

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Otorinolaryngologická klinika

Gastroezofageální reflux v etiopatogenezi onemocnění ORL orgánů

MUDr. Karol Zeleník

Disertační práce

OLOMOUC 2011

Disertační práce byla vypracována
na Otorinolaryngologické klinice Fakultní nemocnice v Ostravě
přednosta Doc. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA

v rámci kombinovaného postgraduálního studia
na Otorinolaryngologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Palackého
v Olomouci
přednosta Prof. MUDr. Ivo Stárek, CSc.

Studium extraezofageálního refluxu a ORL nemoci s ním spojených,
které probíhá na Otorinolaryngologické klinice Fakultní nemocnice
v Ostravě, je podpořeno výzkumným záměrem IGA MZČR 10612-3.

Uchazeč:

MUDr. Karol Zeleník
Otorinolaryngologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava

Školitel:

Doc. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA
Otorinolaryngologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava

Prohlášení

Prohlašuji, že předložená práce je původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerou literaturu a další zdroje, ze kterých jsem čerpal, v práci řádně cituji, a jsou uvedeny v seznamu literatury.

Souhlasím s půjčováním disertační práce všem zájemcům o řešenou problematiku.

V Ostravě 28. února 2011

MUDr. Karol Zeleník

OBSAH

1 ÚVOD	6
2 CÍLE PRÁCE	7
3 TEORETICKÁ ČÁST	8
3.1 Základní pojmy	8
3.2 Historie a současnost	9
3.3 Epidemiologie	10
3.4 Patofyziologie	10
3.4.1 Společná patofyziologie RCHJ a nemocí souvisejících s EER	11
3.4.1.1 Luminální očista	11
3.4.1.2 Karbonanhydráza	12
3.4.1.3 Dolní jícnový svěrač	13
3.4.1.4 Složení refluxátu	14
3.4.1.5 Helicobacter pylori	15
3.4.1.6 Další faktory	15
3.4.2 Patofyziologická specifika vzniku a působení EER	15
3.4.2.1 Zvýšená citlivost sliznic horních cest dýchacích	16
3.4.2.2 Charakter refluxů	16
3.4.2.3 Pepsin	17
3.4.2.4 Aerosolový reflux	17
3.4.2.5 Porucha funkce horního jícnového svěrače	18
3.4.2.5 Snížení prahu citlivosti – chronicita obtíží	18
3.4.2.6 Snížení reflexu addukce hlasivek	18
3.5 Rozdíly mezi refluxní chorobou jícnu a patologickým EER	19
3.6 Klinické příznaky patologického EER	19
3.6.1 Nemoci hrtanu dávané do souvislosti s EER	21
3.6.2 Nemoci hypofaryngu dávané do souvislosti s EER	23
3.6.3 Nemoci ucha dávané do souvislosti s EER	24
3.6.4 Nemoci nosu a paranazálních dutin dávané do souvislosti s EER	25
3.6.5 Ostatní nemoci dávané do souvislosti s EER	25
3.7 Diagnostika extraezofageálního refluxu	26
3.7.1 Anamnéza	26
3.7.2 ORL vyšetření se zaměřením na vyšetření hrtanu	28
3.7.3 Diagnosticko – terapeutický test	33
3.7.4 Ambulantní 24hodinová dvoukanálová pH-metrie	33
3.7.5 Další metody používané k vyšetření EER	38
3.8 Léčba extraezofageálního refluxu	40
3.8.1 Režimová a dietní opatření	40
3.8.2 Medikamentózní léčba	40
3.8.3 Chirurgická léčba	41
3.8.4 Další léčebné možnosti	42
3.8.5 Budoucnost léčby EER - ovlivnění pepsinu	42

3.9 Kvalita života pacientů s EER	43
4 PRAKTICKÁ ČÁST	44
4.1 Materiál a metodika	44
4.2 Výsledky	46
5 DISKUSE	54
6 ZÁVĚRY	65
7 LITERATURA	68
8 PŘÍLOHY	80
9 SOUHRN	90
10 PODĚKOVÁNÍ	94

1 ÚVOD

Gastroezofageální reflux byl jako možná příčina ORL nemocí poprvé popsán před více než 30 lety. Zejména v posledních 15 letech však věnovala této problematice pozornost řada pracovišť a byly popsány možné souvislosti mezi refluxem a nemocemi hrtanu, průdušnice, plic a hltanu, ale i nosu, paranazálních dutin a středního ucha. Významným milníkem v objasňování vztahu mezi refluxem a ORL nemocemi se stalo zavedení 24hodinové dvoukanálové pH-metrie do klinické praxe koncem 90. let minulého století. Bylo zjištěno, že reflux nad úroveň horního jícnového svěrače – tzv. *extraezofageální reflux* (EER) se v mnoha ohledech podstatně liší od gastroezofageálního refluxu, a začalo být na něj nahlíženo jako na samostatnou nosologickou jednotku. Dalším významným zjištěním bylo, že sliznice hypofaryngu, hrtanu a dalších částí dýchacích cest je mnohem citlivější na složky refluxátu v porovnání se sliznicí jícnu, a do popředí se také dostává úloha pepsinu. I přes zmíněný pokrok v objasňování etiopatogenetických souvislostí vzniku EER a působení refluxátu na sliznice hltanu, hrtanu a dalších částí dýchacích cest zůstává diagnostika a zejména určení podílu EER na obtížích pacienta často náročným úkolem. Důvodem je, že EER většinou nepůsobí samostatně, ale jako kofaktor dalších faktorů vyvolávajících zánětlivé slizniční změny.

Tématem EER jsem se začal intenzivněji zabývat v roce 2006 v souvislosti se začátkem mého postgraduálního studia. Můj pohled na tuto problematiku byl ze začátku dosti skeptický. O tématu EER se v té době na českých a slovenských kongresech vůbec nemluvilo a publikace v českém a slovenském jazyce také zcela chyběly. Měl jsem pocit, že vlastně není o čem psát. O to větší bylo moje překvapení po shlédnutí zahraničních časopisů. Zjistil jsem, že za posledních několik let bylo publikováno přes 200 odborných článků na toto téma, a že v zahraničí probíhá intenzivní výzkum EER. Postupně jsem se do tématu „ponořil“ a objevoval, o jak širokou problematiku se jedná. Výsledkem je předkládaná práce, které si dává za cíl shrnout současné názory na etiopatogenezi, diagnostiku a léčbu EER a prezentovat naše vlastní několikaleté zkušenosti z diagnostiky a léčby nemocí s ním spojených.

2 CÍLE PRÁCE

1. Zjistit, u jakého počtu pacientů přicházejících do ORL ambulancí s klinickými příznaky EER (pokašlávání, chraptot, zahlenění, globus a další) lze prokázat pomocí 24hodinové dvoukanálové pH-metrie patologický EER.
2. Stanovit u pacientů s patologickým EER (prokázaným pH-metricky) Reflux symptom index a Reflux finding score a jejich 95% interval spolehlivosti a zjistit, zda jsou signifikantně vyšší v porovnání se skupinou, u které nebyl patologický EER pH-metricky prokázán.
3. Porovnat tři různé způsoby vyhodnocování pH-metrického záznamu (reflux area index 4, frakční čas, počet epizod) a zjistit, jak se výsledky v závislosti na použitém způsobu hodnocení liší.
4. Porovnat výsledky diagnosticko-terapeutického testu s výsledky 24hodinové dvoukanálové pH-metrie, Reflux symptom index a Reflux finding score
5. Navrhnout standard pro diagnostiku a léčbu pacientů se suspektním extraezofageálním refluxem.

3 TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Základní pojmy

- *Gastroezofageální reflux (GER)* označuje návrat (duodeno)gastriického obsahu do jícnu. GER se vyskytuje i u zdravých lidí, a pokud nezpůsobuje žádné příznaky ani histologické změny sliznice jícnu, označuje se jako fyziologický.
- *Refluxní choroba jícnu (RCHJ)* je definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace. Při nálezu makroskopicky zjistitelného poškození sliznice je nemoc klasifikována jako erozivní RCHJ. Pro stav s typickým refluxním syndromem bez makroskopicky prokazatelného slizničního poškození je užíván termín neerozivní RCHJ (Lukáš 2003).
- *Extraezofageální reflux (EER)* je stav, kdy dojde k průniku refluxátu nad úroveň horního jícnového (syn. Kiliánova) svěrače - do oblasti dýchacích cest, hltanu a dutiny ústní. Pro EER je používána řada synonym - laryngofaryngeální reflux, faryngeální kyselý reflux, ORL reflux, atypický reflux, supraezofageální reflux (Koufman 2002).

EER může být fyziologickým dějem a to tehdy, pokud nezpůsobuje subjektivní problémy, nevyvolává slizniční změny a pH-metrie neprokáže patologický EER. EER považujeme za patologický, pokud vyvolává subjektivní obtíže a/nebo slizniční změny v hrtanu, hltanu, respiračním traktu a dutině ústní a/nebo pH-metrie prokáže patologický EER.

- Pojem „*extraezofageální refluxní nemoc*“ není obecně používán. Důvodem je, že patologický EER ve většině případů nevyvolává žádnou zcela novou specifickou nemoc, ale přispívá ke vzniku, nebo zhoršuje konkrétní nemoci (laryngitidu, sinusitidu, astma bronchiale a jiné) Proto se stav, kdy předpokládáme negativní působení EER, označuje (i když patrně ne terminologicky správně) „patologický extraezofageální reflux“, nebo nejčastěji jenom „extraezofageální reflux“.
- *Nemoci související s EER* představují různorodou skupinu nemocí, u kterých se předpokládá, že patologický EER se podílí na jejich vzniku, udržování nebo zhoršování. Lze je rozdělit do několika skupin podle orgánu, na který refluxát působí (tab. 3.1) (Koufman 2002, Jecker a spol. 2005). Míra důkazů o negativním působení EER na danou nemoc se u jednotlivých nemocí liší. Zatímco účast EER

při vzniku některých nemocí (např. granulom hlasivky) je jasně prokázána, u jiných nemocí se o vlivu EER na jejich vzniku jenom uvažuje.

Tabulka 3.1 Nemoci a symptomy, v jejichž v patogenezi se předpokládá podíl patologického extraezofageálního refluxu

Lokalizace	Nemoc/symptom
Hrtan	zadní (refluxní) laryngitida granulomy hlasivek laryngospasmus funkční dysfonie, chrapot subglotická stenóza pokašlávání
Průdušnice, trachea, plíce	záchvatovitý kašel špatně kontrolované astma bronchiale
Hltan	globus faryngeus chronická faryngitida, zahlenění hyperplazie kořene jazyka obstrukční sleep apnoe/hypopnoe
Další zvažované lokalizace (dutina nosní, paranazální dutiny, středouší)	chronická rinosinitida sekretorická otitida

3.2 Historie a současnost

Je pravděpodobné, že obtíže související s RCHJ znali lidé již v antice. Galén kolem roku 200 př. Kr. použil termín „*cardia*“ pro označení gastroezofageálního spojení a to na základě podobnosti symptomů vycházejících z této oblasti a ze srdce. Jasná souvislost mezi pálením žáhy, regurgitací a RCHJ však byla prokázána až ve 20. století (Koufman 2002). Peptická ezofagitida u dospělých byla poprvé popsána Winkelsteinem v roce 1935 v časopise JAMA (Wilkstein 1935). První významnou souvislost mezi RCHJ (tehdy ještě termín EER nebyl obecně používán) a laryngeálním postižením zaznamenali Cherry a Margulies v roce 1968, když u tří pacientů s kontaktními vředy hrtanu prokázali kontrastním vyšetřením jícnu pomocí barya významný reflux (Cherry a Margulies 1968). V 70. a 80. letech se zmínky o EER objevovaly v odborné literatuře jen ojediněle.

Významný průlom znamenala práce Wienera z roku 1987, ve které prokázal pomocí 24hodinové dvoukanálové pH-metrie u 78 % pacientů s příznaky EER průnik refluxátu nad Kiliánovo ústí (Wiener a spol. 1987). Zavedení pH-metrie do běžné klinické praxe objasnilo, že EER se v mnoha ohledech podstatně liší od GER, a začalo být na něj nahlíženo jako na samostatnou nosologickou jednotku (Koufman 2002). Dalším významným objevem posledních let je zjištění, že sliznice hypofaryngu, hrtanu a dalších částí dýchacích cest je mnohem citlivější na složky refluxátu v porovnání se sliznicí jícnu, a při jejím poškozování hraje důležitou roli zejména pepsin, který si zachovává svou stabilitu a aktivitu i v průběhu slabě kyselých refluxů (Johnston 2007).

V současnosti probíhající výzkumy si dávají za cíl lépe diagnostikovat EER (měření impedance jícnu, měření orofaryngeálního pH systémem Restech[®], diagnostika pepsinu pomocí Peptestu) a najít lék, který by snižoval negativní působení pepsinu (hledání receptoru a antagonisty pepsinu) (Samuels a Johnston 2009).

3.3 Epidemiologie

V USA trpí příznaky RCHJ asi 75 milionů lidí, z nichž asi polovina udává také příznaky spojené s EER (Jecker a spol. 2005). Přesné určení prevalence EER není možné, protože se jedná o nehomogenní skupinu pacientů, a závažnost jednotlivých příznaků výrazně kolísá. Podle Sataloffa jsou v USA příznaky a klinické známky EER zaznamenány asi u 4%-10% pacientů přicházejících do ORL ambulancí (Sataloff a spol. 2006). Connor zaznamenal symptomy a klinické známky EER u 26% dospělé populace USA (Connor a spol. 2007).

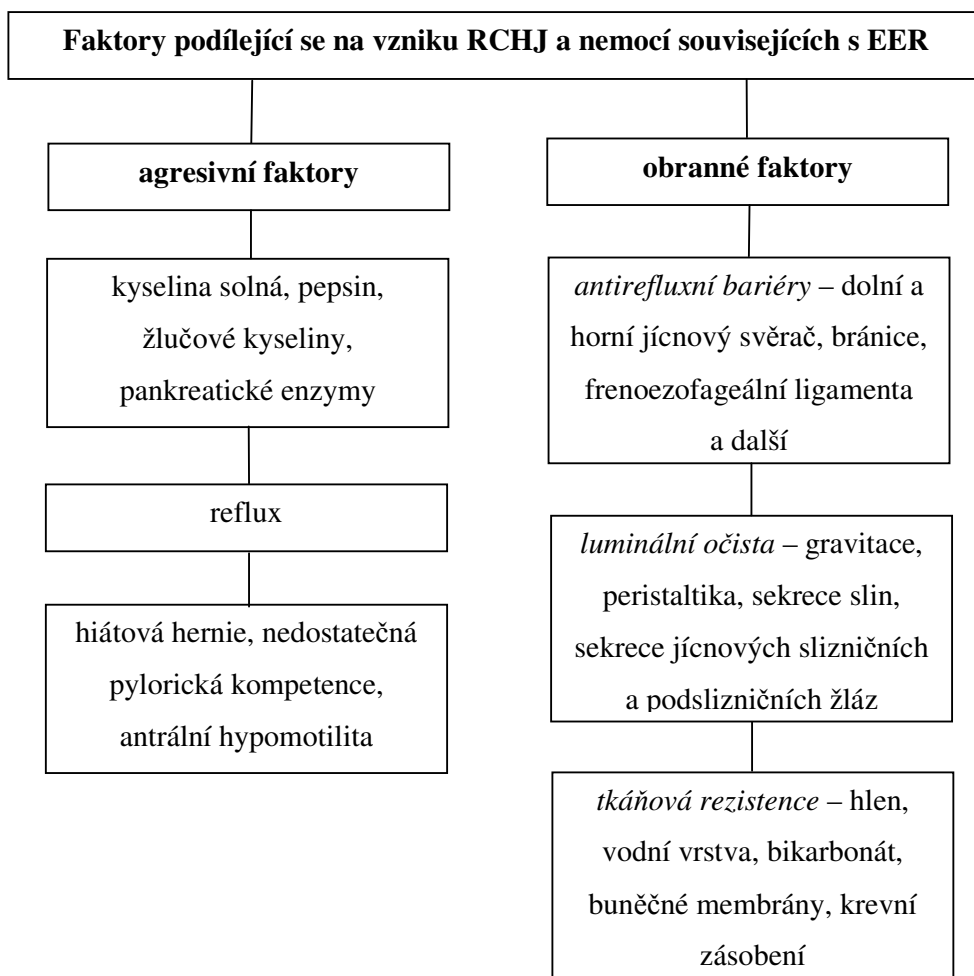
3.4 Patofyziologie

Onemocnění vzniká jako důsledek *zpětného toku (duodeno)gastrického obsahu* do jícnu, hltanu, dutiny ústní a horních (event. i dolních) cest dýchacích. Samotný reflux (ať už GER nebo EER) však ještě neznamena nemoc a jeho občasná přítomnost je považovaná za jev fyziologický. Aby došlo k rozvoji příznaků či nemocí, musí agresivní faktory překonat *obránné mechanismy* (obr. 3.1). U různých pacientů může být příčinou vzniku nemoci odlišná kombinace těchto faktorů, avšak společným klíčovým patogenetickým momentem jsou:

- délka (tj. doba působení) refluxátu na tkáň,
- „agresivita“ refluxátu,

- citlivost (nebo-li stupeň odolnosti) sliznic (Lukáš a Mareček 2000, Lukáš 2003).

