczania przełykowego między pacjentami z LPR a zdrowymi. Zastosowanie manometrii pozwoliło na wykazanie, że w przebiegu LPR funkcja motoryczna przełyku jest prawidłowa [1,3].

Chociaż zakłada się, że dysfunkcja UES może być hipotetycznym czynnikiem ryzyka występowania refluksu, to jej znaczenie w etiologii LPR nie jest określone. Zatem powszechnie uznane czynniki wystąpienia GER, takie jak: zaburzenia motoryki i dysfunkcja LES, odgrywają mniejszą rolę w LPR. U pacjentów z LPR ryzyko wystąpienia refluksu jest większe w pozycji pionowej, podczas gdy u pacjentów z GER w pozycji leżącej [1]. Ponadto czas trwania epizodu refluksu w LPR jest zazwyczaj krótszy niż w GER.

Wykazano, że do uszkodzenia błony śluzowej krtani dochodzi po łącznym kontakcie kwasu solnego i aktywnej pepsyny (pepsyna pozostaje aktywna przy pH>5) [1,12,13]. Błona śluzowa krtani jest znacznie bardziej wrażliwa na ekspozycję kwasu i pepsyny niż błona śluzowa przełyku. Wynika to

z odmiennych mechanizmów obronnych błony śluzowej krtani i gardła. I tak wykazano, że jeden z izoenzymów anhidrazy węglanowej wykazuje zwiększoną ekspresję w błonie śluzowej przełyku po stymulacji kwaśną treścią, podczas gdy w błonie śluzowej krtani jest ona zmniejszona. Ponadto stwierdzono, że zmiany w błonie śluzowej przełyku po ekspozycji na kwas/pepsynę są często odwracalne, podczas gdy błona śluzowa krtani może być łatwo uszkodzona nieodwracalnie [12,13].

### Obraz kliniczny

Do typowych objawów GERD należą:

- zgaga,
- odbijanie,
- nudności,
- wymioty,
- ulewania,
- kwaśny smak w ustach,
- trudności w połykaniu,
- ślinotok,
- ból w nadbrzuszu.

Dolegliwości nasilają się w pozycji leżącej na wznak, przy pochylaniu się i podczas parcia, a zwłaszcza po obfitym lub tłustym posiłku.

Do objawów obserwowanych dodatkowo u niemowląt i dzieci należą:

- rozdrażnienie
- niepokój
- zaburzenia snu
- niechęć do jedzenia
- utrata masy ciała
- hypoproteinemia
- niedokrwistość

Z kolei do objawów nietypowych zaliczane są:

- chrypka, szczególnie poranna
- dysfonia
- dysfagia gardłowo-przełykowa
- suchość w gardle
- „globus”
- ściskanie w gardle
- nadmierne pragnienie, ślinienie i odkrztuszanie
- ból szyi
- ból ucha
- ból gardła
- nieprzyjemny zapach z ust
- zapalenie zatok
- zapalenia krtani
- dławienie
- zatykanie
- nawracające zapalenia oskrzeli i płuc
- niedokrwistość
- suchy kaszel, świszczący oddech, duszność
- krwioplucie

- ból w klatce piersiowej – najczęstsza (50%) przyczyna niesercowego bólu zamostkowego.

Objawy nietypowe mogą występować bez objawów typowych. Wg klasyfikacji montrealskiej [14] wśród objawów i powikłań GERD obecnie wyróżnia się:

1. zespoły przełykowe
  - typowy zespół refluksowy (zgaga),
  - zespół bólu w klatce piersiowej,
2. zespoły z uszkodzeniem przełyku
  - zapalenie przełyku,
  - zwężenie przełyku,
  - przełyk Barretta,
  - gruczolakorak,
3. zespoły pozaprzełykowe
  - o ustalonym związku: kaszel, zapalenie krtani, astma oskrzelowa, ubytki zębowe,
  - o możliwym powiązaniu: zapalenie zatok, zapalenie gardła, zwłóknienie płuc, zapalenie ucha środkowego.

