

Sigurnost i učinkovitost blokatora protonske crpke u liječenju laringofaringealnoga refluksa

The safety and efficacy of proton pump inhibitors in laryngopharyngeal reflux treatment

Marija Odak, Željka Roje, Mirnes Selimović, Goran Račić *

Sažetak

Cilj istraživanja: Ispitati sigurnost i učinkovitost blokatora protonske crpke u liječenju laringofaringealnoga refluksa.

Materijali i metode: Istraživanje je provedeno od listopada 2009. do svibnja 2011. godine u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, Kliničkoga bolničkog centra Split, Hrvatska. Ispitanici su bili bolesnici s jednim ili više simptoma laringofaringealnoga refluksa: promuklost, kašalj, osjećaj knedle u grlu, kronično čišćenje i peckanje grla i hrkanje. Ispitanicima je napravljen neizravni-laringoskopski pregled, te 24-satna pH-metrija prije i nakon tromjesečne terapije blokatorima protonske crpke.

Hipoteza: Liječenje laringofaringealnoga refluksa blokatorima protonske crpke (Pantoprazol) u trajanju od tri mjeseca učinkovito smanjuje subjektivne i objektivne parametre bolesti bez nuspojava.

Rezultati: Nakon provedene terapije pantoprazolom, bodovni pokazatelj refluksne bolesti grkljana je statistički značajno niži (12 vs. 10) ($p < 0,05$). Prosječna pH vrijednost na razini gornjeg ezofagealnog sfinktera je statistički značajno viša nakon terapije (5,41 vs. 6,14) ($p < 0,05$), kao i pH vrijednost za vrijeme spavanja (5,12 vs. 5,76) ($p < 0,05$) i budnosti (5,75 vs. 6,12) ($p < 0,05$). Od subjektivnih simptoma najznačajniji su potpuni nestanak kašlja (19 vs. 0) ($p < 0,05$) i smanjenje kroničnoga čišćenja grla (7 vs. 3) ($p < 0,05$). Od objektivnih kliničkih nalaza, jedino je hipertrofija stražnje komisure nakon terapije IPP-e pokazala statistički značajno smanjenje izraženosti nalaza (10 vs. 2) ($p < 0,05$).

Zaključak: Blokatori protonske crpke primijenjeni dvaput dnevno u dozi od 20 mg i u trajanju od tri mjeseca, sigurni su i učinkoviti u liječenju laringofaringealnoga refluksa. Uspjeh liječenja potvrđen je nestankom i smanjenjem pojedinačnih simptoma, poboljšanjem neizravnog-laringoskopskog nalaza, te smanjenjem kiselosti na razini gornjeg ezofagealnog sfinktera u budnosti i spavanju..

Ključne riječi: Laringofaringealni refluks, blokatori protonske crpke, pH-metrija

Summary

Objective: To examine the safety and efficacy of proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux.

Materials and methods: The research was conducted from October 2009 to May 2011 at the Clinic of Ear, Nose and Throat Diseases with Head and Neck Surgery, Split Clinical Hospital, Split, Croatia. The examinees were patients with one or more symptoms of laryngopharyngeal reflux: hoarseness, coughing, feeling throat lumps, chronic cleaning and burning throat and snoring. Indirect laryngo-scopes examination and 24-hour pH-metry before and after three months proton pump inhibitors therapy was performed on examinees.

Hypothesis: Treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors (Pantoprazole) for a period of three months effectively reduces the subjective and objective parameters of disease without side effects.

Results: After completing pantoprazole therapy, the reflux finding score was statistically significantly lower (12 vs. 10) ($p < 0,05$). The average pH value of the upper oesophageal sphincter was statistically

* Opća bolnica Šibenik (Marija Odak, dr. med.); KBC Split, Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Katedra za otorinolaringologiju (Doc. dr. sc. Željka Roje, dr. med.; Prof. dr. sc. Goran Račić, dr. med.); Dom zdravlja Šibenik – Dežurstvo Primošten (Mirnes Selimović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Doc. dr. sc. Željka Roje, dr. med., KBC Split, Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, Spinčićeva 1, 21000 Split

Primljeno / Received 2012-03-01; Ispravljeno / Revised 2012-06-11; Prihvaćeno / Accepted 2012-11-30.

significantly higher after therapy (5.41 vs. 6.14) ($p < 0.05$) and pH during sleep (5.12 vs. 5.76) ($p < 0.05$) and vigilance (5.75 vs. 6.12) ($p < 0.05$). The most important of subjective symptoms are the complete disappearance of cough (19 vs. 0) ($p < 0.05$) and reduction of chronic throat clearing (7 vs. 3) ($p < 0.05$). Among the objective clinical findings, only the posterior commissure hypertrophy following PPI treatment showed statistically significant reduction in the severity of the findings (10 vs. 2) ($p < 0.05$).