Obrázek 3.1 Obranné a agresivní faktory ovlivňující vznik RCHJ a nemocí souvisejících s EER



3.4.1 Společná patofyziologie RCHJ a nemocí souvisejících s EER

Společné agresivní a obranné mechanismy, jejichž vzájemným „soupeřením“ dochází ke vzniku RCHJ a nemocí souvisejících s EER, lze rozdělit do následujících skupin: luminální očista, karboanhydráza, dolní jícnový svěrač, složení refluxátu a další faktory.

3.4.1.1 Luminální očista

Luminální očistou nazýváme soubor mechanismů, jejichž cílem je odstranit ze sliznice jícnu škodlivý refluxát. Její součástí jsou:

- *Gravitace* - přispívá k očistě jícnu ve vzpřímené poloze.
- *Peristaltika* - odstraňuje po refluxu hlavní část (až 90%) bolusu jedním nebo dvěma stahy vyvolanými polknutím. Redukce frekvence nebo síly peristaltických vln způsobí opožděnou očistu jícnu.
- *Sliny* - obsahují bikarbonát, který neutralizuje zbytky kyseliny, a růstové faktory (např. epidermální růstový faktor), které mají cytoprotektivní a hojivý účinek.
- *Slizniční a podslizniční žlázy* - alkalickou sekrecí přispívají k neutralizaci kyselého refluxátu.
- *Tkáňová rezistence* – dělíme ji na: *preepiteliální* (je tvořena povrchovým hlenem, vodní vrstvou a bikarbonáty ze submukózních žlázek, které udržují významný pH gradient mezi lumenem jícnu a buněčným povrchem), *epiteliální* (jícnová sliznice je tvořena „těsným“ epitelem, odolným k pohybu iontů na intercelulární a celulární úrovni, a velký význam mají také mezibuněčné lipidy, mucin, buněčné membrány, epiteliální transport a bikarbonáty) a *postepiteliální* (představuje ji mikrocirkulace - krevní průtok se zvyšuje v závislosti na lumenální aciditě, odvádí toxická agens – CO₂, H⁺, buněčné zbytky a přivádí ochranná agens – kyslík a metabolické substráty sloužící k výživě buněk) (Lukáš 2003).

Doba návratu pH na normální hodnotu po předchozím refluxu se označuje jako *čas kyselé expozice*, neboli *doba lumenální očisty* (angl. esophageal acid clearance time). Představuje důležitý parametr k posouzení funkce jícnu. Průměrnou dobu lumenální očisty lze určit analýzou 24hodinové pH-metrie, když vydělíme celkový čas pH pod 4,0 počtem epizod (Lukáš a Mareček 2000, Lukáš 2003).

3.4.1.2 Karbonanhydráza

Karbonanhydráza (carbonic anhydrase – CA) je jedním z ochranných faktorů epitelových buněk jícnu a hrtanu. CA je enzym, který katalyzuje reverzibilní hydrataci CO₂. Při tomto procesu vznikají bikarbonátové ionty, které jsou aktivním transportem přesouvány do extracelulárního prostoru, kde neutralizují kyselý refluxát. Nepřímo tak snižují také aktivitu pepsinu (Lukáš 2003).

Dosud bylo identifikováno 11 aktivních izoenzymů CA. Jícnový epitel produkuje CA-I, CA-II, CA-III a CA-IV, čímž výrazně přispívá k neutralizaci kyselého obsahu. U pacientů s RCHJ je v porovnání s kontrolní skupinou vyšší produkce CA-III a také u nich dochází k redistribuci CA-III z bazální oblasti do suprabazálního

kompartmentu. Tímto dochází ke zvýšení pufrovací kapacity a k lepší ochraně epitelu jícnu před kyselým refluxátem. Naproti tomu u pacientů s EER nebyla v hrtanu prokázána změna distribuce CA-III z bazální do suprabazální oblasti a u 64% pacientů byla hladina CA-III snižena, nebo dokonce nebyla CA-III vůbec přítomna (Johnston a spol. 2004, Gill a spol. 2005). Důležitý je také poznatek o lokalizaci CA-III v hrtanu, kdy bylo prokázáno signifikantně nižší zastoupení CA-III v oblasti hlasivek v porovnání se zadní komisurou. Tento fakt může hrát roli v ochraně zadní komisury a být jedním z důvodů, proč je výskyt nádorů v oblasti zadní komisury zřídka (Johnston a spol. 2004).

3.4.1.3 Dolní jícnový svěrač

Dolní jícnový svěrač někteří autoři považují pouze za funkční jednotku, zatímco jiní mluví o silném prstenci cirkulární hladké svaloviny, která je charakterizována zónou vysokého tlaku v délce 2 – 4 cm a funkčními a rentgenovými známkami svěrače (Lukáš 2003). Tlak dolního jícnového svěrače kolísá od minuty k minutě s typickým vrcholem před začátkem žaludeční kontrakce. Jsou popsány 3 nejdůležitější mechanismy inkompetence v oblasti gastroezofageální junkce, které se mohou vzájemně kombinovat:

- *Přechodné relaxace dolního jícnového svěrače* jsou pokládány za základní příčinu vzniku RCHJ. Jde o reflex zprostředkovaný mozkovým kmenem, ke kterému dochází při rozpětí žaludku jídlem nebo plynem. Cílem tohoto reflexu je snížit rozpětí žaludku. Za další možnou aferentní stimulaci se považuje faryngeální podráždění. Od přechodných relaxací je třeba odlišovat *tzv. spontánní relaxace*, které jsou kratší, vyskytují se i u zdravých osob 20–30x za den, a může nebo nemusí při nich docházet k refluxu.
- *Hypotenzní (trvale defektní) dolní jícnový svěrač* je definován jako trvale snížený tonus v oblasti dolního jícnového svěrače. Snížení tonu dolního jícnového svěrače může být způsobeno různými faktory (Lukáš 2003) (tab. 3.2).

Tabulka 3.2 Faktory, které způsobují snížení tonu dolního jícnového svěrače

Léky - nesteroidní antirevmatika, anestetika, anticholinergika, beta - blokátory, benzodiazepiny, blokátory kalciového kanálu, dopamin, fentolamin, isoprenalin, meperidin, nitráty, opiáty, progesteron, prostaglandiny, teofylin

Potraviny - cibule, česnek, čerstvé pečivo, čokoláda, tuky, máta peprná

Nápoje - alkohol, kola, džusy (zejména citrusové a rajčatové), káva (i bez kofeinu)

Kouření, které navíc prodlužuje očistu jícnu od kyseliny snížením salivace

Horizontální poloha bez dostatečného zvýšení hlavy

Obezita

Těhotenství (hormonální a mechanické vlivy)

Nasogastrická sonda

- *Hiátová hernie* redukuje funkci dolního jícnového svěrače změnou anatomických poměrů. K udržování refluxů dále přispívá zachytávání refluxátu ve vaku hernie. S poklesem tlaku v jícnu před peristaltickou vlnou může vyšší tlak ve vaku hernie vytlačit její obsah zpět do jícnu. Jakmile dorazí peristaltická vlna, je obsah přesunut zpět do vaku hernie. Celý tento jev se nazývá *re-reflux*. Výsledkem je, že u pacientů s hiátovou hernií dochází k neúplné neutralizaci jícnové kyseliny slinami, protože před každým polknutím přichází do jícnu z vaku hernie nový refluxát (Lukáš a Mareček 2000, Shay 2003).

Mezi další možné příčiny inkompetence dolního jícnového svěrače patří mechanický defekt dolního jícnového svěrače, krátká intraabdominální část jícnu, porucha fixace dolního jícnu a kardie s následnou nedomykavostí gastroezofageálního přechodu, porušená slizniční rozeta a otupený Hissův úhel (Lukáš 2003).

3.4.1.4 Složení refluxátu

Zvýšená produkce kyseliny chlorovodíkové v žaludku je vzácná, stejně tak jako zvýšená produkce pepsinu či žlučových kyselin. Všechny tyto složky refluxátu se tedy nejčastěji vyskytují v normálním množství a poškození sliznic je způsobeno tím, že se dostávají do oblastí, kde by být neměly (nebo se tam alespoň vyskytují častěji než by měly). V poslední době se zdůrazňuje zejména negativní toxické působení jejich kombinace (kyseliny solné, pepsinu a žlučových kyselin) – tzv. *toxický synergismus* (Lukáš a Mareček 2000). Kromě kyseliny chlorovodíkové a pepsinu (popsanému níže) jsou dalším faktorem, který přispívá k poškození sliznic, žlučové

kyseliny. V buňkách mohou soli žlučových kyselin v nízkých koncentracích poškozovat mitochondriální funkci a ve vysokých koncentracích se stávají cytotoxickými a účinkují jako mutageny. Jejich vyšší koncentrace byla zaznamenána u pacientů s erozivní ezofagitidou, strikturami a Barrettovým jícnem (Lukáš 2003).

3.4.1.5 Helicobacter pylori

Helicobacter pylori je jako jeden z možných etiopatogenetických faktorů RCHJ a zánětů v hltanu a horních dýchacích cestách zkoumán zejména v posledních letech.

- *Helicobacter pylori a RCHJ*: Výsledky prací zabývajících se vztahem mezi *Helicobacter pylori* a RCHJ jsou kontroverzní a panuje spíše názor, že *Helicobacter pylori* nehraje roli v etiopatogenezi RCHJ. Část autorů zastává názor, že i když je *Helicobacter pylori* příčinou gastritidy, má pravděpodobně protektivní účinek proti výskytu těžké ezofagitidy, protože gastritida způsobí snížení sekrece žaludeční kyseliny. Druhá skupina autorů zdůrazňuje negativní vliv toxinů uvolňovaných *Helicobacter pylori* a považuje jeho úlohu při vzniku RCHJ za důležitou (Lukáš 2003).
- *Helicobacter pylori v oblasti horních cest dýchacích a hltanu*: Opakovaně byla zjišťována přítomnost *Helicobacter pylori* v adenotonzilární tkáni, sliznici dutiny ústní či paranazálních dutinách. Výsledky studií se různí, zatímco někteří autoři prokázali přítomnost *Helicobacter pylori* až u 20-30% vzorků (Morinaka a spol. 2003, Ozdek a spol. 2003, Kaptan a spol. 2009), další jeho přítomnost vůbec nezjistili (Vilarinho a spol. 2010, Ozcan a spol. 2009, Jelavic a spol. 2007). Problém představuje obtížná diagnostika *Helicobacter pylori* v oblasti horních cest dýchacích a hltanu. I když přítomnost *Helicobacter pylori* zjistíme, není zatím jasná jeho úloha v patogenezi zvažovaných nemocí (Lukeš 2008).

3.4.1.6 Další faktory

Porucha evakuace žaludku, dysmotilita žaludku a funkční pylorická inkompetence jsou další faktory zhoršující RCHJ a EER (Lukáš 2003).

3.4.2 Patofyziologická specifika vzniku a působení EER

EER působí na mimojícnové tkáně dvěma základními mechanismy, které se mohou vzájemně kombinovat (Merati 2009).

- *Přímé působení refluxátu*

Přímé působení refluxátu na sliznice vyvolává chemický zánět, který může být hlavním důvodem pacientových problémů, často však EER „jenom“ snižuje lokální obranyschopnost a bývá tak kofaktorem a udržovatelem zánětlivého procesu, který je multifaktoriálně podmíněný (EER, infekční zánět, alergický zánět, vlivy prostředí, kouření, hlasové námaha).

- *Akutní reflexní reakce*

Podráždění sliznice refluxátem vyvolává okamžitou výraznou reflexní reakci ve formě záchvatovitého kašle nebo laryngospasmu, důsledkem je traumatizace sliznic a zhoršování zánětlivých změn.

Kromě EER může podobným reflexním mechanismem způsobovat poškození hrtanu a trachey i GER bez epizod EER. Refluxát v distálním jícnu může stimulovat vagové reflexy, které způsobují konstriktci dýchacích cest s chronickým pokašláváním, a další traumatizaci sliznic.

Patogeneze nemocí souvisejících s EER se od patogeneze RCHJ liší v mnoha ohledech, to nejdůležitější lze shrnout do několika oblastí.

3.4.2.1 Zvýšená citlivost sliznic horních cest dýchacích

Sliznice horních cest dýchacích je mnohem náchylnější (až 100x více) k poškození složkami refluxátu v porovnání se sliznicí jícnu, který má poměrně sofistikované mechanismy luminální očisty (Koufman 2002, Johnston a spol. 2007). Je to podmíněno odlišným histologickým složením (dlaždicový epitel jícnu versus cylindrický řasinkový epitel hrtanu), molekulárně - biologickými vlastnostmi buněk (menší obsah a odlišná distribuce karboanhydrázy) a absencí některých obranných mechanismů (slina, gravitace). Zatímco v distálním jícnu je až 50 refluxních epizod (pH nižší než 4,0) za 24 hodin považováno za fyziologický stav, v hrtanu může i krátká doba expozice způsobit jeho poškození (Johnston a spol. 2007). V praxi tento rozdíl ve zranitelnosti sliznice jícnu a hrtanu znamená, že kupříkladu pacienti s laryngeálními projevy EER (např. zadní laryngitidou, či granulomy) nemusí mít žádné příznaky RCHJ, a mohou mít i zcela normální nález při ezofagogastrobroskopii (Koufman 2002, Sataloff a spol. 2007).

3.4.2.2 Charakter refluxů

Kyselá extraezofageální refluxní epizody nemusí hrát hlavní roli v patogenezi nemocí způsobených EER. V průběhu prostupu kyselého refluxu proximálně jícnem

se jeho kyselost postupně snižuje, což je způsobeno mechanismy lumenální očisty (hlen, bikarbonát, sliny). K EER epizodám tedy dochází, ale jen některé z nich mají pH nižší než 4. Značná část EER epizod je „jen“ slabě kyselá (pH 4,1 - 6,9), nebo i neutrální či dokonce zásaditá. Vzhledem k výše zmiňované citlivosti sliznic horních cest dýchacích mohou být i tyto epizody významně škodlivé (Johnston a spol. 2009).

3.4.2.3 Pepsin

Pepsin je v současnosti považován za velmi důležitý patogenetický faktor působící poškození sliznic v průběhu EER epizod. Pepsin je hlavní proteolytický enzym gastrointestinálního traktu, je produkován v žaludečních mucinózních buňkách v neaktivní formě jako pepsinogen. K aktivaci pepsinu dochází v kyselém prostředí - maximální enzymatická aktivita pepsinu je při pH 2,0 a inaktivován je při pH 6,5. Stabilní však zůstává až do pH 8,0 a v případě poklesu pH pod 6,5 může být opět reaktivován. Například při pH 7,0 a teplotě 37 C° zůstává pepsin stabilní po dobu 24 hodin a po opětovné acidifikaci na pH 3,0 získává 79% své původní aktivity (Johnston a spol. 2004, Johnston a spol. 2006). Z výše uvedeného jasně vyplývá, že pepsin si ponechává část své aktivity i ve slabě kyselém nebo dokonce i mírně zásaditém prostředí.

Pepsin může poškodit buňky několika způsoby: zvyšuje tkáňovou permeabilitu, způsobuje buněčnou disrupci, snižuje hladinu karboanhydrázy III v buňkách (čímž omezuje produkci bikarbonátu, který zvyšuje pH) a snižuje produkci protektivních stresových proteinů Sep70 a Sep53 (Johnston a spol. 2006). Kromě toho, že pepsin způsobuje poškození buněk svou proteolytickou aktivitou, bylo zjištěno, že do buněk se dostává také receptory zprostředkovanou endocytózou. Z buněčných struktur pepsin nejvíce poškozuje mitochondrie a Golgiho systém (Johnston a spol. 2009). Působení pepsinu na hypofaryngeální buňky vedlo i v neutrálním prostředí ke zvýšení exprese receptorů a cytokinů zánětlivé reakce (CCL20, CCL26, IL8, IL1F10 a další) (Samuels a Johnston 2009).