Dolegliwości zgłaszane przez pacjentów z GER w porównaniu do pacjentów z LPR są odmienne. I tak 100% pacjentów z LPR zgłasza chrypkę, podczas gdy tylko 6% skarży się na zgagę. Z kolei 89% pacjentów z GER zgłasza zgagę, natomiast żaden z nich nie ma objawów chrypki [7].

Oprócz chrypki pacjenci z LPR skarżą się zazwyczaj na uczucie „kuli” w gardle, ciągłe odkrztuszanie, ściekanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, trudność w połykaniu, przewlekły kaszel, epizody dławienia się, kurczu krtani i rzadko zgagę. Objawy te znalazły zastosowanie do obliczania tzw. indeksu objawów refluksowych (*reflux symptom index* – RSI), który jest cennym narzędziem w ocenie klinicznej pacjentów z LPR (tab. I) [15]. Jeśli w oparciu o dane z wywiadu uzyskamy „score” >5 to obecność LPR jest wysoce prawdopodobna. Zazwyczaj objawy trwają długo i narastają stopniowo. Niekiedy w wyniku wystąpienia czynników dodatkowych, takich jak: infekcja górnych dróg oddechowych bądź nadużycie głosu, pojawia się bezgłos, który ustępuje po woli, uświadamiając pacjentowi dolegliwości, które wcześniej były nieme. W takich sytuacjach zaleca się dokładną ocenę zakresu uszkodzenia, łącznie z zastosowaniem krtaniowej elektromiografii, by ocenić czy występuje uszkodzenie błony śluzowej fałdów głosowych lub ich porażenie. Pacjenci z LPR, u których mimo stosowanego leczenia nie dochodzi do poprawy klinicznej, mają często współistniejące inne schorzenie krtani, jak np. porażenie fałdów głosowych.

Do najczęstszych zmian stwierdzanych w trakcie przeprowadzanej laryngoskopii u pacjentów z LPR należą przewlekłe zmiany zapalne, a wśród nich „*pseudosulcus vocalis*” [16-18]. Do kolejnych

Tabela I. Indeks objawów u pacjentów z refluksem krtaniowo-gardłowym (LPR)

Objawy w ciągu ostatniego miesiąca?	0 = brak problemu	1	2	3	4	5 = poważny problem
1. Chrypka lub inny problem z głosem	0	1	2	3	4	5
2. Drapanie w gardle, chrząkanie	0	1	2	3	4	5
3. Nadmiar i sptywanie wydzieliny w gardle	0	1	2	3	4	5
4. Trudności z połykaniem pokarmów, płynów lub tabletek	0	1	2	3	4	5
5. Kaszel po jedzeniu lub po leżeniu	0	1	2	3	4	5
6. Zaburzenia oddychania lub epizody duszności	0	1	2	3	4	5
7. Męczący, uciążliwy kaszel	0	1	2	3	4	5
8. Uczucie przeszkody („szpilki”, „kuli”) w gardle	0	1	2	3	4	5
9. Pieczenie za mostkiem, ból w klatce piersiowej, niestrawność, cofanie się pokarmu	0	1	2	3	4	5
Razem						

zasadniczych zmian stwierdzanych w laryngoskopii u pacjentów z LPR należy zwężenie szpary głośni oraz przekrwienie błony śluzowej krtani. Zmiany w krtani w przebiegu LPR mogą prowadzić do rozwoju różnych patologii, takich jak: owrzodzenia, ziarninaki, podgłośniowe zwężenie i prawdopodobnie rak krtani. Analogicznie do RSI powstał RFS (Reflux Finding Score), uwzględniający wszystkie możliwe zmiany oceniane w trakcie laryngoskopii, do jakich dochodzi w krtani u pacjentów z LPR (tab. II) [16]. Jeśli w trakcie badania uzyskamy wynik powyżej 11 punktów, to obecność LPR jest wysoce prawdopodobna. Chociaż RSI i RFS nie zastępują pH-metrii, która pozostaje podstawowym narzędziem diagnostycznym, to wskaźniki te pomagają zarówno w rozpoznawaniu LPR, jaki i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie.