Conclusion: Proton pump inhibitors applied twice daily at a dose of 20 mg in a period of three months are safe and effective in the treatment of laryngopharyngeal reflux. Treatment success was confirmed by the disappearance and reduction of individual symptoms, improving indirectly laryngoscopic finding and reducing the acidity level of the upper oesophageal sphincter in vigilance and sleeping.

Key words: laringopharyngeal reflux, proton pump inhibitors, 24-hour pH-monitoring

Med Jad 2013;43(1-2):61-67

Uvod

Laringofaringealni refluks (engl., laryngopharyngeal reflux – LPR) predstavlja povrat gastričnoga sadržaja iz želuca kroz jednjak u laringofarinks. Dio je šireg sindroma ekstrazofagelanoga refluksa (engl., extra-oesophageal reflux – EER) koji uključuje prisutnost želučanog sadržaja, ne samo u laringofarinksu, već i u drugim dijelovima dišnoga sustava: paranazalnim šupljinama, srednjem uhu i donjim dišnim putovima.^{1,2}

Kao klinički entitet, prepoznat je prije oko 30 godina u pacijenata s hijatalnom hernijom. Danas je važan dio kliničkog promišljanja otorinolaringologa u svakodnevnoj praksi.³ Iako je u posljednjih 10 godina provedeno na desetke istraživanja patofizioloških i molekularnih mehanizama nastanka oštećenja sluznice respiracijskoga trakta acidnim ili neacidnim refluksatom, nema konsenzusa o stvarnoj ulozi LPR-a u bolestima dišnih putova.⁴

Najčešći simptom LPR-a je promuklost koja je prisutna u 92-100% bolesnika. Konično čišćenje grla prisutno je u 50% bolesnika s LPR-om, *globus pharyngeus* u 47% i disfagija u 27% bolesnika. LPR se može manifestirati kao: kronični faringitis, suho ždrijelo, pečenje u ustima, karijes, kronični kašalj, pogoršanje simptoma astme, sindrom iznenadne smrti dojenčeta, kronični sinusitis, upale srednjega uha, te kao poremećaji disanja tijekom spavanja, što uključuje opstrukcijsku apneju i hrkanje.⁵

S obzirom na težinu simptoma i utjecaj na kvalitetu života oboljelih, LPR se dijeli na tri stupnja: blagi, teški i životno ugrožavajući. Bolesnici s blagim LPR-om imaju simptome koji im smetaju, ali ne narušavaju njihove svakodnevne aktivnosti na poslu i u privatnom životu. Teški LPR imaju oni bolesnici kojima simptomi znatno narušavaju kvalitetu života remeteći ih u svakodnevnim profesionalnim i privatnim aktivnostima. Životno ugrožavajući LPR je u bolesnika u kojih postoji opstrukcija dišnih putova zbog glotične ili subglotične stenoze, laringospazma, astme, displazije ili karcinoma.⁶

Tipične morfološke promjene uzrokovane refluksom nalaze se u grkljanu i opisuju se nakon neizravne

laringoskopije i/ili endoskopskog pregleda. Osam je specifičnih promjena koje se nalaze u grkljanu, a mogu se pojaviti kao posljedica refluksa. Kvantificirane su kao bodovni pokazatelj refluksne bolesti grkljana (engl., reflux finding score – RFS). To su pseudosulkus vokalis, ventrikularna obliteracija, eritem/hiperemija, edem glasnica, difuzni laringealni edem, hipertrofija stražnje komisure, granulom/granulacije i gusti endolaringealni mukus (Tablica 1). Svaki od ovih nalaza kvantificira se prema napucima u Tablici 1, a zbroj „bodova“ > 11 govori za sigurnu dijagnozu LPR-a.^{7,8}