3.4.2.4 Aerosolový reflux

Pomocí nově vyvinutého vysoce citlivého zařízení Restech® byly detekovány v oblasti hltanu i tzv. „aerosolové refluxy“ (Weiner a spol. 2009, Ayazi a spol. 2009). Koncentrace škodlivin (zejména pepsinu) je v těchto aerosolových refluxech menší v porovnání s refluxem tekutého žaludečního obsahu, šíří se však snadněji, a to i do

mnohem vzdálenějších oblastí. Tímto konceptem „aerosolových refluxů“ lze vysvětlit přítomnost pepsinu a žlučových kyselin ve středouší, paranazálních dutinách či ve vzorcích získaných z bronchoalveolární laváže. Koncepte aerosolových refluxů rovněž vysvětluje, proč bývá u pacientů s EER poškozená například přední komisura hlasivek a subglotická oblast, přičemž hlasivky samotné známky zánětu vykazovat nemusí (Weiner a spol. 2009, Ayazi a spol. 2009).

3.4.2.5 Porucha funkce horního jícnového svěrače

Pro vznik patologického EER je nutná porucha funkce horního jícnového svěrače (je nutné, aby byl častěji nebo nadměrně relaxován). Za jeden z možných mechanismů vzniku patologického EER je považována zvýšená náchylnost horního jícnového svěrače k relaxaci po podráždění proximálního jícnu refluxátem. Scziesniak prokázal, že u pacientů s refluxní laryngitidou došlo k signifikantně častějším relaxacím horního jícnového svěrače po nadměrné dilataci jícnu insuflovaným vzduchem v porovnání s kontrolní skupinou (Scziesniak a spol. 2009). Za další možné mechanismy, které způsobují poruchu horního jícnového svěrače jsou považovány: hypotonie horního jícnového svěrače, spontánní relaxace, nadměrné relaxace vyvolané polykáním a stresové faktory (Cook 2006).

Závažnost poruchy funkce horního jícnového svěrače nebývá závislá na množství gastroezofageálních refluxních epizod v oblasti distálního jícnu (může být fyziologické nebo patologické) (Koufman 2002, Sataloff a spol. 2006).

3.4.2.5 Snížení prahu citlivosti – chronicita obtíží

Poškození sliznice hypofaryngu a hrtanu vede ke snížení prahu citlivosti na škodlivé stimuly a trvá i několik týdnů až měsíců, než dojde k nastavení původního prahu citlivosti. V tomto období reaguje sliznice slabší obrannou reakcí. Tím lze vysvětlit, proč vymizení příznaků u pacientů s patologickým EER trvá i několik měsíců (Bardhan 2010).

3.4.2.6 Snížení reflexu addukce hlasivek

Následkem poškození sliznice hrtanu refluxátem dochází ke snížení reflexu addukce hlasivek. Reflex addukce hlasivek je mozgovým kmenem řízený obranný respirační reflex a jeho úlohou je způsobit addukci hlasivek po podráždění sliznice hypopharyngu a supraglotické oblasti a tím zabránit aspiracím. Při snížení tohoto

reflexu dochází k aspiracím (či mikrosapiracím) a další traumatizaci sliznice hrtanu a trachey (Aviv a spol. 2000, Suskind a spol. 2006).

3.5 Rozdíly mezi refluxní chorobou jícnu a patologickým EER

Z výše uvedených patofyziologických zjištění vyplývá, že RCHJ a patologický EER mohou vzniknout a působit nezávisle na sobě a liší se v mnoha směrech (typu refluxu, symptomech, klinickém obraze, výsledcích vyšetřovacích metod a odpovědi na léčbu) (tab. 3.3). Tím lze vysvětlit, proč typický příznak RCHJ, kterým je pálení žáhy, udává průměrně kolem 10 - 15% pacientů s patologickým EER. V žádné studii neudávalo pálení žáhy víc než 50% pacientů (Ossakow a spol. 1988, Koufman 1991, Toolhil a spol. 1997).

3.6 Klinické příznaky patologického EER

Patologický EER může vyvolat, udržovat nebo zhoršovat celou řadu symptomů a nemocí (tab. 3.1). Míra důkazů o podílu patologického EER na vzniku jednotlivých nemocí je různá a často se liší i závěry prací zkoumajících podíl EER na etiopatogenezi u stejné nemoci. Je to způsobeno tím, že příznaky EER jsou málo specifické, jejich intenzita kolísá, vyskytují se u různých pacientů v různé míře a jednoduchý diagnostický test neexistuje.

Z didaktického hlediska můžeme pacienty podle lokality kde patologické působení EER převažuje, rozdělit do 4 základních skupin podle toho, kde je maximum projevů. Tyto se mohou vzájemně kombinovat:

1. Hypofarynx a hrtan

Hypofarynx a hrtan představují nejčastější místo projevů EER. Postižení v této lokalitě se projevuje pokašláváním, zahleněním, chrapotem nebo vypadáváním hlasu a pocitu cizího tělesa v krku (globus faryngeus). Tyto problémy jsou většinou chronické, trvají několik měsíců, a typický pacient byl již několikrát pro tyto problémy léčen antibiotiky bez většího efektu. Část pacientů také absolvovala alergologické vyšetření s negativním výsledkem. Někdy bývá doporučována pro tyto problémy i tonzilektomie. Jen malá část pacientů udává pálení žáhy. Tito pacienti jsou většinou léčeni v ORL ambulancích.

Tabulka 3.3 Rozdíly mezi refluxní chorobou jícnu (RCHJ) a patologickým extraezofageálním refluxem (EER)

	RCHJ	EER
Patofyziologie		
Význam kyselosti	++++	+
Význam pepsinu	+	+++
Standardně výrazný počet refluxů	++++	+
Většinou malý počet refluxů	+	+++
Symptomy		
Pálení žáhy	++++	+
Chrapot, kašel, zahlenění, globus pharyngeus	+	++++
Výsledky vyšetřovacích metod		
Ezofagitida při gastrofibroskopii	++	+
Abnormální jícnová pH – metrie	++++	+
Abnormální faryngeální pH – metrie	+	+++
Typ refluxu		
Reflux v poloze na zádech	+++	+
Reflux ve vzpřímené poloze	+	+++
Odpověď na léčbu		
Účinek úpravy diety a životního stylu	++	+
Inhibitory protonové pumpy 1x denně	+++	+
Inhibitory protonové pumpy 2x denně	++++	+++

2. Hrtan, průdušnice, průdušky

V těchto oblastech se projevuje EER častým záchvatovitým kašlem, opakujícími se laryngospasmy nebo špatně kontrolovatelným astma bronchiale. Tito pacienti jsou často léčeni v plicních ambulancích s diagnózami různých forem astma bronchiale.

3. *Hltan a dutina ústní*

EER se zde projevuje jako faryngitida, pálení jazyka, zápach z dutiny ústní, povleklý jazyk a kazivost zubů. Tyto pacienty léčí nejčastěji stomatolog nebo obvodní lékař.

4. *Nos, paranazální dutiny a středouší*

EER se projevuje jako chronická nebo recidivující rinosinitida, sekretorická otitida nebo recidivující akutní otitidy. Tito pacienti zpravidla nereagují dostatečně na „standardní“ symptomatickou, antibiotickou nebo chirurgickou léčbu. Jsou to chroničtí pacienti ORL ambulancí.

Jednotlivé klinické jednotky dávané do souvislosti s EER nyní probereme jednotlivě podle orgánů, na které EER působí:

3.6.1 Nemoci hrtanu dávané do souvislosti s EER

Velmi těsný vztah mezi jícnem a hrtanem je důvodem, proč je právě hrtan ve vztahu k EER nejdéle a nejvíce studovaným orgánem. EER je dáván do souvislosti s celou řadou nemocí hrtanu (tab. 3.1). Podle Belafského patří k nejčastějším příznakům patologického EER v hrtanu (v sestupném pořadí): trvalý či přechodný chrapot, hlasová únava, vypadávání hlasu, chronické odkašlávání a výrazná tvorba hlenů (Belafsky a spol. 2002). Hickson udává jako nejčastější symptom (u 88% pacientů) časté odkašlávání (Hickson a spol. 2001), zatímco Koufman také chrapot (Koufman 2002). Nejčastější nemoci dávané do souvislosti s patologickým EER v oblasti hrtanu jsou:

- *Zadní (syn. refluxní) laryngitida*

Nejznámějším a v literatuře nejvíce popisovaným nálezem dávaným do souvislosti s EER je zadní laryngitida popsána Delahunty již v roce 1972 (Delahunty 1972). Zahrnuje nález cévní injekce, zarudnutí až otoku arytenoidních hrbolů a zadní komisury (Dršata a spol. 2010). Podle Aviva je otok zadní komisury charakterističtější znakem EER než její zarudnutí (Aviv 2000). Kromě změn v oblasti zadní komisury mívají pacienti s patologickým EER často i další nálezy jako pseudosulcus, difúzní otok hrtanu, hustý hlen a jiné. S cílem tyto nálezy standardizovat bylo Belafským vytvořeno Reflux finding score (viz kapitola 3.7.2)

- *Hlasivkový vřed a granulom*

Hlavní charakteristikou onemocnění je nález lokálního zánětlivého ložiska v oblasti processus vocalis. Etiologie je různorodá, EER je považován za jeden z významných faktorů vzniku hlasivkového granulomu (Dršata 2010).

- *Subglotická stenóza*

Souvislost mezi EER a vznikem subglotických stenóz je známa již od roku 1985, kdy Little demonstroval tento vztah na psím modelu (Little a spol. 2005). Walner zaznamenal pomocí pH-metrie vysokou incidenci RCHJ a EER u pacientů se subglotickou stenózou (Walner a spol. 1998). Významný efekt agresivní antirefluxní léčby na zlepšení pooperačních výsledků tracheoplastiky popsal Gray (Gray a spol. 1987). Účinkem antirefluxní léčby na regresi subglotických stenóz a zlepšení pooperačních výsledků se zabývají i další práce. Například Halstead uvádí, že po antirefluxní léčbě se obešlo bez chirurgické intervence 35% pacientů se subglotickou stenózou a k selhání endoskopické léčby došlo u výrazně menšího počtu pacientů (Halstead 1999). Na druhé straně ale existují i práce, které efekt antirefluxní léčby na výsledky chirurgicky léčených subglotických stenóz nezaznamenaly (Zalzal a spol. 1996).

- *Laryngospasmus*

EER je častou příčinou paroxysmálního laryngospasmu. Pozitivní účinek antirefluxní léčby byl potvrzen mnoha autory (Poelmans a spol. 2004, Obholzer a spol. 2008, Maceri a Zim 2001).

- *Karcinom hrtanu*

Je obecně známo, že RCHJ zvyšuje riziko vzniku adenokarcinomu a dlaždicobuněčného karcinomu jícnu. Obdobná souvislost se předpokládá i mezi patologickým EER (chronický zánět je považovaný za mutagen) a karcinomem hrtanu. Koufman a Burke zjistili EER u 66% pacientů s časným glotickým karcinomem (Koufman a Burke 1997). K podobným závěrům dospěl i Lewin a kol., který zjistil EER u 85% pacientů s dysplazií a s časným glotickým karcinomem hrtanu (Lewin a spol. 2003). Tyto studie však nebraly v úvahu další rizikové faktory (kouření, alkohol a jiné), které mohou být pro pacienty s EER a karcinomem hrtanu společné.

Galli a kol. zjistili statisticky významně častěji laryngeální karcinom ve skupině pacientů po gastrektomii (s významným duodenogastroezofageálním

refluxem) v porovnání se skupinou pacientů s kardiologickým onemocněním s podobným zastoupením rizikových faktorů (zejména kouření) (Galli a spol. 2006).

3.6.2 Nemoci hypofaryngu dáváné do souvislosti s EER

- *Globus pharyngeus*

Globus pharyngeus je definovaný jako pocit cizího tělesa („knedlíku“) v krku bez dysfagie či odynofagie. Jeho incidence mezi pacienty, kteří navštíví ORL ambulanci je 0,7–4,1% (Koufman 1991). Může být kolísající intenzity, přechodný nebo trvalý. U většiny pacientů nedochází po polknutí slin k jeho vymizení, zatímco při jídle nebo pití ano. Globus pharyngeus byl dlouho považován za psychogenní problém (globus hystericus), ale studie nepotvrdily rozdíly v duševním rozpoložení pacientů s globus pharyngeus a kontrolní skupinou a stále víc prací potvrzuje jeho souvislost s EER. Smit pomocí dvoukanálové pH-metrie zaznamenal kyselý EER u 30 % pacientů s globus pharyngeus a u 72% pacientů, kteří udávali globus pharyngeus a chrapot současně (Smit a spol. 2000). Jiní autoři udávají incidenci EER u pacientů s globus pharyngeus v rozmezí 30-90% (Jecker a spol. 2005, Karkos a Wilson 2008). Příčinou globus faryngeus může být i slabě kyselý reflux (Zeleník a spol. 2010). U pacientů s přetrvávajícími symptomy i přes vysokou dávku inhibitoru protonové pumpy byl prokázán dokonce u 64,7% (Anandasabapathy a Jaffin 2006).

- *Dysfagie*

Dysfagie znamená obtížné polykání a subjektivně je pocíťována jako uváznutí sousta během jeho cesty z úst do žaludku. Může být způsobena celým spektrem nemocí, a její příčinou může být i RCHJ (udává ji asi 40% pacientů) a/nebo EER (Tedla a spol. 2009). Zatímco RCHJ způsobuje jícnovou (dolní) dysfagii, EER může přispívat k orofaryngeální (horní) dysfagie. U pacientů s RCHJ je příčinou dysfagie ezofagitida se zúžením jícnového lumen. V časných stádiích je zúžení způsobeno zánětlivým edémem, později dochází k fibróze a strikturám. U pacientů s EER se na orofaryngeální dysfagii podílí chronické dráždění sliznice hypofaryngu refluxátem, porucha motility horního jícnového svěrače a (mikro)aspirace způsobené snížením citlivosti reflexu addukce hlasivek (Tedla a spol. 2009).

- *Obstrukční sleep apnoe/hypopnoe*

Několik studií potvrdilo, že RCHJ je poměrně častým nálezem u pacientů s obstrukčním sleep apnoe/hypopnoe (OSA) a podobný vztah se předpokládá i mezi EER a OSA (Jecker a spol. 2005). Mamede pozoroval hypertrofii kořene jazyka (překryté glosopiglotické valemuly) u pacientů s laryngeálními příznaky EER i bez nich, přičemž u prvně uvedených zaznamenal hypertrofii kořene jazyka signifikantně častěji (Mamede a spol. 2000). Payne zaznamenal u pacientů s OSA signifikantně vyšší Reflux finding score a snížení reflexu addukce hlasivek (Payne a spol. 2006). Wise zjistil EER pomocí pH-metrie u 60,7% pacientů s OSA (Wise a spol. 2006).

3.6.3 Nemoci ucha davané do souvislosti s EER

- *Recidivující akutní středoušní záněty a chronická sekretorická otitida*

Tasker prokázala pepsin u 91% vzorků středoušní tekutiny odebrané dětem s chronickou sekretorickou otitidou, z toho ve 29% vzorků byl pepsin aktivní (Tasker a spol. 2002). Zároveň zjistila, že průměrná koncentrace pepsinu ve středoušním výpotku je 1000x vyšší než sérové hladiny, čímž dokázala, že pepsin se do středouší může dostat jenom refluxem.

Další studie prokázaly pepsin ve středoušní tekutině u 56% (Crapko a spol. 2007), resp. 73% (Lieu a spol. 2005) vzorků. Nejlépe designovanou studií je práce O'Reillyho z roku 2008, kdy do studie zahrnuli 509 pacientů podstupujících myringotomii pro recidivující OMA a OMS, kontrolní skupinu tvořilo 64 dětí, u kterých byla prováděná kochleární implantace. Incidence pepsinu byla ve skupině s recidivujícími akutními středoušními záněty a chronickou sekretorickou otitidou signifikantně vyšší (u 20% vzorků) v porovnání s pacienty podstupujícími kochleární implantaci (u 1,5% vzorků). Dále zjistili, že pepsin se ve středouší vyskytuje častěji u dětí mladších než 1 rok a u dětí s purulentním výtokem (O'Reilly a spol. 2008).

Kromě pepsinu byla u 32% vzorků pacientů s chronickou sekretorickou otitidou ve středouší potvrzena také přítomnost žlučových kyselin, které jsou škodlivé i při vyšším pH než pepsin (Klokkenburg a spol. 2009). Práce zabývající se průkazem refluxu u pacientů s OMS pomocí 24hodinové pH-metrie prokázaly významnější reflux v porovnání s kontrolní skupinou (Rozmanic a spol. 2002, Keles a spol. 2004, Velepica a spol. 2004).