### Diagnostyka

Do podstawowych metod stosowanych w diagnostyce GERD należą:

1. kliniczna ocena objawów – czułość 30-76%, swoistość 55%;
2. próbne leczenie farmakologiczne: test omeprazolowy (czułość 78%, swoistość 54%);
3. endoskopia: zapalenie przełyku – objaw specyficzny dla GERD; jednakże u 50-60% chorych nie stwierdza się cech zapalenia błony śluzowej;
4. 24-godzinna pH-metria;
5. impedancja śródprzełykowa.

Największa różnica w diagnozowaniu LPR i GERD dotyczy ezofagoskopii z biopsją. Zapalenie błony śluzowej przełyku jest warunkiem *sine qua non* dla GERD, podczas gdy występuje on tylko

Tabela II. Indeks zmian refluksowych w laryngoskopii (Reflux Finding Score – RFS)

Objaw	Score
Obrzęk podgłośniowy	2 = obecny 0 = nieobecny
Obliteracja przedsionka krtani	2 = częściowa 4 = całkowita
Rumień/przekrwienie	2 = arytenoids tylko 4 = rozlany
Obrzęk strun głosowych	1 = łagodny 2 = umiarkowany 3 = ciężki 4 = polip
Rozlany obrzęk krtani	1 = łagodny 2 = umiarkowany 3 = ciężki 4 = zwężający
Przerost tylnego spoidła	1 = łagodny 2 = umiarkowany 3 = ciężki 4 = zwężający
Ziarniniak/granulacja	2 = obecna 0 = nieobecna
Pogrubienie błony śluzowej krtani	2 = obecne 0 = nieobecne
Razem	

u 12% pacjentów z LPR [4]. W praktyce większość pacjentów z GERD nie wymaga diagnostyki z zastosowaniem pH-metrii czy endoskopii; zazwyczaj wystarcza poprawa kliniczna po zastosowanym leczeniu (test omeprazolowy). Z kolei u pacjentów z LPR, u których objawy kliniczne wynikające z zapalenia przełyku występują rzadko, zalecana jest zarówno pH-metria, jak i ocena empiryczna stosowanego leczenia, jako wstępne kroki diagnostyczne. Wskazaniem do wykonania endoskopii u pacjentów z LPR jest: obecność objawów zarówno LPR, jak i GERD; występowanie innych czynników ryzyka patologii przełykowej, np.: przełyk Barretta, stosowanie przewlekłej terapii antyrefluksowej, występowanie objawów z układu oddechowego np.: przewlekły kaszel. Reavis podkreśla konieczność wykonywania endoskopii u pacjentów z LPR i przewlekłym kaszlem, bowiem wykazał, że u pacjentów z objawami LPR częściej współistnieje dysplazja przełykowa i rak, niż u pacjentów z klasycznymi objawami GERD [19].

Najważniejszą metodą, jaka ostatnio znalazła zastosowanie w diagnozowaniu refluksu żołądkowo-przełykowego jest impedancja. Pozwala ona na stwierdzenie zarówno refluksu kwaśnego, jak i niekwaśnego. Impedancja ma szczególne znaczenie u symptomatycznych pacjentów z niekwaśnymi epizodami refluksu i ujemnym wynikiem pH-metrii lub u pacjentów z LPR opornych na terapię antyrefluksową. Ponadto wydaje się, iż może mieć ona

istotne znaczenie u chorych z przewlekłym kaszlem czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP). Jednakże z powodu krótkiego okresu od wprowadzenia impedancji do diagnostyki, brak jest badań oceniających jej znaczenie dla pacjentów z LPR [20]. Zatem badaniem o największej swoistości i czułości, które nadal zachowuje pozycję „złotego standardu” w diagnozowaniu pacjentów z LPR pozostaje pH-metria wykonywana z użyciem sond dwukanałowych.