LPR se dijagnosticira na temelju anamneze, kliničkih simptoma i laringealnih nalaza. Definitivna dijagnoza postavlja se pomoću objektivnih mjerena kiselosti na strateški važnim mjestima unutar jednjaka – područje gornjeg i donjeg ezofagealnog sfinktera. To se postiže 24-satnom pH-metrijom koja je zlatni standard u dijagnostici LPR-a. Izvodi se postavljanjem dvokanalne pH-metrijske sonde kroz nos u jednjak, što osigurava prikupljanje podataka o pH vrijednostima iznad donjeg i ispod gornjega ezofagealnoga sfinktera.^{6,7,9}

Terapija LPR-a ovisi o ozbiljnosti simptoma. Blagi oblici LPR-a mogu se liječiti samo promjenama životnoga stila i navika. Uz dijetetske mjere, uvode se i blokatori H₂ receptora.¹⁰

U težih oblika LPR-a potrebno je provoditi dugotrajnu antirefluksnu terapiju. Cilj je antirefluksne terapije dvojak: 1. prekinuti upalni proces sluznice ždrijela i grkljana, inhibirajući lučenje želučane kiseline i 2. obnoviti normalnu antirefluksnu obranu, ako je to moguće.¹⁰

Lijek izbora u terapiji LPR-a je blokator protonске crpke (engl., inhibitor of proton pump – IPP). Taj lijek izravno djeluje na H⁺-K⁺ATPazu koja je ključni enzim u završnoj fazi mehanizma stvaranja kiseline. Lijek djeluje smanjujući izloženost tkiva kiselinu i reducira aktivnost pepsina koji zahtjeva određeni aciditet za svoju aktivaciju. Nadalje, postoji istraživanja koja upućuju na to da IPP pojačava i tonus sfinktera, što dodatno pridonosi smanjenju refluksa.¹¹

Tablica 1. Sustav bodovanja kliničnih znakova refluksa u grkljanu⁷Table 1 Scoring system of clinical signs of reflux in the larynx⁷

Subglotični edem <i>Subglottal edema</i>	2 – da /yes; 0 – ne/no
Ventrikularna obliteracija <i>Ventricular obliteration</i>	2 – parcijalna/ <i>partial</i> ; 4 – kompletna/ <i>complete</i>
Eritem/hiperemija <i>Erythema/hyperremesis</i>	2 – samo aritenoidi; 4 – difuzna 2 – <i>only arytenoids</i> ; 4 – <i>diffused</i>
Edem glasnica <i>Vocal chord edema</i>	1 – blagi; 2 – umjereni; 3 – ozbiljni; 4 – polipoidni 1 – <i>mild</i> ; 2 – <i>moderate</i> ; 3 – <i>severe</i> ; 4 – <i>polypoid</i>
Difuzni laringealni edem <i>Diffusive laryngeal edema</i>	1 – blagi; 2 – umjereni; 3 – ozbiljni; 4 – opstruktivni 1 – <i>mild</i> ; 2 – <i>moderate</i> ; 3 – <i>severe</i> ; 4 – <i>obstructive</i>
Hipertrofija stražnje komisure <i>Hypertrophy of the lateral commissure</i>	1 – blaga; 2 – umjereni; 3 – ozbiljna; 4 – opstruktivna 1 – <i>mild</i> ; 2 – <i>moderate</i> ; 3 – <i>severe</i> ; 4 – <i>obstructive</i>
Granulomi/granulacije <i>Granulomas/granulation</i>	2 – da /yes; 0 – ne /no
Gusta laringealna sluz <i>Dense laryngeal mucus</i>	2 – da /yes; 0 – ne/no

Jednodnevno davanje IPP, čiji je najdulji poluvijek u plazmi 15 sati, nije dostatno zbog moguće pojave refluksa bilo kada tijekom 24 sata (češće danju, rjeđe noću). Stoga je potrebno davati terapiju koja djeluje 24 sata, tj. dvaput dnevno.¹²

Za razliku od simptoma GERB-a, simptomi LPR-a liječe se mjesecima.^{6,13}

Uvažavajući gore navedeno, prema smjernicama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, preporučena je inicijalna terapija blokatorima protonske crpke 2 x 20 mg ili u životno ugrožavajućih oblika LPR-a 3 – 4 x 20 mg u trajanju od najmanje šest mjeseci. Kad nastane poboljšanje, terapija se postupno smanjuje, a potom se potpuno prekida.^{1,14}