3.6.4 Nemoci nosu a paranazálních dutin dávané do souvislosti s EER

- *Chronická rinosinusitida*

O EER a RCHJ je uvažováno jako o jednom z faktorů, který může přispívat ke vzniku nebo zhoršovat chronickou rinosinusitidu. Je známo, že u části pacientů s CHR dojde po endoskopické endonazální operaci k časné recidivě nemoci. DelGaudio zjistil pomocí 3kanálové pH-metrie, že dospělí pacienti s refrakterní či recidivující chronickou rinosinusitidou mají signifikantně více nazofaryngeálních refluxů než ti, kteří jsou po chirurgické léčbě bez příznaků a doporučuje jako součást léčby u pacientů s refrakterní chronickou rinosinusitidou antirefluxní terapii (DelGaudio a spol. 2005). Stejný názor zastává i Pincus, který ve své studii potvrdil dobrý efekt inhibitorů protonové pumpy v léčbě těchto pacientů (Pincus a spol. 2006). Jecker zjistil u pacientů s chronickou rinosinusitidou signifikantně více gastroezofageálních refluxních epizod v porovnání s kontrolní skupinou, zatímco extraezofageální epizody se signifikantně nelišily. Za mechanismus který může zhoršovat nebo udržovat chronické zánětlivé změny v nose a paranazálních dutinách považuje vagem zprostředkovanou reflexní zánětlivou reakci (Jecker a spol. 2006).

Podle EPOSu (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) je vztah mezi EER a chronickou rinosinusitidou na úrovni důkazu III. stupně. EPOS také shrnuje, že pacienti s chronickou rinosinusitidou a zároveň EER prokázaným pH-metrií mají po antirefluxní léčbě signifikantně častěji zmírnění klinických obtíží (Fokkens a spol. 2007).

3.6.5 Ostatní nemoci dávané do souvislosti s EER

- *Zvýšená kazivost zubů, pálení jazyka, zápach z dutiny ústní*

Míra důkazů o účasti EER v patogenezi těchto nemocí se různí (Poelmans a Tuck 2005, Schroeder a spol. 1995).

- *Záchvatovitý kašel, špatně kontrolované astma bronchiale, plicní fibróza, bronchiektázie*

Tyto klinické jednotky uvádíme pro úplnost. V odebrání anamnézy je nutné na ně myslet, pokud se u pacienta vyskytují, zvyšují pravděpodobnost patologického EER. Diagnostika a léčba těchto nemocí probíhá na plicních odděleních.

3.7 Diagnostika extraezofageálního refluxu

Diagnostika EER je obtížná, důvodem je komplikovaná patofyziologie a fakt, že příznaky EER jsou nespecifické, v čase kolísají a existuje rozdílná vnímavost pacientů ke složkám refluxátu. Jednoduchý a vysoce senzitivní test k průkazu EER neexistuje. Základní diagnostika vychází z anamnézy a vyšetření hrtanu, ve kterém hledáme možné známky EER. Jako další v pořadí je nejčastěji využíván diagnosticko-terapeutický test pomocí inhibitoru protonové pumpy. „Zlatý standard“ v diagnostice EER představuje 24hodinová dvoukanálová pH-metrie s umístěním proximálního senzoru nad úroveň horního jícnového svěrače. Nové diagnostické metody (kombinace měření jícnové impedance a pH, měření orofaryngeálního pH systémem Restech, diagnostika pepsinu pomocí Peptestu) zatím nejsou rozšířené v běžné klinické praxi a jejich úloha a přínos jsou předmětem řady výzkumů. Je důležité připomenout, že nálezy jakýchkoliv laboratorních vyšetření je nutné vždy interpretovat spolu s klinickými obtížemi pacienta.

3.7.1 Anamnéza

Lze stanovit 3 základní typy pacientů s patologickým EER přicházejících na ORL vyšetření, kteří se v anamnestických údajích významně liší:

a) *Pacienti s komplexem symptomů*

Jde o nejtypičtější pacienty, udávající mnoho problémů, které vyplývají z působení patologického EER, nejčastěji v oblasti hypofaryngu a hrtanu (chrapt, zahlenění, pokašlávání, nucení k odkašlávání, globus). Obtíže jsou zpravidla dlouhodobé (měsíce až léta) a často bývají nasazována antibiotika. Ve většině případů pacienti neudávají pálení žáhy, pokud ano, tak zpravidla jenom velmi zřídka (1-2x měsíčně). Tito pacienti často udávají, že již v minulosti absolvovali alergologické nebo plicní vyšetření s negativním nálezem. Součástí anamnézy je i životospráva pacienta. Cílenou anamnézou můžeme zjistit další symptomy vyplývající z postižení dalších orgánů, jako záchvaty kašle, chrápání, zápach z dutiny ústní, otitidy a další (viz kapitola 3.6).

S cílem vytvořit nástroj na vyhodnocování závažnosti anamnestických dat u pacientů se suspektním patologickým EER byl vytvořen Belafským dotazník *Reflux symptom index – RSI* (tab. 3.4). Podle autorů je u pacientů s RSI > 13 velká pravděpodobnost, že obtíže jsou způsobeny EER. Dále udávají, že RSI

vykazuje vysokou míru opakovatelnosti, a doporučují jej k porovnání obtíží pacienta před a po léčbě (Belafsky a spol. 2002).

Nevýhodou dotazníku je, že vysoké skóre vykazují kuřáci, pacienti po radioterapii a neurotičtí pacienti. U těchto skupin pacientů jej proto nelze použít. Další nevýhodou je, že je zaměřen hlavně na problémy týkající se hrtanu, a nejsou v něm další příznaky a nemoci, které může patologický EER způsobovat, jako například recidivující sinusitidy, otitidy, chrápání, zápach z dutiny ústní a další (viz kapitola 3.6).

Tabulka 3.4 Dotazník pro pacienta ke zjištění Reflux symptom index (RSI).

Pacient má za úlohu k jednotlivým problémům přiřadit číslo 0 – 5 podle toho, jak moc jej jednotlivé problémy obtěžovaly v posledních měsících. Pokud je RSI (t. j. součet bodového ohodnocení jednotlivých položek) větší než 13, je velká pravděpodobnost, že obtíže jsou způsobeny extraezofageálním refluxem (Belafsky a spol. 2002).

Jak významně Vás obtěžovaly následující problémy v posledních měsících?	0 – bez obtíží 5 – závažné problémy					
	0	1	2	3	4	5
Chrapot nebo jiný problém s hlasem	0	1	2	3	4	5
Časté odkašlávání, nutnost odstranit hleny z krku	0	1	2	3	4	5
Nadměrná tvorba hlenů v krku a nosohltanu	0	1	2	3	4	5
Ztížené polykání jídel, nápojů nebo tablet	0	1	2	3	4	5
Kašel po jídle nebo ulehnutí	0	1	2	3	4	5
Obtěžující, těžko ovlivnitelný kašel	0	1	2	3	4	5
Pocit cizího tělesa (knedlíku) v krku	0	1	2	3	4	5
Pálení žáhy, bolesti na hrudi, pocit plnosti nebo návrat potravy do dutiny ústní	0	1	2	3	4	5

b) Pacienti s „malým“ problémem

Jedná se o pacienty, kteří mají občasné problémy vyplývající z postižení jedné či dvou oblastí. Nejčastěji se jedná o chrapot, zahlenění či globus.

c) Pacienti bez subjektivních problémů

Pacienti mohou mít patologický EER a zároveň nemusí mít žádné subjektivní problémy. Může být přítomna hypertrofie zadní komisury (nejčastěji), otok

hlasivek či pseudosulcus vocalis (viz dále), nebo dokonce granulom způsobený EER, ale nález nemusí způsobovat chrapot nebo jiné subjektivní problémy, což lze částečně vysvětlit tím že pacient má nižší práh citlivosti. Tyto nálezy jsou nejčastěji náhodné a v jejich léčbě se řídíme individuálně (granulom například léčíme, zatímco mírnou hypertrofií zadní komisury v tomto případě, když pacienti nemají žádné subjektivní problémy, obvykle neléčíme).

3.7.2 ORL vyšetření se zaměřením na vyšetření hrtanu

V průběhu ORL vyšetření se kromě nálezů svědčících pro chronickou rinosinuitidu či chronickou otitidu věnujeme zejména vyšetření hypofaryngu a hrtanu, které bývají patologickým EER nejčastěji postiženy (anatomicky jsou nejbližší). Nejčastějším nálezem v hrtanu uváděným v souvislosti s EER je zadní (refluxní) laryngitida. Zahnuje zhrubnutí, zarudnutí a otok zadní komisury a arytenoidních hrbolů. Názory různých autorů na to, která z těchto tří změn je nejvíce charakteristická pro EER, však nejsou jednotné. Zadní laryngitida však není specifická jenom pro EER a může jí způsobovat řada dalších příčin od alergie až po nádorové onemocnění (Belafsky 2006). Zadní laryngitida zároveň není jediná změna, kterou EER na sliznici hrtanu způsobuje. Nejednotnost v popisování nálezů v hrtanu a snaha slizniční změny standardizovat vedla Belafského k vytvoření *Reflux finding score - RFS* (tab. 3.5) (Belafsky a spol. 2001).

Jednotlivé položky RFS mají samy o sobě jen malou prediktivní hodnotu a jednotlivé nálezy jsou často přítomny i u asymptomatických pacientů (jejich průměrné RFS je 5,2). Hodnocení se neprovádí u pacientů v akutním respiračním infektu, kdy můžeme v hrtanu sledovat hned několik položek z RFS (otok, erytém a další). V následující části popisujeme jednotlivé položky RFS (Belafsky a spol. 2001, Belafsky a spol. 2002).

- *Pseudosulcus vocalis* (obr. 3.2) vzniká podrážděním subglotické sliznice refluxátem. Obraz zářezu těsně pod hlasivkou vzniká proto, že v této oblasti je jenom nepatrná vrstva submukózního prostoru, což zde limituje rozsah zánětlivých změn. Distálněji se množství submukózy zvyšuje a otok je proto výraznější. *Pseudosulcus vocalis* se rozprostírá od přední komisury až k zadní stěně hrtanu. Tím se liší od pravého *sulcus vocalis*, který vzniká přijizvením epitelu hlasivky k hlasivkovému vazů a je proto lokalizován jen v délce hlasivky (1, 2, 3).

Tabulka 3.5 Reflux finding score (RFS).

Jednotlivé nálezy se hodnotí při videolaryngoskopickém vyšetření. Pokud je celkové RFS větší než 7, můžeme si být podle Belafského na 95% jisti, že nálezy v hrtanu je způsoben EER (Belafsky a spol. 2001).

Hodnocený nálezy	Bodové ohodnocení
Subglotický otok (pseudosulcus)	0 – nepřítomen, 2 – přítomen
Obliterace ventrikulu Morgani	0 – není, 2 – částečná, 4 - úplná
Erytém/hyperémie	0 – není, 2 – pouze arytenoidní hrboly, 4 – difúzní
Otok hlasivek	0 – není, 1 – mírný, 2 – střední, 3 – těžký, 4 – polypoidní
Difúzní otok hrtanu	0 – není, 1 – mírný, 2 – střední, 3 – těžký, 4 – obstruující
Hypertrofie zadní komisury	0 – není, 1 – mírná, 2 – střední, 3 – těžká, 4 - obstruující
Granulom/granulace hrtanu	0 – nepřítomny, 2 – přítomny
Hustý hlen v hrtanu	0 – nepřítomen, 2 – přítomen

Obrázek 3.2 Pseudosulcus vocalis



- *Obliterace Morganského ventrikulu* vzniká následkem otoku hlasivek a ventrikulárních řas. Může být částečná, nebo úplná (obr. 3.3).

Obrázek 3.3 Úplná obliterace Morganského ventriklu



- *Erytém/hyperémie* je možné pozorovat u méně než poloviny pacientů s EER. Hodnocení zarudnutí může být ovlivněno typem endoskopu, světlem, typem kamery a nastavením monitoru. Proto není v RFS hodnocen stupeň zarudnutí, ale je hodnoceno, zda je erytém lokalizován jen na arytenoidních hrbolech, nebo difúzně postihuje celý hrtan (obr. 3.4).

Obrázek 3.4 Difúzní erytém hrtanu



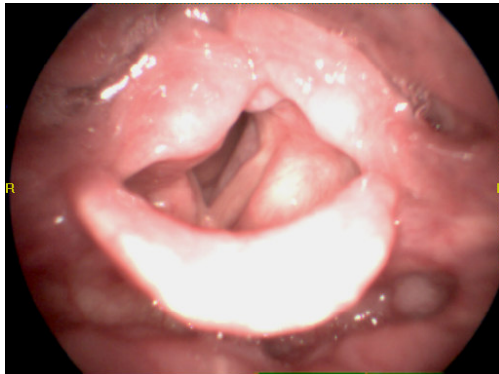
- *Otok hlasivek* je podle závažnosti ohodnocen 1 - 4 body. Škála změn se rozprostírá od stupně 1, který je charakterizován lehkým otokem hlasivek, až po stupeň 4, který odpovídá polypoidním formacím nebo Reinkeho edému (obr. 3.5).

Obrázek 3.5 Těžký otok hlasivek



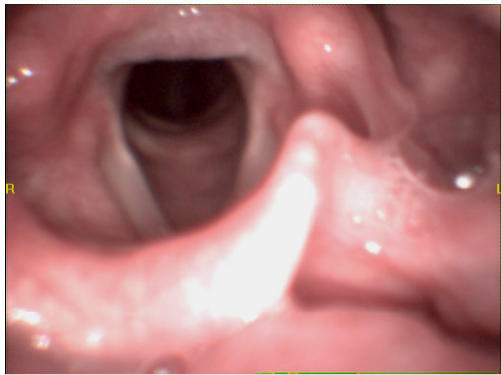
- *Difúzní otok hrtanu* hodnotíme na základě poměru volných dýchacích cest ke skeletu hrtanu. U 1. stupně sledujeme jakýkoliv viditelný difúzní otok hrtanu, u 2. stupně (obr. 3.6) je lumen dechové štěrbiny sníženo následkem hypertrofie zadní komisury. U 3. stupně je následkem těžkého otoku snížený poměr volných dýchacích cest ke kostře hrtanu na méně než polovinu a u 4. stupně se otok hrtanu klinicky manifestuje jako dyspnoe.

Obrázek 3.6 Difúzní otok hrtanu 2. stupně



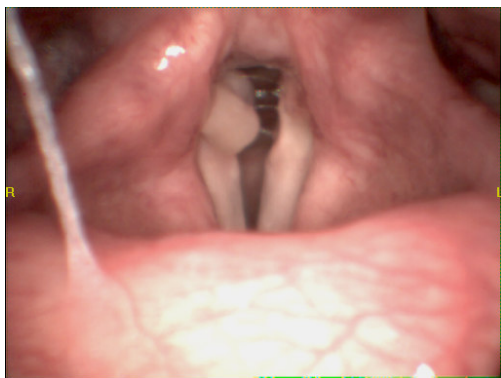
- *Hypertrofie zadní komisury* je označovaná jako mírná, pokud má jenom lehce zbytnělý nerovný vzhled. Jako středně závažnou ji označujeme, pokud svým otokem vytváří rovnou čáru v zadní části hlasivek (obr. 3.7), jako těžkou pokud se vyklenuje směrem do dýchacích cest a jako obstruující, pokud významně zmenšuje lumen glottis.

Obrázek 3.7 *Hypertrofie zadní komisury středního stupně*



- *Granulom/granulace* (obr. 3.8), stejně tak jako *hustý hlen v hrtanu* (obr. 3.9) je ohodnocen 2 body.

Obrázek 3.8 *Granulom pravé hlasivky*



Obrázek 3.9 *Hustý hlen na pravé hlasivce*



3.7.3 Diagnosticko – terapeutický test

Diagnosticko-terapeutický test (DTT) spočívá v podávání inhibitoru protonové pumpy (IPP) 2x denně po dobu 12 týdnů. Dávka IPP je vyšší a doba trvání delší v porovnání s DTT prováděným gastroenterology v diagnostice RCHJ (Koufman 2002). DTT má několik nevýhod a „úskalí“, které je potřeba brát v úvahu:

- Vzhledem k nutnosti dlouhodobého a pravidelného užívání bývá nižší compliance.
- V průběhu medikace IPP se mohou objevit nežádoucí účinky, nejčastěji dyspeptické problémy, nevolnost, nebo na druhé straně zvýšení apetitu a přibírání na váze (Altman a Radosevich 2009). Změna typu IPP většinou tyto problémy vyřeší.
- V průběhu léčby může dojít k vymizení symptomů, které byly způsobeny jinou příčinou. Pacienti jsou poté na základě DTT vedeni pod diagnózou patologického EER (v tomto případě nesprávně) je jim doporučována dlouhodobá léčba IPP (Belafsky 2006).
- Pokud v průběhu léčby nedojde k vymizení symptomů, může to být způsobeno několika faktory (špatná compliance, nízká dávka, krátký čas léčby nebo se o EER vůbec nejedná) a stojíme před rozhodnutím, zda léčbu prodloužit, zvýšit dávku léků, přidat do léčby prokinetikum, či zda vlastně vůbec v léčbě pokračovat.