Opierając się na 24-godzinnej pH-metrii, GER rozpoznajemy kiedy liczba epizodów refluksowych przekracza 45 lub wskaźnik refluksowy  $\geq 4,3\%$  (tab. III). Badanie pH-metryczne pacjentów z LPR z zastosowaniem sondy dwukanałowej wymaga odpowiedniego umiejscowienia sondy: sonda dystalna powinna być umieszczona 5 cm powyżej LES (*lower esophageal sphincter*), a sonda proksymalna tuż nad UES (*upper esophageal sphincter*) [21,22]. Kryteria pH-metryczne rozpoznawania LPR są kontrowersyjne. Ostatnia metaanaliza przeprowadzona przez Merati wykazała, że zarówno liczba kwaśnych epizodów w gardle, jak i czas ekspozycji na kwaśną treść pokarmową były znacząco niższe u osób zdrowych, w porównaniu do pacjentów z LPR [23]. Wykazano, że zdrowe asymptotyczne osoby mogą być poddane sporadycznej ekspozycji na kwaśną treść pokarmową, jednakże nie wiadomo, kiedy epizody te spełnią kryteria klinicznie znaczącego LPR. Zazwyczaj LPR definiuje się jako co najmniej 1 epizod refluksu gardłowego ( $\text{pH} < 4$ ) w ciągu doby. Ta definicja zakłada, że w grupie pacjentów z LPR mogą znaleźć się osoby zdrowe. By rozpoznać epizod refluksu gardłowego należy stwierdzić charakteryzujące go cechy, a mianowicie epizod taki jest: nagły, następuje ostry spadek wartości pH poprzedzony kwaśną ekspozycją przełyku i nie jest związany z przełykaniem. Ponadto wykazano, że uszkodzenie błony śluzowej krtani indukowane przez pepsynę występuje przy pH do 5, stąd  $\text{pH} < 5$  może bardziej adekwatnie definiować refluks pozaprzełykowy, niż przyjęty standard  $\text{pH} < 4$ .

Warto podkreślić, że część pacjentów spełnia pH-metryczne kryteria rozpoznania zarówno GER,

Tabela III. pH-metryczne kryteria rozpoznawania GER

całkowity czas	4,2% sonda dystalna 1% sonda proksymalna
pozycja stojąca	6,3% sonda dystalna 1,3% sonda proksymalna
pozycja leżąca	1,2% sonda dystalna 0,2% sonda proksymalna
liczba epizodów refluksowych	45
sonda proksymalna	każdy epizod refluksowy
% czasu kiedy $\text{pH} < 4$	

jak i LPR, a część izolowany GER lub LPR. Podsumowując należy stwierdzić, że zarówno badanie kliniczne, jak i pH-metria są metodami wzajemnie uzupełniającymi się i razem stanowią istotne narzędzie w diagnozowaniu GER i LPR.

### Powikłania

Do znanych powikłań GERD należą: zwężenie przełyku, owrzodzenie, krwawienie z owrzodzenia, perforacja owrzodzenia, przełyk Barretta, próchnica zębów, zapalenie i owrzodzenia kącików warg. Z kolei w przebiegu LPR może dojść do powstania następujących powikłań [1,11,24]: kurcz krtani, paradoksalny ruch fałdów głosowych, ziarniniaki, zwężenie, polipowata degeneracja, rak krtani.