Kod životno ugrožavajućih oblika LPR-a, osim konzervativne terapije, može se provoditi i kirurško liječenje fundoplilikacijom koja se može izvesti laparoskopskim ili klasičnim pristupom. Rezultati liječenja kirurškom terapijom su ohrabrujući: u operiranih pacijenata simptomi su značajno manje izraženi već unutar mjesec dana od operacije i kao takvi se zadržavaju najmanje tri godine. Rezultati kirurške terapije posebno su dobri u pacijenata s astmom.¹⁵

Materijal i metode

Istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, Kliničkog bolničkog centra Split.

Ispitanici su bolesnici koji su se javili u Kliniku za bolesti uha, grla i nosa u vremenskom razdoblju od listopada 2009. do svibnja 2011. godine zbog jednoga

ili više simptoma vezanih uz LPR: promuklosti, kašlja, osjećaja knedle u grlu, kroničnog čišćenja grla, peckanja grla i hrkanja.

Uključujući kriteriji su bili: pozitivni simptomi LPR-a (promuklost, kašlj, pročišćavanje grla, peckanje u grlu, hrkanje) i neizravni-laringoskopski nalaz s RFS > 11.

Isključujući kriteriji su bili: opstrukcija nazofarinks ili gornjega dijela jednjaka, malformacije jednjaka i grkljana, nekontrolirana koagulopatija, teža maksilofacijalna trauma i/ili prijelom baze lubanje, bulozne promjene sluznice jednjaka, varikoziteti jednjaka, netoleranacija vaginalne stimulacije, bronhalna astma.

Neizravni laringoskopski pregled je napravljen od strane otorinolaringologa i unesen u tablicu ocjene RFS-a. 24-satna pH-metrija napravljena je uređajem pH metar Digitrapper GastroTracTM (Alpine Biomed Corp., Fountain Valley, California, USA) te GeroFlex Reusable pH catheter, Dual sensor, 21 cm (Alpine Biomed Corp) u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, KBC-a Split.

Nakon postavljanja katetera, ispitanici su vodili dnevnik tijekom 24-satnog pH-metrijskog snimanja u kojem su bilježili točno vrijeme kada su jeli, kada su se nalazili u kojem položaju (ležeći, sjedeći, stoeći) i moguću pojavu simptoma. Minimalno trajanje snimanja bilo je 18 sati. Bolesnici u kojih je dokazan LPR liječeni su tri mjeseca blokatorom protonske crpke pantoprazolom (Acipan, Sandoz, Rumunjska) prema shemi 2 x 20 mg. Nakon provedene terapije, ponovno su napravljeni ILS pregled i pH-metrija uz kontrolu subjektivnih simptoma u svakog bolesnika.

Prikupljeni podaci uneseni su u Microsoft Office Excell program za Windows. Za statističku analizu

korišten je Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., Tulsa, OK, USA), programski paket za Windows. Unos podataka na kliničkom odjelu napravljen je pomoću aplikacije Excell 2007. Prilikom prikaza mjera centralne tendencije i varijabiliteta, korištena je aritmetička sredina, standradna devijacija, raspon podataka i medijan. Prilikom usporedbi dva nezavisna uzorka korišten je t-test za nezavisne uzorke (primjer: promuklost, GER), dok se za usporedbu većega broja nezavisnih uzoraka (primjer: edem glasnica, hipertrfija) koristila analiza varijance (ANOVA). Svi statistički pokazatelji procijenjeni su na razini značajnosti od 95% ($p \leq 0,05$).

Rezultati

Provadena je prospektivna studija u kojoj su sudjelovala 22 ispitanika, 10 muškaraca i 12 žena.

Prosječna dob ispitanika bila je 53 godine (19-76). Srednja vrijednost BMI-a iznosila je 26 ± 4 (Tablica 2).