3.7.4 Ambulantní 24hodinová dvoukanálová pH-metrie

Ambulantní 24hodinová dvoukanálová pH-metrie (dále jenom pH-metrie) představuje „zlatý standard“ v diagnostice kyselých EER epizod (Postma 2000, Postma 2002). Je dobře tolerována většinou pacientů (více jak 90%) a její senzitivita je kolem 80% (Belafsky 2006) (obr. 3.10).

Metodika provádění pH-metrického vyšetření k průkazu EER se v posledních letech standardizovala a od pH-metrie prováděné gastroenterology se podstatně liší (Postma 2002). pH-metrické vyšetření s jedním senzorem umístěným 5 cm nad úroveň dolního jícnového svěrače (standardně jej provádí většina gastroenterologických pracovišť) je vhodné pouze k průkazu RCHJ a v diagnostice EER je nedostatečné. Důvodem je, že abnormální pH-metrický nálezn ze senzoru umístěného 5 cm nad

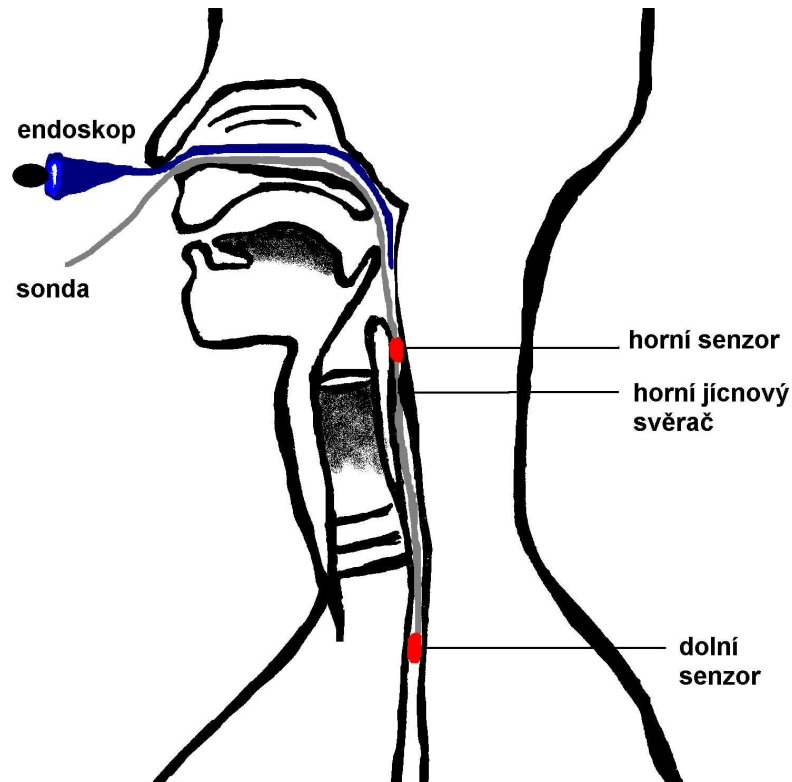
úrovni dolního jícnového svěrače neznamena, že pacient musí mít EER, a opačně, normální pH-metrický nález v této oblasti nevyklučuje možnost EER (Postma 2002).

Obrázek 3.10 *Pacientka se zavedenou pH-metrickou sondou. Katétr je zaveden přes levý nosní průduch a je fixován k nosu náplastí. Neutrální elektroda je fixovaná nad sternum.*



Pro průkaz EER je důležité prokázat refluxní epizody dostávající se až nad úroveň horního jícnového svěrače. Proximální senzor dvoukanálové sondy bývá proto umístěn nad úroveň horního jícnového svěrače, a to buď po předchozím manometrickém ověření lokality horního jícnového svěrače, nebo pod přímou kontrolou flexibilním endoskopem (Smitova technika) (Smit a spol. 1998, Belafsky a spol. 2006) (obr. 3.11).

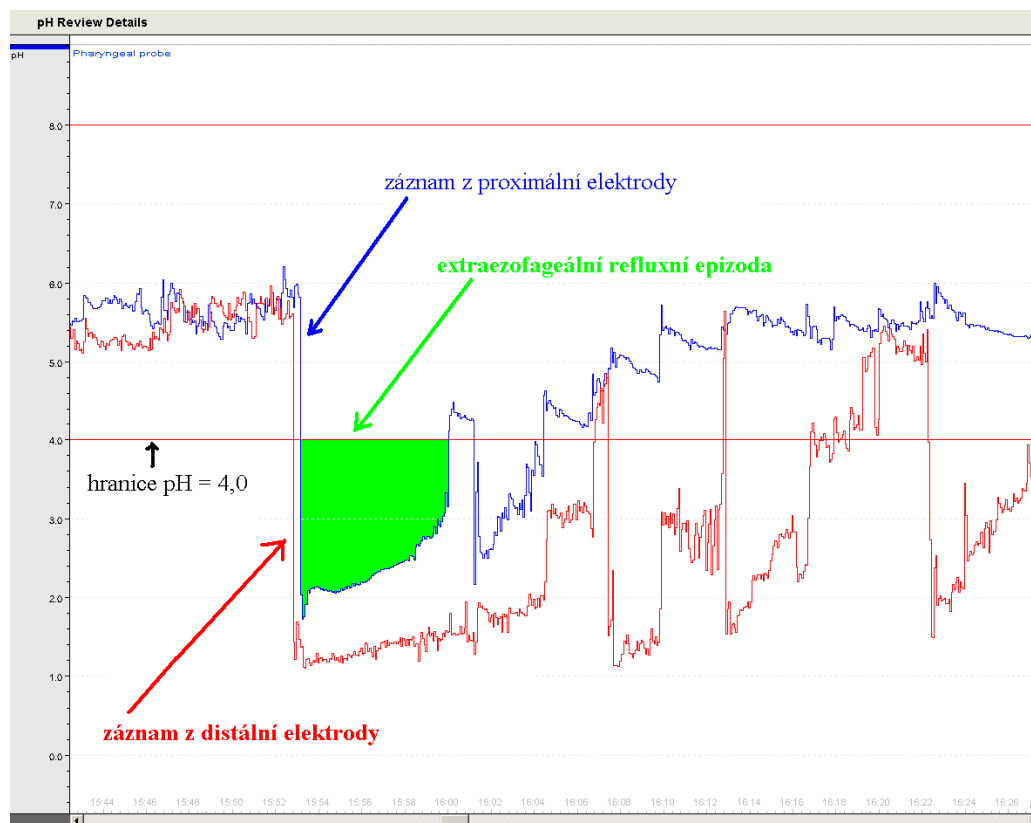
Obrázek 3.11 Schéma zavedení pH-metrické sondy Smitovou technikou. Proximální senzor je umístěn nad úroveň horního jícnového svěrače pod kontrolou transnazálním flexibilním endoskopem, distální senzor je 15 pod ním.



Postma a kol. stanovili 4 kritéria, které by měla být současně splněna, aby pokles pH v proximálním senzoru mohl být považován za EER epizodu (Postma 2002):

1. pokles $\text{pH} \leq 4,0$ (práce posledních let zabývající se funkcí a stabilitou lidského pepsinu ukazují, že pepsin je aktivní (a tedy může poškozovat tkáň) i při vyšším pH, a proto někteří autoři obhajují použití hladiny $\text{pH} \leq 5,0$ jako kritérium refluxní epizody pro EER),
2. pokles v proximálním senzoru musí následovat ihned po poklesu v distálním senzoru,
3. změny pH v průběhu jídla a pití se nepočítají,
4. pokles pH musí být rychlý (obr. 3.12).

Obrázek 3.12 Záznam 24hodinové dvoukanálové pH-metrie. Na obrázku je zachycena extraezofageální refluxní epizoda.



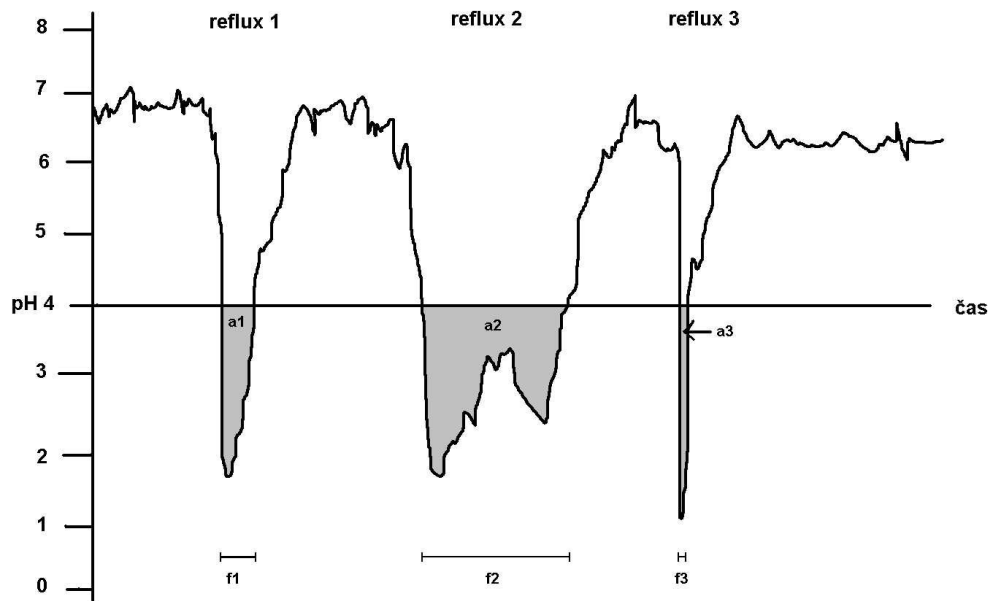
3.7.4.1 Způsoby hodnocení pH-metrického záznamu

Existují tři základní způsoby, kterými lze záznam pH-metrického vyšetření vyhodnocovat (obr. 3.13):

1. *počet epizod* – je součet EER epizod v průběhu celého pH-metrického vyšetření. Nevýhodou posuzování závažnosti EER pomocí počtu epizod je fakt, že délka jednotlivých epizod může značně kolísat. Kromě toho nepanuje shoda v tom, kolik EER epizod je již patologických (nejvíce autorů udává jako patologickou hodnotu více než 6 epizod) (Richardson a spol. 2004).
2. *frakční čas pH < 4,0 za 24 hodin* – je poměrné číslo vzniklé poměrem doby, po kterou bylo pH < 4,0 a celkovou dobou pH-metrického záznamu. Vyjadřuje se v procentech. Za patologický nález je považován frakční čas vyšší než 0,1% (Richardson a spol. 2004).

Obrázek 3.13 Tři parametry k hodnocení reflexních epizod.

Na obrázku jsou znázorněny 3 refluxní epizody (reflux 1, reflux 2, reflux 3). Jejich celkový frakční čas vznikne podílem součtu doby trvání všech refluxů ($f_1 + f_2 + f_3$) a celkové doby trvání pH-metrického záznamu. Reflux area index vznikne součtem ploch pod pH 4,0 ($a_1 + a_2 + a_3$) jednotlivých refluxních epizod, přičemž výsledek je vztažen k celkové době záznamu. Nejpřesnějším parametrem pro posouzení závažnosti refluxu je reflux area index.



3. *reflux area index (RAI)* – je to absolutní číslo, které odpovídá součtu ploch všech refluxních epizod pod určenou hranici pH (nejčastěji 4,0 nebo 5,0), přičemž výsledek je vztažen k celkové době záznamu. Právě RAI je v současnosti považován za nejpřesnější parametr v hodnocení závažnosti EER (Reichel a Issing 2008). Výhodou RAI je, že bere v úvahu i to, jak výrazně kyselý reflux byl, nejen jak dlouho trval. RAI je absolutní číslo, které odpovídá součtu ploch pod určenou hranici pH (nejčastěji 4,0 nebo 5,0). Vyšetřením u zdravých dobrovolníků byla stanovena hranice patologického RAI4 na 6,3 a patologického RAI5 na 72,6 (Reichel a Issing 2008). Důvodem posouvání hranice pro patologický EER na pH 5,0 jsou zjištění o citlivosti sliznic horních cest dýchacích a negativním působení pepsinu, který si zachovává část stability a aktivity i při vyšším pH.

3.7.4.2 Nevýhody pH-metrie

- Sondu netoleruje asi 10% pacientů (Belafsky 2006).
- Negativní nález při pH-metrii nevylučuje patologický EER (senzitivita kolem 80%).
- U části pacientů (asi 30% pacientů) není výsledek pH-metrie zcela jednoznačný (RAI 0,1 – 6,3) – je nutné se řídit problémy pacienta a lokálním nálezem.
- pH-metrie neodhalí všechny slabě kyselé (pH 4,0– 6,9) a zásadité (pH > 7,0) refluxní epizody, jejichž význam se dostává do popředí v posledních letech, a to zejména v souvislosti se sledováním negativního působení pepsinu na sliznice ORL oblasti. Měření slabě kyselých a zásaditých refluxů je možné měřením jícnové impedance (Dolina a spol. 2009).

3.7.5 Další metody používané k vyšetření EER

- *Ezofagogastrofibroskopie* diagnostikuje postižení jícnu refluxátem. Pro diagnostiku EER není vhodná a není ji proto nutné při podezření na EER standardně provádět. Refluxní ezofagitida bývá prokázána jen u méně než 1/3 pacientů s EER (Wiener a spol. 1989), většinou se jedná o pacienty, u kterých se vyskytuje RCHJ i EER současně. V praxi se nejčastěji jedná o pacienty s příznaky EER a zároveň s pálením žáhy, indikace k ezofagogastrofibroskopii u těchto pacientů se řídí doporučeními České gastroenterologické společnosti pro refluxní chorobu jícnu (Lukáš a spol. 2009). Zcela jistě by měla být ezofagogastrofibroskopie provedena u pacientů s varovnými příznaky RCHJ (dysfagie, odynofagie, hubnutí, anémie, hemateméza, meléna), u pacientů nereagujících dostatečně na léčbu, u obézních (často mají hiátovou hernii), nebo u nejasných stavů. (Lukáš a spol. 2009, Tedla a spol. 2009).
- *Kombinace vícekanálového monitorování nitrojícnové impedance a pH-metrie* umožňuje monitorovat i slabě kyselé nebo zásadité refluxní epizody. Kromě pH refluxátu je schopna poskytnout informace o kvalitě refluxátu (voda, vzduch) a výšce propagace refluxátu v jícnu. Vše uvedené výrazně zlepšuje diagnostiku refluxů a tato nová metoda se nejspíše stane v nejbližších letech novým „zlatým standardem“ v diagnostice jak RCHJ tak EER (Chonchillo a spol. 2008, Dolina a spol. 2008, Dolina a spol. 2009).

- *Jícnová manometrie* představuje důležitou metodu k posouzení motility jícnu a funkce obou svěračů a přispívá tak k odhalení primárních a sekundárních funkčních poruch jícnu, které mohou být za vznik EER odpovědné (Lukáš a spol. 2003).
- *Endoskopické vyšetření polykacího aktu a citlivosti hrtanu* slouží k určení citlivosti reflexu addukce hlasivek, přičemž jeho snížení je nejčastěji způsobeno EER. Při vyšetření se dráždí sliznice hrtanu těsně před arytenoidním hrbolem vzduchovým impulsem postupně se zvyšující intenzity do té doby, než dojde k addukci hlasivek (Aviv a spol. 2000, Suskind 2006).
- *Měření pH v oblasti orofaryngu – Restech® systém*
Restech® systém je zařízení k měření pH v oblasti hltanu. Senzor vysoce citlivé antimonové sondy je umístěný na špičce 1,5 mm tlustého katétru, který je zaveden do úrovně uvuly. Na ochranu proti vyschnutí mu postačuje kondenzace vydechaného vzduchu. Vysoká citlivost zařízení umožňuje měřit pH nejen tekutiny, ale i drobných kapek aerosolu (Weiner a spol. 2009, Ayazi a spol. 2009). Data jsou přenášena bezdrátově do záznamového zařízení. Svítící konec katétru usnadňuje jeho přesné umístění za uvulu. Protože katétr není zaveden do jícnu, vyšetření toleruje více pacientů v porovnání s tradiční pH-metrií jícnu. Byla již vypracována i normativní data u bezpříznakové skupiny a stanovené patologické hodnoty, jejichž korelaci s problémy pacientů bude nutné ověřit v dalších studiích (Ayazi a spol. 2009).
- *Peptest (detekce pepsinu)*
Pomocí Peptestu je možné detekovat pepsin v různých vzorcích (sliny, sputum, středoušní tekutina a jiné). Reakce pepsinu s vysoce specifickými monoklonálními protilátkami se projeví objevením „čárky“ na vyšetřovaném proužku podobně jako v těhotenském testu. Vyšetření je schopné detekovat 16ng pepsinu v 1ml a trvá asi 15-20 minut. Autoři udávají 88% senzitivitu a 87% specificitu vyšetření (Strugala a spol. 2009).