Kurcz krtani jest rzadką dolegliwością, ale pacjenci, którzy choć raz go doświadczyli, pamiętają jego przebieg w szczegółach. Zazwyczaj zdarza się nagle, również w nocy, może wystąpić w trakcie wysiłku fizycznego. Kurcz krtani, indukowany LPR, może być związany z paradoksalnym ruchem fałdów głosowych, a nawet z zespołem nagłej śmierci niemowląt (SIDS) [25]. Obecność LPR wykazano u 92% pacjentów ze zwężeniem krtani [1]. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka krtani należy tytoń i alkohol. LPR stanowi istotny czynnik ryzyka, szczególnie u pacjentów niepalących [1,26]. Wykazano, że większość pacjentów z rakiem krtani pali papierosy i ma współistniejący LPR.

### Leczenie

Do podstawowych metod leczenia GERD należą:

1. edukacja pacjentów i ich rodziców
2. leczenie nefarmakologiczne obejmujące:
  - zalecenia żywieniowe polegające na: stosowaniu zagęszczonych mieszanek mlecznych (AR) lub zagęszczaniu pokarmów, zmniejszeniu objętości posiłków, zmniejszeniu zawartości tłuszczu w diecie, unikaniu potraw ostrych, wzdymających, napojów gazowanych, stosowaniu mieszanek mlekozastępczych w przebiegu alergii na białka mleka krowiego, spożywaniu posiłków najpóźniej 2-3 godz. przed snem, pamiętając o tym, że anatomiczna bariera antyrefluksowa działa znacznie lepiej podczas snu na lewym boku;
  - unikanie, alkoholu, nikotyny;
  - uniesienie wezwłowa łóżka;
  - unikanie leków mogących zmniejszać ciśnienie w obrębie dolnego zwieracza przełyku: metylokasantyn, azotanów, blokerów kanału wapniowego, B2-mimetyków;
3. leczenie farmakologiczne
  - inhibitory pompy protonowej – IPP

W fazie ostrej wskazana jest terapia ciągła przez 4-8 tygodni. Dawka standardowa to 1-2 mg/kg

omeprazolu 1-2 x dz 15 min przed posiłkiem. Dawki standardowe zaleca się przy zmianach zapalnych w przełyku stopnia A lub B wg LA (skala Los Angeles) lub przy NERD (*non erosive reflux disease* – nienadżerkowa choroba refluksowa przełyku). Podwojenie dawki rannej lub podwojenie dawki rannej oraz dodatkowo dawka wieczorna wskazane są przy zmianach zapalnych w przełyku stopnia C lub D wg LA.

W fazie podtrzymującej leki stosujemy metodę terapii ciągłej (zmiany zapalne w przełyku C lub D wg LA), bądź terapii przerywanej lub terapii „na żądanie” (zmiany zapalne w przełyku A lub B wg LA lub NERD). Wykazano, że 70% pacjentów z GERD nie ma zmian w badaniu endoskopowym (NERD), a 80% ma zmiany A lub B wg LA. Do objawów niepożądanych leczenia IPP należą: bóle głowy, biegunka, zaparcia, nudności, rumień skóry, kontaminacja bakteryjna żołądka i jelit, hipergastrynemia, wzrost aktywności aminotransferaz, ostre zapalenie wątroby, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek. Uważa się jednak, że stosowanie IPP w przewlekłej terapii jest bezpieczne nawet w dawkach ponadstandardowych, zarówno u dzieci jak i dorosłych, lecz stosowanie tych leków musi opierać się na właściwych wskazaniach, a pacjenci powinni podlegać wnikliwej obserwacji lekarskiej, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia.

– Cisaprid (gasprid, coordinax)

W trakcie leczenia może dojść do wydłużenia fazy repolaryzacji w sercu (QTc) – co stwarza niebezpieczeństwo zaburzeń rytmu serca, przez blokowanie mechanizmu cytochromu P450 (podczas równoczesnego stosowania leków, które metabolizują się przez ten cytochrom – np. makrolidy, niektóre leki przeciwhistaminowe, przeciwdrgawkowe). Konieczna kontrola EKG, K, Mg.