U svih ispitanika pH-metrijski je potvrđena dijagnoza LPR-a. Nakon provedene terapije IPP-e i ponovljene pH-metrije uočeno je statistički značajno smanjenje RFS-a ($p < 0,05$) (Tablica 3). Prosječna ukupna pH vrijednost na razini gornjega ezofagealnog sfinktera tijekom 24 sata (engl., upper oesophageal sphincter – UES) bila je statistički značajno viša nakon terapije IPP-e ($p < 0,05$). Odvojeno promatrana prosječna pH vrijednost na razini gornjeg ezofagealnog sfinktera za vrijeme spavanja i u budnosti nakon terapije IPP-e bila je statistički značajno viša ($p < 0,05$; $p < 0,05$). Liječenje pantoprazolom statistički je značajno smanjilo brojčane kriterije za dijagnozu gastreozafagealnoga refluksa i to Johnson DeMeester ljestvicu ($p < 0,05$) i Boix ljestvicu ($p < 0,05$).

Tablica 2. Antropometrijske značajke ispitanika
Table 2 Anthropometric characteristics of subjects

Parametar <i>Parameter</i>			Muškarci <i>Men</i>	Žene <i>Women</i>
	Dob (godine) /age	medijan (raspon) / median(span)		
BMI*, aritmetička sredina ± SD (arithmetic mean)			56 (19-73)	51 (37-76)
			26,6 ± 4,4	26 ± 4

*BMI, indeks tjelesne mase, *body mass index*

Tablica 3. Usporedba dijagnostičkih kriterija za laringofaringealni refluks u bolesnika prije i poslije terapije blokatorima protoniske crpke

Table 3 Comparison of diagnostic criteria for laryngopharyngeal reflux in patients before and after 3 months proton pump inhibitors therapy

Parametar <i>Parameter</i>	Vrijednosti dijagnostičkih kriterija za laringofaringealni refluks u bolesnika (aritmetička sredina ± SD) <i>Diagnostic criteria values for laryngopharyngeal reflux in patients (arithmetic mean)</i>			<i>P*</i>
	Prije terapije <i>Before therapy</i>	Poslije terapije <i>After therapy</i>		
RFS [†]	12 ± 2	10 ± 1		< 0,05
Prosječna pH vrijednost <i>Average pH value</i>	5,41 ± 0,25	6,14 ± 0,34		< 0,05
pH vrijednost za vrijeme spavanja <i>pH value during sleep</i>	5,12 ± 0,37	5,76 ± 0,45		< 0,05
pH vrijednost u budnom stanju <i>pH value while awake</i>	5,75 ± 0,34	6,12 ± 0,31		< 0,05
Johnson DeMeester ljestvica /scale	19 ± 26	7,9 ± 4,7		< 0,05
Boix ljestvica / scale	17 ± 11	8,2 ± 3,8		< 0,05

*t-test

[†]RFS, bodovni pokazatelj refluksne bolesti grkljana / RFS score indicator of reflux diseases of the throat

Najprominentniji simptom LPR-a u naših ispitanika bio je kašalj ($N = 19$). Nakon liječenja nije zabilježen ni u jednog ispitanika ($p < 0,05$). Peckanje grla koje je bilo prisutno u 7 ispitanika prije terapije, nakon terapije IPP-e je potpuno nestalo. Učestalost ostalih subjektivnih simptoma je, također, značajno smanjena, iako je samo kronično čišćenje grla statistički značajno manje ($p < 0,05$). Smanjenje učestalosti ostalih subjektivnih simptoma nije statistički značajno (Tablica 4).

Od objektivnih kliničkih nalaza, jedino je hipertrfija stražnje komisure nakon terapije IPP-e pokazala statistički značajno smanjenje stupnja izraženosti nalaza (Tablica 5). Treći stupanj izraženosti hipertrfije stražnje komisure prije terapije imalo je 10, a drugi

stupanj 12 ispitanika. Nakon terapije IPP-e, dva ispitanika su imala prvi stupanj izraženosti hipertrfije stražnje komisure, 18 ispitanika drugi stupanj i još dva ispitanika treći stupanj ($p < 0,05$).

Ni u jednoga ispitanika nisu zapažene nuspojave zbog kojih bi trebalo prekinuti liječenje.

Raspisava

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je, nakon provedenoga tromjesečnog liječenja pantoprazolom (2×20 mg) došlo do statistički značajnog smanjenja RFS-a, što je u skladu s istraživanjima Habermannia i suradnika koji su, također, istraživali učinak IPP-e na promjenu RFS-a.