3.8 Léčba extraezofageálního refluxu

Dříve než se začne s léčbou EER, je nutné *vyločit závažnější příčiny* pacientových obtíží, které se mohou projevat úplně stejně jako EER (například u dysfonie je nutné vyloučit tumor, u dysfagie divertikl či stenózu atd.). Léčba EER musí být *včasná, agresivní a dostatečně dlouhá*.

3.8.1 Režimová a dietní opatření

Režimová a dietní opatření představují podstatnou součást léčby. Jsou shodná s těmi, která jsou doporučována v léčbě RCHJ (tab. 3.6) (Lukáš a spol. 2003)

Tabulka 3.6 Režimová a dietní opatření doporučována u pacientů s EER a RCHJ

Vyvarujte se čokolády a pití kávy
Vyhňte se tučným jídlům
Jezte častěji menší porce
Nejezte před spaním ani v noci
Snižte nadváhu
Vzdejte se alkoholu
Přestaňte kouřit
Nenoste těsné oblečení
Vyhýbejte se velké námaze
Vyhňte se stresu

3.8.2 Medikamentózní léčba

- *Inhibitory protonové pumpy (IPP) (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol a další):* představují t.č. zlatý standard v léčbě EER. Léčba musí být pravidelná, dostatečně dlouhá (3 - 6 měsíců) a v dostatečné dávce (2x denně) (Postma a spol. 2002). Zásadní je správné užívání IPP – nalačno, 30-60 minut před jídlem. Limitem léčby IPP je, že z ní bude profitovat jenom část pacientů s převahou kyselých refluxních epizod. IPP jsou dobře snášeny a mají minimum nežádoucích účinků.
- *Suspenze alginátu:* Bylo zjištěno, že alginát váže pepsin a žlučové kyseliny ze žaludečního sekretu, čímž se vysvětluje jeho pozitivní účinek u pacientů s EER (Strugala a spol. 2009). Pilotní studie prokázaly signifikantní snížení symptomů EER u pacientů léčených alginátem v porovnání s placebem (Mc Glashan a spol.

2009). Část autorů doporučuje přidat pacientům, kteří nemají po IPP dostatečnou úlevu 10 ml suspenze alginátu před spaním. Jiní autoři doporučují (zejména u pacientů s mírnějšími příznaky) opačný postup, tj. začít léčbu suspenzí alginátu 3-4x denně a IPP přidat do kombinace při neúspěchu této léčby.

- *Prokinetika (např. itopropid)*: Prokinetika zvyšují peristaltiku jícnu, zvyšují evakuaci žaludku, a zvyšují také tonus dolního jícnového svěrače. Všemi těmito mechanismy snižují počet a závažnost refluxů. Musejí však být podávána dostatečně často (nejčastěji 3x denně) co může vést ke snížení compliance. Lze je využít v kombinaci s IPP u pacientů, kteří nemají při izolované léčbě IPP dostatečnou úlevu (Zeleník a spol. 2008).
- *Blokátory H_2 receptorů* jsou účinné u méně než poloviny pacientů (Sataloff a spol. 2006).
- *Antacida* mají u pacientů s EER minimální efekt.

Nízká compliance je nejčastějším důvodem, proč je léčba EER „neúčinná“, proto je velmi důležité pacienta důkladně poučit o nutnosti pravidelného a správného užívání předepsané medikace. Nejčastější příčinou špatné compliance je to, že pacient nevěří, že jeho problémy jsou způsobeny EER (nepálí mě žáha, nemám reflux) a jsou v tom často utvrzováni i jinými lékaři, kteří mají o EER malé povědomí, a směřují spolu navzájem RCHJ a EER. Vysvětlení rozdílů mezi EER a RCHJ je proto zcela zásadní. Při stanovení správné diagnózy, nasazení správné léčby v dostatečné dávce a dobré compliance lze EER úspěšně léčit kombinací diety, úpravy životosprávy a výše uvedených léků u cca 80% pacientů.

3.8.3 Chirurgická léčba

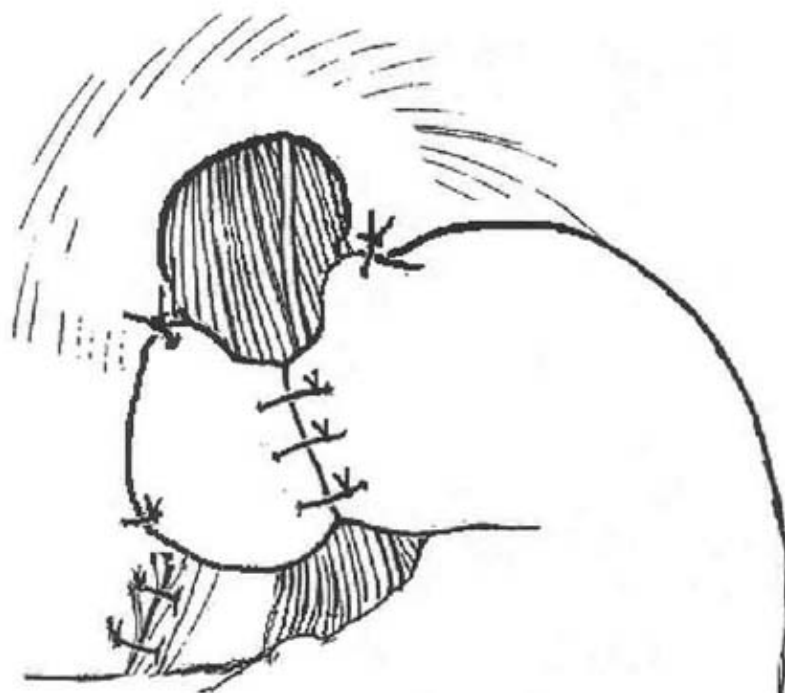
Chirurgická léčba představuje poslední možnost ovlivnění EER. Jsou k ní indikováni zejména:

- pacienti s výraznými symptomy nereagujícími na konzervativní léčbu (např. pacienti se subglotickou stenózou, opakovanými laryngospasmy atd.),
- mladí pacienti s nutností dlouhodobé agresivní medikamentosní léčby,
- pacienti netolerující medikamentózní léčbu (Postma a spol. 2002).

Nejrozšířenější operační metodou je *Nissenova fundoplikace* (obr. 3.14), která se v dnešní době provádí převážně laparoskopicky (Drahoňovský a spol. 2006). Efekt chirurgické léčby na snížení EER epizod není však tak výrazný jako u RCHJ

(vyplývá to z rozdílné patofyziologie) a výsledky stran snížení mimojícnových symptomů jsou kontroverzní (Postma a spol. 2002, Sataloff a spol. 2006). Proto je vždy nutné přistupovat k indikaci fundoplikace čistě z důvodu EER velmi opatrně. U pacientů, kteří mají zároveň i významnou RCHJ, je indikace k fundoplikaci jednodušší. Velkým problémem zatím zůstává selekce pacientů – nedokážeme určit, u kterého pacienta bude mít chirurgická léčba podstatnější efekt na snížení symptomů z horních cest dýchacích a polykacích.

Obrázek 3.14 Schéma Nissenovy fundoplikace



3.8.4 Další léčebné možnosti

V léčbě EER se zkouší také hlasová reedukace a kognitivně behaviorální léčba, jejichž cílem je snížit napětí a stres (Vashani a spol. 2010).

3.8.5 Budoucnost léčby EER - ovlivnění pepsinu

Zjištění, že pepsin hraje podstatnou roli v patogenezi EER, vede k hledání vhodného léku, který by jeho škodlivé působení snížil (stejně tak vedlo zjištění, že vředová choroba žaludku je způsobená negativním působením kyseliny solné, k vývoji H₂-

blokátorů a později IPP). Bylo již zjištěno, že pepsin se do buněk dostává receptory zprostředkovanou endocytózou, v případě detekce tohoto receptoru by bylo možné vytvořit antagonistu tohoto receptoru, který by bránil vstupu pepsinu do buněk. Další možností by mohla být léčba pomocí inhibitorů pepsinu, jejichž vývoj také probíhá (Johnston a spol. 2009).

3.9 Kvalita života pacientů s EER

Kvalitu života pacientů s EER můžeme měřit pomocí různých standardizovaných dotazníků, přičemž k nejčastěji používaným patří: voice handicap index, hospital anxiety and depression scale, disability in social activities a well-being in general. Siupsinskiene zjistila signifikantně horší kvalitu u pacientů s EER v porovnání s kontrolní skupinou ve všech výše zmíněných parametrech, přičemž po 3 měsíční léčbě IPP došlo k jejich výraznému zlepšení (Siupsinskiene a spol. 2007).

4 PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 Materiál a metodika

Studie probíhala na Otorinolaryngologické klinice FN v Ostravě v období od dubna 2008 do listopadu 2010. Nábor pacientů do studie probíhal na ORL ambulanci a foniatické ambulanci FN v Ostravě, podmínkou zařazení pacienta do studie byl podpis informovaného souhlasu.

- *Vstupní kritéria*

Do studie byli zváni pacienti se symptomy, které jsou typické pro EER (zejména chrapot, zahlenění, pokašlávání, globus faryngeus), a/nebo příznaky refluxní laryngitidy při laryngoskopickém vyšetření. Podmínkou bylo, aby délka obtíží byla minimálně tři měsíce, čímž jsme vyloučili značnou část pacientů s akutním nebo subakutním infekčním zánětem v oblasti hltanu a hrtanu, který může vyvolávat obdobné problémy a nálezy jako EER.

- *Anamnestická data*

Pomocí dotazníku byly zaznamenány následující anamnestická data:

- věk v letech
- pohlaví
- body mass index (BMI)
- kouření – byly stanoveny 2 skupiny, přičemž do první skupiny byli zařazeni ti pacienti, kteří nikdy nekouřili (nekuřáci), a do druhé skupiny pacienti, kteří kouří nebo kouřili v minulosti (kuřáci)
- zaměstnání, s tím že byla zvlášť vyčleněna skupina hlasových profesionálů podle Unie evropských foniatrů (Veldová 2005)
- astma bronchiale v anamnéze
- pálení žáhy – byly stanoveny 2 skupiny, přičemž do první skupiny byli zařazeni pacienti, kteří neznají vůbec pálení žáhy, nebo je pociťují méně často jak 1x měsíčně (pálení žáhy ne) a do druhé skupiny pacienti, u kterých se objevuje pálení žáhy aspoň 1x měsíčně (pálení žáhy)

- *Vyplnění dotazníku Reflux symptom index*

Pacienti poté vyplnili dotazník Reflux symptom index (viz kapitola 3.7.1).

- *Videolaryngoskopie se stanovením Reflux finding score*

Následně pacienti podstoupili videolaryngoskopii, při které jsme pozorovali známky EER v hrtanu a zaznamenali je jako Reflux finding score (viz kapitola 3.7.2).

- *Provedení a vyhodnocení 24hodinové dvoukanálové pH-metrie*

Vyšetření bylo provedeno po týdenním vysazení léků ovlivňujících žaludeční aciditu a motilitu (inhibitory protonové pumpy, prokinetika, blokátory H₂ receptorů a další). pH-metrie byla provedena pomocí přístroje Digitrapper pH400 (Alpine Biomed, Dánsko, 2007). K vyšetření byly použity pH-metrické katétry Versaflex nebo Geroflex s dvěma senzory vzdálenými od sebe 15cm. Po předchozí kalibraci (v kalibračních roztocích o pH 0 a 7) byl katétr zaveden levým nosním průduchem do jícnu, ke zmírnění nepříjemných tlaků v dutině nosní byl na katétr nanesen Mesocain gel. Proximální sensor pH-metrického katétru byl umístěn pod kontrolou zraku (při indirektní laryngoskopii nebo flexibilní transnazální laryngoskopii) do vzdálenosti 1cm kaudálně od vchodu do jícnu tak, aby byl nad úrovní horního jícnového svěrače. Distální sensor byl automaticky umístěn ve vzdálenosti 15cm pod proximálním senzorem do střední části jícnu (obrázek 3.11). Pacient byl poučen o zaznamenávání všech epizod jídla a pití a o zaznamenávání změny polohy (vzpřímená, vleže). Po 24 hodinách se pacient dostavil k vytažení katétru.

Následně byla provedena analýza záznamu z pH-metrického vyšetření pomocí softwaru GastroTrackTM (Alpine Biomed, Dánsko, 2007). Jako EER epizoda byl hodnocen pokles pH na hladinu $\leq 4,0$ v oblasti proximálního senzoru. Manuálně byl vyloučen každý pokles pod pH 4,0, který nesplňoval kriteria dle Postmy (viz kapitola 3.7.4). Hlavními hodnocenými parametry byly:

- reflux area index 4 (RAI4) v oblasti proximálního senzoru (patologický > 6,3). RAI4 je považován na nejpřesnější parametr v hodnocení závažnosti EER protože bere v úvahu i to, jak výrazně kyselý reflux byl, nejen jak dlouho trval (Reichel a Issing 2008),
- počet extraezofageálních refluxních epizod (patologický > 6),
- frakční čas pH $\leq 4,0$ v oblasti proximálního senzoru (patologický > 0,1),
- DeMeester score v oblasti distálního senzoru (patologické > 14,72) (pozn. DeMeester score nebylo v průběhu této studie měřeno 5cm nad úrovní dolního jícnového svěrače (pro tuto úroveň je stanoveno), ale ve střední části

jícnu. Pokud jsou hodnoty naměřené v oblasti středního jícnu patologické, je jasné, že budou patologické i hodnoty v distálním jícnu. Patologické DeMeester score zaznamenané ve střední části jícnu je potom také známkou refluxní nemoci jícnu.

- *Diagnosticko-terapeutický test (DTT)*

Všichni pacienti byli po pH-metrickém vyšetření léčeni IPP (lansoprazol 30mg) v dávce 2x denně po dobu 12 týdnů. Pokud obtíže přetrvávaly, bylo pokračováno v léčbě IPP dalších 12 týdnů. Jako pozitivní DTT bylo hodnoceno vymizení nebo zmírnění obtíží po 3 - 6 měsících užívání IPP.

- *Statistická analýza dat:*

Ke statistickému zpracování dat byl použit software Stata v.10. Pro hodnocení byl použit t-test pro dva výběry, χ^2 test, Fisherův exaktní test (v případě četností menších než 5), Wilcoxonův (Mann-Whitney) test pro pořadová data, analýza rozptylu (ANOVA), Bonferroniho test a Spearmanův korelační koeficient. Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5%.

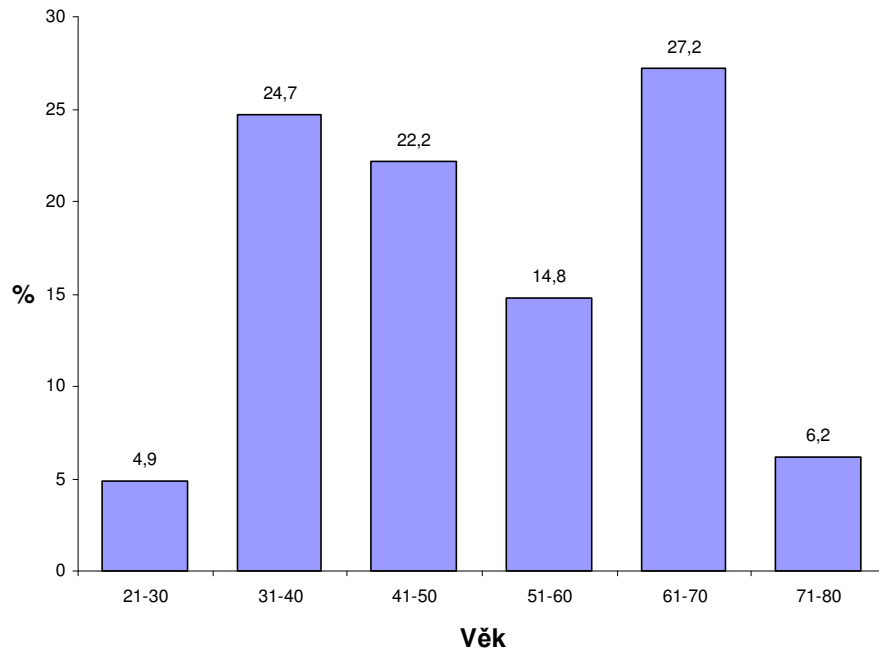
4.2 Výsledky

Do studie bylo zařazeno 94 pacientů. 13 pacientů bylo ze statistického hodnocení vyřazeno a celkově byla tedy zhodnocena data od 81 pacientů.