– H2 blokery (ranitydyna, famotydyna)

Istotną cechą różnicującą pacjentów z LPR od pacjentów z GERD jest odpowiedź na leczenie antyrefluksowe. Pacjenci z GERD zazwyczaj dobrze reagują na leczenie IPP w dawce stosowanej raz dziennie, a objawy szybko ustępują w ciągu 2 tygodni. Ze względu na znacznie większą podatność błony śluzowej krtani na treść refluksową, konieczne jest stosowanie IPP w 2 dawkach [28,29]. Dodatkowo leczenie pacjentów z GERD powoduje bardzo szybkie ustępowanie objawów klinicznych, podczas gdy pacjenci z LPR wymagają długiego, często wielomiesięcznego leczenia [1,30].

Do niedawna za optymalną terapię uważano stosowanie H2 blokerów. Leki te jednakże blokują tylko jedną z dróg wytwarzania kwasu w żołądku.

W latach 80. XX wieku wprowadzono nowe leki – inhibitory pompy protonowej (IPP), hamujące ostatnie ogniwo produkcji kwasu solnego. IPP zastosowane raz dziennie rano działają przez 14 godzin, a wieczorem około 10 godzin [31]. Stąd u pacjentów z LPR zaleca się stosowanie IPP 2 x dziennie: 30-45 min przed śniadaniem i 30-45 min przed kolacją [28,29]. Taki sposób leczenia zapewnia ochronę przed dalszym uszkodzającym działaniem kwaśnej treści, pozwala na gojenie się zmian w błonie śluzowej oraz przynosi poprawę kliniczną. Przed rozpoczęciem leczenia wskazana jest kategoryzacja pacjentów pod kątem stopnia ciężkości refluksu, wyróżniając LPR stopnia: niewielkiego (*minor*), dużego (*major*) i zagrażającego życiu [32]. Pacjenci z *minor* LPR charakteryzują się występowaniem dolegliwości nieutrudniających im życia socjalnego. Chorzy z *major* LPR mają dolegliwości zaburzające ich styl życia, a z kolei pacjenci z LPR zagrażającym życiu prezentują objawy obturacji dróg oddechowych, ciężkie choroby układu oddechowego czy nowotwory.

**Pacjenci z *minor* LPR:**

Modyfikacja diety i stylu życia oraz 2 x dziennie blokery H2 mogą być wystarczającą formą leczenia. Jeśli leczenie to nie przynosi poprawy wskazane jest stosowanie IPP 2 x dziennie. Leczenie powinno trwać 6 miesięcy. Jeśli pacjent staje się asymptotyczny (RSI<10) i stan zapalny krtani uległ zmniejszeniu (RFS<5), leczenie można stopniowo odstawiać, zastępując IPP H2 blokerami do zupełnego odstawienia leczenia. Ze względu na przewlekły charakter LPR należy poinformować pacjentów o możliwości występowania nawrotów i konieczności przewlekłego leczenia.

**Pacjenci z *major* LPR:**

Leczenie rozpoczyna się od IPP w 2 dawkach. Jeśli po 2 miesiącach leczenia brak jest poprawy klinicznej możliwe jest podwojenie dawki IPP bądź dodanie wieczorem dawki H2 blokerów. Wykazano, że efekty leczenia 2 dawkami IPP i 2 dawkami IPP z dodatkiem H2 blokerów są porównywalne [28]. Podobnie jak w przypadku pacjentów z *minor* LPR, po 6 miesiącach leczenia można leki stopniowo odstawiać. W przypadku braku poprawy po 6 miesiącach leczenia, można zastosować inne postaci IPP. Jeśli w dalszym ciągu brak poprawy następnym krokiem w leczeniu jest fundoplikacja.