Tablica 4. Usporedba učestalosti pojedinih subjektivnih simptoma prije i poslije terapije blokatorima protonске crpke
Table 4 Comparison of subjective symptoms incidence before and after 3 months of proton pump inhibitors therapy

Parametar <i>Parameter</i>	Broj bolesnika sa subjektivnim simptomima <i>Number of patients with subjective symptoms</i>			P^*
	Prije terapije <i>Before therapy</i>	Poslije terapije <i>After therapy</i>		
Kašalj /Cough	19	0		< 0,05
Peckanje grla/ Sore throat	7	0		> 0,05
Hrkanje / Snoring	11	4		> 0,05
Kronično čišćenje grla / Chronic throat clearing	7	3		< 0,05
Osjećaj knedle / Lump feeling	17	7		> 0,05
Promuklost / Hoarseness	6	2		> 0,05
GER [†]	9	0		> 0,05

* Chi-kvadrat test / Chi- square test

[†] GER, gastroezofagealni refluks, *gastro-oesophageal reflux*

Tablica 5. Prisutnost objektivnih kliničkih nalaza prema stupnju izraženosti prije i poslije terapije blokatorima protonске crpke

Table 5 The presence of objective clinical findings according to severity before and after 3 months of proton pump inhibitors therapy

Parametar <i>Parameter</i>	Broj bolesnika s objektivnim kliničkim nalazom prema stupnju ozbiljnosti <i>Number of patients with objective clinical findings according to severity degree</i>						P^*	
	1. 2. 3.			1. 2. 3.				
	Prije terapije <i>Before therapy</i>			Poslije terapije <i>After therapy</i>				
Hipertrfija stražnje komisure <i>Hypertrophy of posterior commissure</i>	0	12	10	2	18	2	< 0,05	

*Chi-kvadrat test *Chi-square test*

Prosječna vrijednost RFS-a u navedenom istraživanju prije terapije IPP-e bila je 16, a nakon terapije 6. Ovo poboljšanje uslijedilo je nakon 8-12 tjedana liječenja i bilo je učinkovito u više od 50% pacijenata, što je sukladno rezultatima brojnih kliničkih istraživanja osim Karkosa i Wilsona koji nisu pokazali veću učinkovitost IPP-e u odnosu na placebo.^{16,17}

Prosječna ukupna pH vrijednost u ovom istraživanju je statistički značajno porasla nakon terapije IPP-e, što odgovara navodima Eckleya i Coste. Prema njihovom istraživanju dolazi do statistički značajnog porasta pH nakon terapije IPP-u u trajanju od 12 tjedana.¹⁸

U naših ispitanika prosječna pH vrijednost za vrijeme spavanja, kao i prosječna pH vrijednost u budnom stanju nakon liječenja, statistički su značajno porasle. Sličnih rezultata nismo našli u do sad dostupnoj literaturi, pa pretpostavljamo da smo prvi opisali ovaj porast pH vrijednosti u budnom stanju, odnosno u vrijeme spavanja.

Ovim istraživanjem dokazali smo da nakon provedene terapije dolazi do statistički značajnog smanjenja intenziteta pojedinih simptoma, od kojih je najznačajniji potpuni nestanak kašlja i smanjenje kroničnog čišćenja grla. Naše rezultate potvrđuje istraživanje Reichela, Dressela i suradnika koji su u dvostruko slijepoj studiji utvrdili veliko poboljšanje u izgledu sluznice, ali i u nestanku simptoma. Njihovo istraživanje je u trajanju i dozi primjenjenog IPP-e bilo identično našem.¹⁹