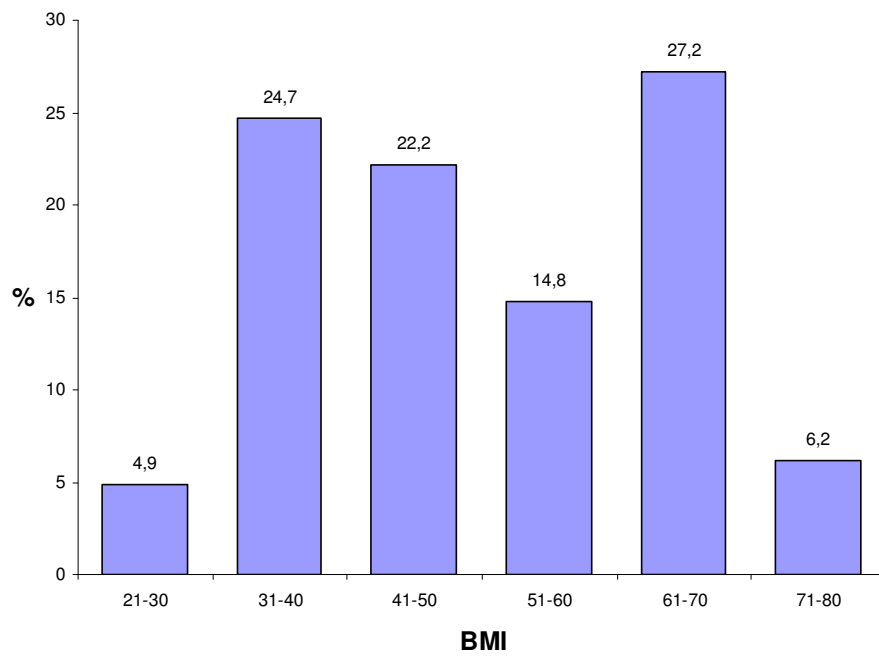
Compliance pH-metrického vyšetření byla téměř 96%. Z vyřazených 13 pacientů čtyři (4,26%) netolerovali pH-metrickou sondu (nepodařilo se ji zavést nebo si ji předčasně vytáhli). Šest pacientů se po oznámení negativního pH-metrického nálezu rozhodlo neužívat IPP a ze studie odstoupit, u dvou pacientů se vyskytly technické problémy s pH-metrickým zařízením a záznam nebyl kompletní a jedna pacientka s psychickými problémy byla ze studie vyřazena, protože dotazník RSI vyplnila s maximem bodů, a došlo by tak ke zkreslení dat.

- *Charakteristika souboru:* Z celkového počtu 81 hodnocených pacientů bylo 31 (38,27%) mužů a 50 (61,73%) žen, ve věku od 23 do 79 let (obr. 4.1). Průměrný věk vyšetřovaných pacientů byl 50,02 roků (SD=13,99). V souboru bylo 21 (25,93%) hlasových profesionálů a 14 (17,28%) kuřáků. 15 (18,52%) pacientů se léčilo s astma bronchiale a 54 (66,67%) pacientů udávalo aspoň 1x měsíčně pálení žáhy. Průměrné BMI pacientů bylo 27,29 (SD = 5,33) (obr. 4.2).

Obrázek 4.1 Věkové rozložení souboru



Obrázek 4.2 Rozložení body mass indexu (BMI) v souboru



- *Rozdělení pacientů podle RAI4 a porovnání takto vzniklých dvou skupin:*
 1. pacienti s $RAI4 > 6,3$ - pacienti s patologickým EER prokázaným při pH-metrii (21 pacientů, t.j. 24,9%)
 2. pacienti s $RAI4 \leq 6,3$ - pacienti, u kterých nebyl pomocí pH-metrie prokázán patologický EER (60 pacientů, t.j. 75,1%)

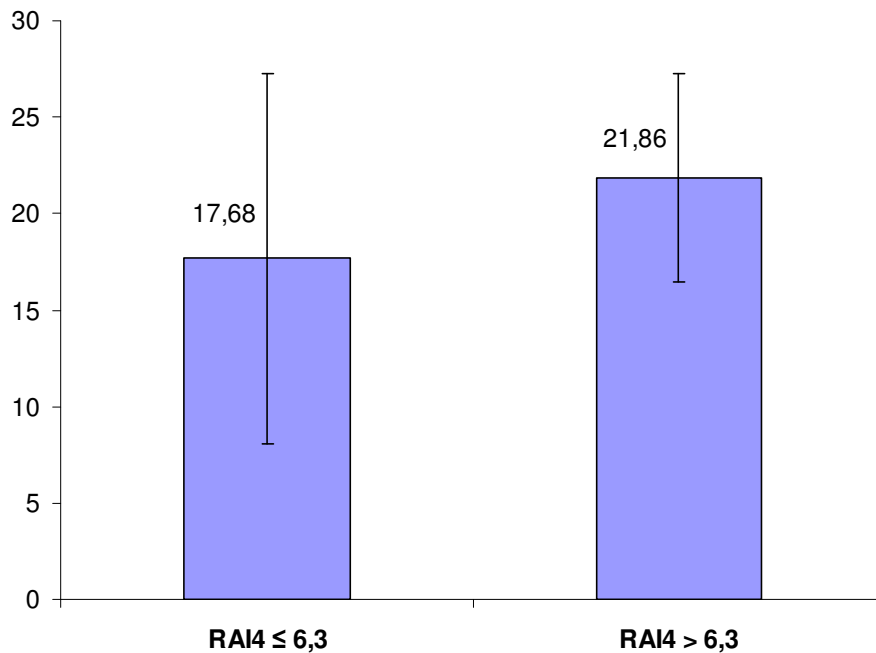
Ve skupině s $RAI4 > 6,3$ bylo významně více hlasových profesionálů, významně vyšší RFS, významně častěji trpěli refluxní nemocí jícnu a signifikantně častěji měli pozitivní DTT (tab. 4.1).

Tabulka 4.1 Porovnání skupin $RAI4 > 6,3$ ($n=21$) a $RAI4 \leq 6,3$ ($n=60$). Ve sloupcích „ $RAI4 > 6,3$ “ a „ $RAI4 \leq 6,3$ “ jsou buď průměrné hodnoty nebo procento pacientů se zkoumaným parametrem z celkového počtu pacientů v daném souboru. Uvedeny jsou p - hodnoty sledovaných parametrů, přičemž zvýrazněné jsou ty hodnoty, které se mezi oběma skupinami signifikantně odlišovaly ($p > 0,05$).

Porovnání skupin $RAI4 > 6,3$ a $RAI4 \leq 6,3$.			
Sledovaný parametr	$RAI4 \leq 6,3$ ($n=60$)	$RAI4 > 6,3$ ($n=21$)	p - hodnota
Věk	50,6	49,8	0,8227
BMI	27,0	28,2	0,3804
Pohlaví	23 mužů, 37 žen	8 mužů, 13 žen	0,985
Kouření	21,7%	4,7%	0,1
profesionální používání hlasu	18,3%	47,6%	0,008
astma bronchiale	15%	28,6%	0,168
pálení žáhy	63,3%	76,2%	0,282
Reflux symptom index	17,68	21,86	0,0638
Voice handicap index	19,72	30,24	0,0557
Reflux finding score	6,17	8,57	0,0007
refluxní nemoc jícnu	36,7%	76,2%	0,002
diagnosticko-terapeutický test	60,0%	90,5%	0,013

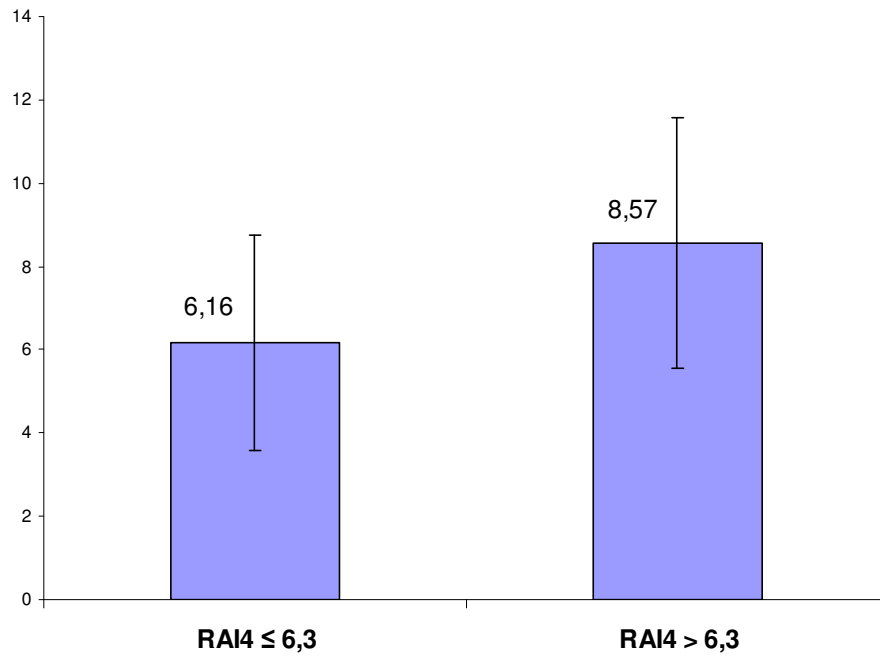
- *Reflux symptom index*: Průměrná hodnota RSI u pacientů s patologickým EER prokázaným při pH-metrii byla 21,86 (95% IS: 19,32 – 24,32). Průměrná hodnota RSI u pacientů bez prokázaného EER při pH-metrii byla 17,68 (95% IS: 15,20 – 20,17). Rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,0638$) (obr. 4.3).

Obrázek 4.3 *Reflux symptom index ve skupinách $RAI4 \leq 6,3$ a $RAI4 > 6,3$ ($p = 0,0638$). Znáznorněny jsou aritmetické průměry a směrodatné odchylky.*

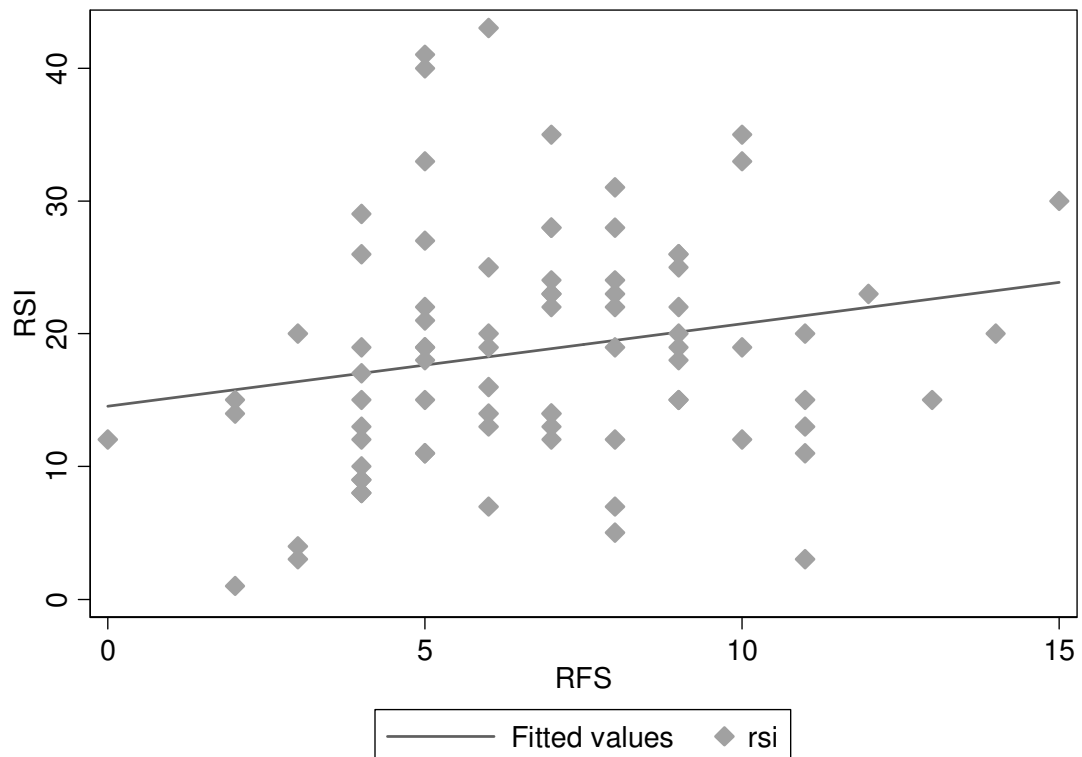


- *Reflux finding score*: Průměrná hodnota RFS u pacientů s patologickým EER prokázaným při pH-metrii byla 8,57 (95% IS: 7,20–9,94). Průměrná hodnota RFS u pacientů bez prokázaného EER při pH-metrii byla 6,16 (95% IS: 5,50 – 6,84). Rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,0007$) (obr. 4.4).
- *Korelace Reflux symptom index a Reflux finding score*: Byl použit Spearmanův pořadový korelační koeficient hodnocený na hladině významnosti 5%. Mezi RSI a RFS byla zjištěna velmi slabá pozitivní asociace (Spearmanův korelační koeficient = 0,255, $p = 0,0218$) (obr. 4.5).
- *Hlasový profesionálové*: Ve skupině s patologickým EER bylo signifikantně více hlasových profesionálů (10 z 21, t.j. 47,62%) v porovnání se skupinou bez prokázaného patologického EER (11 ze 49, t.j. 18,33%) ($p = 0,008$) (obr. 4.6).

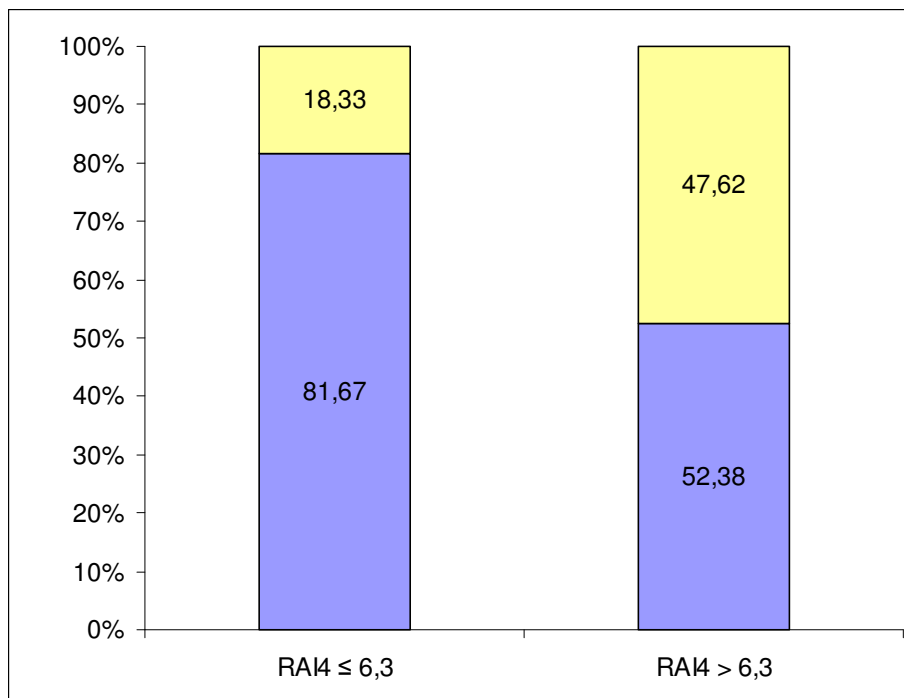
Obrázek 4.4 Reflux finding score ve skupinách $RAI4 \leq 6,3$ a $RAI4 > 6,3$ ($p = 0,0007$). Znáznorněny jsou aritmetické průměry a směrodatné odchylky.



Obrázek 4.5 Korelace mezi Reflux symptom index (RSI) a Reflux finding score (RFS) (Spearmanův korelační koeficient = 0,255, $p = 0,0218$).



Obrázek 4.6 Podíl hlasových profesionálů (žluté části grafů) ve skupinách $RAI4 \leq 6,3$ a $RAI4 > 6,3$ ($p = 0,008$).



- Porovnání 3 způsobů hodnocení pH-metrie:** V případě použití parametru „*RAI4*“ byl patologický EER prokázáný pH-metrii zjištěn u 21 (24,93%) pacientů. V případě použití parametru „*frakční čas*“ (patologický je vyšší než 0,1) byl patologický EER prokázáný pH-metrii zjištěn u 23 (28,40%) pacientů. Při použití parametru „*počet epizod*“ (patologický > 6) byl patologický EER prokázáný pH-metrii zjištěn u 29 (35,80%) pacientů. U všech tří takto vzniklých skupin byly porovnávány hodnoty RSI, RFS a odpověď na DTT (tab. 4.2).