**Pacjenci z LPR zagrażającym życiu:**

W zależności od wyniku badania pH-metrycznego leczenie rozpoczyna się od IPP 3-4 x dziennie. U młodszych pacjentów optymalną formą leczenia

może być fundoplikacja. U starszych pacjentów decyzja o zastosowaniu leczenia farmakologicznego czy operacyjnego opiera się na ocenie stopnia ciężkości objawów klinicznych, nasilenia objawów LPR, odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, występowaniu schorzeń współistniejących i preferencjach pacjenta.

Pacjenci z LPR wymagają wielu miesięcy leczenia. By ustąpiły objawy kliniczne często wystarcza już 2 miesięczny okres leczenia, ale zmiany w krtani utrzymują się znacznie dłużej, stąd optymalnym okresem terapii jest 6 miesięcy. Wykazano, że u 50% pacjentów dochodzi do poprawy klinicznej

po 2 miesiącach leczenia, dalsze 22% poprawia się w ciągu 2-4 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Po fundoplikacji poprawę kliniczną i poprawę zmian w krtani stwierdza się po 4–14 miesiącach po operacji [30].

Zarówno GER, jak i LPR mogą manifestować się łagodnymi zaburzeniami, niekiedy jednak powodują ciężkie zaburzenia, mogące istotnie obniżać jakość życia. Ze względu na możliwość występowania objawów zagrażających życiu, dokładne poznanie ich etiologii i metod skutecznego leczenia stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny. Niezbędny jest dalszy rozwój badań nad GER i LPR.

## Piśmiennictwo

1. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranet S, Cezard JP, Cucchiara S i wsp. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation – recommendations of a working party. *Eur J Pediatr* 1997; 156(5): 343-57.
2. 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.
3. 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.
4. Koufman JA, Belafsky PC, Bach KK, Daniel E, Postma GN. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002; 112: 1606-1609.
5. Halum SL, Postma GN, Johnston C, Belafsky PC, Koufman JA. Patients with isolated laryngopharyngeal reflux are not obese. *Laryngoscope* 2005; 115: 1042-1045.
6. 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.
7. Ossakaow SJ, Elta G, Colturi T, Bogdasarian R, Nostrant TT. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 387-392.
8. Bogdasarian RS, Olson NR. Posterior glottic laryngeal stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 765-772.
9. Scholten T, Pustlauk U, Sander P, Bohuschke M, Gatz G. Pilot study of on-demand therapy with pantoprazole 20mg for long-term treatment in patients with mild gastroesophageal reflux disease. *Clin Drug Investig* 2005; 25: 633-42.
10. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. One-year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Pediatrics* 1998; 102: E67.
11. 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.
12. Axford SE, Sharp N, Ross PE, Ross PE, Panetti M, Pearson JP, Koufman JA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1099-1108.
13. Johnston N, Bulmer D, Gill GA, Panetti M, Ross PE, Pearson JP i wsp. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 481-491.
14. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R i wsp. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
15. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16: 274-277.
16. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux findings score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-1317.
17. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111: 1742-1745.
18. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126: 649-652.
19. Reavis KM, Morris CD, Gopal DV, Hunter G, Jobe BA. Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. *Ann Surg* 2004; 239: 849-856.
20. Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, Hofmann C, Shaker R. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1020-1022.
21. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 10-14.
22. Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan W, Li Q, Hofmann C. Esophagopharyngeal distribution of refluxed acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1575-1582.
23. Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(3): 177-182.

24. 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.
25. Wetmore RF. Effects of acid on the larynx of the maturing rabbit and their possible significance to the sudden infant death syndrome. *Laryngoscope* 1993; 103: 1242-1254.
26. Koufman JA, Burke AJ. Etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1997; 30: 1-19.
27. Oelschlager BK, Eubanks TR, Maronian N, Hillen A, Oleynikov D, Pope CE i wsp. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(2): 189-194.
28. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005; 115: 1230-1238.
29. 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.
30. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001; 111: 979-981.
31. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 763-767.
32. Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *ENT J* 2002; 81: 24-26.