Od objektivnih parametara (kliničkih nalaza) u našem istraživanju je jedino hipertrofija stražnje komisure nakon terapije pokazala statistički značajno smanjenje stupnja izraženosti. Ostali ispitivani klinički nalazi (edem glasnica, subglotički edem, ventrikularna obliteracija, difuzni laringealni edem, eritem/hiperemija, granulacije i gusta laringealna sluz) nisu pokazali statistički značajne promjene nakon terapije. Istraživanja Belafskya, Postmana i Koufmana pratila su dinamiku mijenjanja subjektivnih simptoma i objektivnog kliničkog nalaza tijekom liječenja blokatorima protonске crpke. Do poboljšanja subjektivnih simptoma dolazi tijekom prva dva mjeseca terapije, a nakon toga nema značajnijih promjena, dok poboljšanje neizravnog – laringoskopskog nalaza zahtijeva dugotrajniju terapiju. Prema navedenim autorima potrebno je najmanje šest mjeseci liječenja da bi nastupile promjene u ILS-om nalazu. Ovi podaci upućuju na to da nestanak subjektivnih simptoma ispitanika i klinički nalaz u LPR-u nisu uvejk povezani, te da liječenje treba nastaviti najmanje šest mjeseci ili do potpunog oporavka objektivnih parametara.²⁰ Na osnovu njihovog istraživanja možemo

zaključiti da je liječenje u naših ispitanika bilo kratko i da je to razlog neočekivano malog poboljšanja kliničkog nalaza.

U našoj studiji 9 ispitanika je osim LPR-a imalo i GER čiji su simptomi nakon terapije potpuno nestali. Slične rezultate prikazali su i Tutuian i Castello prema kojima u 80% slučajeva, nakon liječenja IPP-e dolazi do izlječenja GER-a.

Ni u jednoga od naših ispitanika nisu zabilježene nuspojave primjena IPP-e u trajanju od 3 mjeseca. Njihova sigurnost i učinkovitost potvrđena je dugo-trajnim studijama u liječenju GER-a.²¹

Zaključak

Na temelju rezultata našega istraživanja može se zaključiti da su blokatori protonске crpke (pantoprazol) primjenjeni dvaput dnevno u dozi od 20 mg i u trajanju od tri mjeseca, sigurni i učinkoviti u liječenju laringofaringealnoga refluksa. Uspjeh liječenja potvrđen je nestankom i smanjenjem pojedinačnih simptoma, poboljšanjem neizravnoga – laringoskopskog nalaza, te smanjenjem kiselosti na razini gornjeg ezofagealnog sfinktera u stanju budnosti i spavanja.

Literatura

1. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux 2002: a new paradigm of airway disease. Ear Nose Throat J. 2002; 81 Suppl 2:2-6.
2. Mel-S Ali. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis and treatment of a controversial disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8:28-33.
3. Karkos PD, Benton J, Leong SC, et al. Trends in laryngopharyngeal reflux: a British ENT survey. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264:513-7.
4. Belafsky PC, Rees CJ, Rodriguez K, Pryor JS, Katz PO. Esophagopharyngeal reflux. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;138:57-61.
5. Friedman M, Gurpinar B, Lin HC, Schalch P, Joseph NJ. Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2007;116:805-11.
6. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA. 2005;294:1534-40.
7. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice. 2002;16:274-7.
8. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope. 2001;111:1313-7.
9. Dickman R, Green C, Fass SS, et al. Relationships between sleep quality and pH monitoring findings in persons with gastroesophageal reflux disease. J Clin Sleep Med. 2007;153:505-13.

10. Amin MR, Postma GN, Johnson P, Digges N, Koufman JA. Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;125:374-8.
11. Vaezi MF, Richter J, Stasney CR, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngopharyngeal reflux. Gastroenterology. 2004;126:160-2.
12. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Smaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the AAO-HNS. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;111:32-35.
13. Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, Brake HM, Cole IE, Cook IJ. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. Am J Gastroenterol. 2004;99:777-785.
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 response. Laryngoscope. 2005;115:1230-38.
15. Catania RA, Kavic SM, Roth JS, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication effectively relieves symptoms in patients with laryngopharyngeal reflux. J Gastrointest Surg. 2007;11:1579-87.
16. Habermann W, Schmid C, Neumann K, Devaney T, Hammer HF. Reflux symptom index and reflux finding score in otolaryngologic practice. J Voice. 2012;26:e123-7.
17. Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. Laryngoscope. 2006;116:144-8.
18. Eckley CA, Costa HO. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment. Braz J Otorhinolaryngol. 2006;72:55-60.
19. Reichel O, Dressel H, Wiederanders K, Issing WJ. Double-blind, placebo controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;139:414-20.
20. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice. 2002;16:274-7.
21. Tutuian R, Castell DO. Management of gastroesophageal reflux disease. Am J Med Sci. 2003; 326:309-18.