 - Hodnoty RFS a pozitivní odpověď na DTT byly u všech 3 způsobu hodnocení pH-metrického záznamu shodně signifikantně vyšší v skupinách s prokázáným patologickým EER.
 - Hodnota RSI se mezi skupinami s patologickým EER a bez patologického EER při vyhodnocení pomocí *RAI4* a *frakčního času* signifikantně neodlišovala, zatímco při vyhodnocení pomocí počtu epizod ano (tab. 4.2).

Tabulka 4.2 Porovnání průměrných hodnot Reflux symptom index (RSI), Reflux finding score (RFS) a diagnosticko-terapeutického testu (DTT) u pacientů s prokázaným EER a bez prokázaného EER. *p* - hodnoty jsou stanoveny třemi různými způsoby hodnocení EER (podle reflux area index 4 (RAI4), frakčního času a počtu epizod). Zvýrazněné čísla znamenají statisticky významné rozdíly.

způsob vyhodnocení	RSI	RFS	DTT
RAI4	0,638	0,0007	0,013
frakční čas	0,069	0,0071	0,012
počet epizod	0,0249	0,0166	0,033

- *Vyhodnocení podle diagnosticko-terapeutického testu:* Pacienti byli na základě výsledku DTT rozděleni na 2 skupiny:

1. DTT +, t.j. pacienti s pozitivním DTT (55 pacientů, t.j. 67,90%)
2. DTT -, t.j. pacienti s negativním DTT (26 pacientů, t.j. 32,10%)

Pacienti s pozitivním DTT měli signifikantně vyšší BMI, signifikantně vyšší hodnoty RSI, signifikantně častěji měli při pH-metrii prokázanou refluxní nemoc jícnu i patologický extraezofageální reflux (prokázaný jak pomocí reflux area index 4, tak pomocí frakčního času a počtu epizod). Další sledované parametry (včetně RFS) se v skupinách DTT + a DTT - signifikantně nelišily (tab. 4.3).

Vzhledem k tomu, že počet pacientů, kteří měli pozitivní DTT (55 pacientů, t.j. 67,90%), byl značně vyšší ve srovnání s počtem pacientů s patologickým EER dle pH-metrie při použití hranice $RAI4 > 6,3$, rozhodli jsme se rozdělit skupinu pacientů $RAI4 \leq 6,3$ ještě na 2 podskupiny ($RAI4 = 0$ a $RAI4 0,1 - 6,3$) a zjistit rozložení takto vzniklých 3 skupin. Byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl ($p < 0,001$) v rozložení všech tří skupin RAI4 ve skupinách DTT + a DTT - (tab. 4.4).

Tabulka 4.3: Porovnání skupiny s pozitivním (DTT +) a negativním (DTT -) diagnosticko-terapeutickým testem. Ve sloupcích „DTT +“ a „DTT -“ jsou buď průměrné hodnoty nebo procento pacientů se zkoumaným parametrem z celkového počtu pacientů v daném souboru. Uvedeny jsou p – hodnoty, zvýrazněny jsou ty, které se mezi oběma skupinami signifikantně odlišovaly ($p > 0,05$).

Porovnání skupin DTT + a DTT -			
Sledovaný parametr	DTT + (n = 55)	DTT - (n = 26)	p - hodnota
věk	51,5	46,9	0,1663
pohlaví	19 mužů, 36 žen	12 mužů, 14 žen	0,316
BMI	28,2	25,4	0,025
kouření	16,4%	19,2%	0,750
profesionální používání hlasu	29,1%	19,2%	0,344
astma bronchiale	14,6%	26,9%	0,181
pálení žáhy	69,1%	61,5%	0,501
Reflux symptom index	20,92	14,19	0,0011
Voice handicap index	22,04	23,3	0,891
Reflux finding score	7,14	6,03	0,1078
refluxní nemoc jícnu	54,6%	30,8%	0,045
EER dle RAI 4	34,6%	7,7%	0,013
EER dle frakčního času	36,4%	11,5%	0,033
EER dle počtu epizod	45,5%	15,4%	0,012

Tabulka 4.4 Procentuální zastoupení skupin RAI4 = 0, RAI4 = 0,1 – 6,3 a RAI4 > 6,3 u pacientů s pozitivním (DTT+) a negativním (DTT-) diagnosticko-terapeutickým testem.

	RAI4 = 0	RAI4 = 0,1 – 6,3	RAI4 > 6,3
DTT- (n=26)	17 (65,4%)	7 (26,9%)	2 (7,7%)
DTT+ (n = 55)	12 (21,8%)	24 (43,6%)	19 (34,6%)

5 DISKUSE

Podle Sataloffa můžeme symptomy a klinické známky svědčící pro EER pozorovat u 4-10% pacientů přicházejících do ORL ambulancí, přičemž u pacientů, kteří mají hlasové problémy nebo patologii v hrtanu, je EER přítomen (a působí jako hlavní etiologický faktor nebo kofaktor) ve více než polovině případů (Sataloff a spol. 2006, Belafsky a spol. 2002).

Prvním důležitým předpokladem toho, aby mohl být pacient s EER správně diagnostikován a léčen, je, aby otorinolaryngolog příznaky EER poznal a myslel na ně. Problematika vztahu mezi ORL nemocemi a EER bývá často nesprávně zjednodušována na otázku o pálení žáhy s tím, že pokud pacient pálení žáhy neudává, tak se o reflux nejedná, a pokud udává, tak je odeslán na gastroenterologické pracoviště a tím je problém pro ORL lékaře „vyřešený“. Pokud se ale zamyslíme nad patofyziologií EER, a to zejména nad zjištěními z posledních let (citlivost sliznice dýchacích cest, úloha slabě kyselých refluxních epizod a pepsinu), musí nám být jasné, že takovéto uvažování je mylné. Zatímco *pálení žáhy* je typické pro větší část pacientů s refluxní nemocí jícnu (až kolem 90%), u pacientů s patologickým EER jej udává jenom 10-15% pacientů (Ossakow a spol. 1988, Koufman 1991, Toolhil a spol. 1997).

Pálení žáhy v naší studii nebylo prokázáno signifikantně častěji v skupině s pH-metricky prokázaným EER. U pacientů, kteří udávali pálení žáhy, také nebyla v naší studii prokázána signifikantně častěji pozitivní odpověď na DTT.

Kromě pálení žáhy je pro pacienty s refluxní nemocí jícnu typická *refluxní ezofagitida*. Ta je přítomna u méně než 1/3 pacientů s EER (Wiener a spol. 1989), důvodem je již výše zmíněná odlišná patofyziologie EER. Proto většina autorů z řad otorinolaryngologů ezofagogastrobroskopii jako rutinní vyšetření u pacientů s izolovanými příznaky EER nedoporučuje. Samozřejmostí je ezofagogastrobroskopie u pacientů s varovnými příznaky a u dalších skupin pacientů (viz. kapitola 3.7.5). Pokud je refluxní ezofagitida u pacientů s EER přítomná, jedná se o kombinaci EER a refluxní nemoci jícnu. V našem souboru jsme refluxní ezofagitidu nehodnotili, protože více než 2/3 pacientů ezofagogastrobroskopické vyšetření odmítly.

V následující části jsou diskutovány výhody a limity jednotlivých vyšetřovacích metod používaných v diagnostice EER.

- **Anamnéza a Reflux symptom index**

Nejčastějšími ORL příznaky EER jsou zahlenění, chrapot, pokašlávání a globus faryngeus. Pokud pacient udává tyto problémy, měli bychom vždy na možnost EER myslet. Na druhé straně ale existují pacienti, u kterých se objevuje jenom jeden či dva z možných projevů patologického EER. Může to být například opakovaný záchvatovitý kašel, globus faryngeus, zápach z dutiny ústní, či brzká recidiva nosní polypózy po endonazální operaci. I u těchto a dalších jednotlivých symptomů může být EER buď kofaktorem nebo hlavním etiologickým faktorem pacientových obtíží a je proto dobré na něj myslet.

Na druhé straně je potřeba si uvědomit, že všechny příznaky EER jsou více či méně nespecifické, a mohou být způsobeny i mnoha dalšími příčinami (infekční zánět, alergický zánět, kouření a další). Intenzita příznaků EER se navíc během dne mění a existuje rozdílná vnímavost pacientů ke složkám refluxátu. Všechny tyto faktory diagnostiku EER a zejména určení podílu EER na pacientových obtížích značně komplikují.

S cílem standardizovat anamnestická data pacientů se suspektním patologickým EER byl vytvořen Belafským dotazník *Reflux symptom index* (RSI). Výhodou je jeho opakovatelnost a možnost porovnání obtíží pacienta před a po léčbě. Podle autorů je u pacientů s RSI > 13 velká pravděpodobnost patologického EER (Belafsky a spol. 2002). K tomuto závěru dospěli pH-metrickým vyšetřením asymptomatických pacientů. Belafsky patří k autorům, kteří považují každou EER epizodu za potencionálně škodlivou a proto k výpočtu normálního RSI použil jenom pacienty bez jakékoliv EER epizody (Belafsky a spol. 2002, Reulbach a spol. 2001). Je pravděpodobné, že pokud by zvolil jako „normu“ jiné kritérium (třeba 3 EER epizody), zaznamenal by vyšší „normální“ RSI.

Protože se přikláníme k názoru, že občasné EER epizody jsou fyziologické, stanovili jsme si v naší práci přísnější kritérium pro diagnózu patologického EER, a to RAI4 > 6,3 (podle Reichel a spol. 2008). Průměrná hodnota RSI u pacientů bez prokázaného EER podle tohoto kritéria byla v naší studii 17,68. Podle námi stanoveného kritéria je potom abnormální RSI > 20 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti) a lze říct, že přítomnost patologického EER je u pacientů s RSI > 20 velmi pravděpodobná. Průměrná hodnota RSI u pacientů s patologickým EER v naší studii byla 21,86 a tato hodnota se od hodnoty zjištěné u pacientů bez patologického EER signifikantně neodlišovala (obr. 4.3).

Nevýhodou dotazníku RSI je, že vysoké skóre vykazují kuřáci, pacienti po radioterapii a neurotičtí pacienti. Belafsky se k tomuto nevyjadřuje, na základě našich zkušeností jej ale u těchto skupin pacientů nedoporučujeme používat. Další nevýhodou dotazníku RSI je, že je zaměřený hlavně na problémy týkající se hrtanu a nejsou v něm zahrnuty další příznaky a nemoci, které může patologický EER způsobovat, jako například recidivující sinusitidy, otitidy, chrápání, zápach z dutiny ústní a další.

- ***Reflux finding score***

Dalším krokem v diagnostice EER je komplexní ORL vyšetření se zaměřením na hypofarynx a hrtan. Protože klinické známky EER v hrtanu, podobně jako symptomy, jsou nespecifické, bylo pro zlepšení diagnostiky, možnost srovnávání nálezů a vyhodnocování účinku léčby vyvinuto Belafským *Reflux finding score* (RFS). Pokud je RFS vyšší než 7, je patologický EER pravděpodobný (Belafsky a spol. 2001), což jsme potvrdili i v naší studii (obr. 4.4).

Jedním z cílů naší studie bylo zjistit korelaci mezi RSI a RFS. Mesallam a spol. zkoumali korelaci mezi RSI a RFS u pacientů, kteří měli RSI vyšší než 13 a zjistili silnou korelaci (Mesallam a spol. 2007). V naší studii jsme do výpočtu korelace mezi RSI a RFS zařadili všech 81 pacientů, protože u všech bylo na základě příznaků a/nebo nálezů v hrtanu na možný EER pomýšleno. Mezi oběma hodnotami byla zjištěna jen velmi malá závislost (obr. 4.5).

Je důležité si uvědomit, že hodnocení RFS nelze provádět u pacientů v akutním respiračním infektu, kdy můžeme v hrtanu sledovat hned několik položek RFS (otok, erytém a další). Menší výtěžnost má RFS i u pacientů s chronickou kuřáckou laryngitidou (mají často difúzní otok a zarudnutí hrtanu) a u pacientů s funkčními hlasovými poruchami či zvýšenou hlasovou námahou (tvorba uzlíků, polypů). U těchto pacientů je téměř vždy RFS větší než 7 a EER nemusí být příčinou obtíží (Zeleník a spol. 2010). Dle našeho názoru by u těchto pacientů bylo vhodné posunout hranici pro uvažování o EER výše (například na 10), žádná taková studie a standardizace však zatím provedena nebyla.

Dle našich zkušeností hodnocení RFS vyžaduje použití záznamového zařízení pro dostatek času na přiřazení co nejpřesnějších bodových hodnot jednotlivým položkám a je v něm třeba získat určitou praxi (Kopřivová 2010). Hodnocení přítomnosti erytému pokládáme při stanovování RFS za nejproblematičtější. Angulace

laryngoskopu při vyšetření může vést k falešně pozitivnímu vyhodnocení přítomnosti pseudosulku nebo obliterace Morganského ventrikulu (Milstein a spol. 2005). Také hodnocení hypertrofie zadní komisury je třeba provádět při plné abdukci hlasivek, protože nařasení sliznice zadní komisury je při částečné addukci normální a nemělo by být hodnoceno jako hypertrofie zadní komisury (Kotby a spol. 2010).

RFS bylo původně vytvořeno pro hodnocení flexibilní laryngoskopií (Belafsky a spol. 2001, Belafsky a spol. 2002). Milstein pokládá hodnocení známek EER v hrtanu pomocí flexibilní laryngoskopie za senzitivnější, avšak méně specifické, než hodnocení rigidní laryngoskopií. Například hlasivky se mohou jevit při flexibilní endoskopii více edematozní (Milstein a spol. 2005).

Výhodou RFS je skutečnost, že hodnocení lze po krátkém tréninku provést v běžné ambulanci vybavené dostatečným záznamovým zařízením. V naší studii se nám význam hodnocení RFS u pacientů s podezřením na patologický EER potvrdil a jeho používání v diagnostice EER v souladu s Belafskym a dalšími autory doporučujeme.

- ***Diagnosticko-terapeutický test***

Nejpřesněji lze přítomnost a zároveň závažnost EER určit pomocí pH-metrie. Na většině pracovišť ale není pH-metrie standardně dostupná, a proto po stanovení RSI a RFS nejčastěji následuje jako další krok diagnosticko-terapeutický test (DTT) pomocí inhibitorů protonové pumpy (IPP). IPP jsou dobře snášeny a vedlejší účinky nejsou časté. Pokud bychom ale podávali IPP v rámci DTT všem, u kterých se objeví i minimální podezření na EER, nepochybně se s vedlejšími účinky můžeme setkat.

Nejčastěji se mohou vyskytnout mírné a nezávažné nežádoucí účinky jako například bolesti hlavy, průjem, flatulence, pobolívání břicha či nadměrný apetit. Závažnější komplikace (anafylaktická reakce, Stevens-Johnsonův syndrom, pankreatitida) se nevyskytují častěji než při užívání placeba (DeVault 2006). Dalším nežádoucím účinkem dlouhodobého užívání IPP může být nadměrný růst bakterií v žaludku s vyšším rizikem vzniku pneumonie při aspiraci (Laheij a spol. 2004) a vzniku enteritidy způsobené *Clostridium difficile* (Dial a spol. 2004). Dlouhodobé empirické užívání IPP bez provedení ezofagogastrofibroskopie může také oddálit diagnózu karcinomu jícnu nebo žaludku (Brajgle a spol. 2000).

Jeden z důležitých nežádoucích účinků užívání IPP představuje tzv. *rebound fenomén*. Po vysazení IPP po dlouhodobém užívání může vzniknout hypersekrece kyseliny solné, která může trvat i několik týdnů (Fossmark a spol. 2005). Pokud tedy

nasadíme na několik měsíců IPP zdravému jedinci, může po vysazení IPP u něj dojít k symptomům refluxní choroby jícnu (pálení žáhy a další). Pokud IPP nasadíme pacientovi z důvodu zahlenění, pokašlávání či globus faryngeus, může se u něho po skončení DTT objevit pálení žáhy a další příznaky refluxní choroby jícnu, které předtím nepoznal, a pacient a lékař budou přesvědčeni, že se skutečně jedná o refluxní chorobu jícnu a zároveň EER. Pacientovy problémy s pokašláváním, zahleněním či globus faryngeus však mohou být způsobeny i jinou příčinou (alergie, chronický infekční zánět) a pálení žáhy může být způsobeno rebound fenoménem po vysazení IPP.

Dalším omezením DTT je poměrně nízká specifická a senzitivita. Numans a spol. provedli meta-analýzu prací, které porovnávaly úspěšnost DTT pomocí IPP s objektivními známkami refluxní nemoci jícnu a zjistili jenom 78% senzitivitu a 54% specifickou DTT (Numans a spol. 2004). Přitom senzitivita a specifická DTT u refluxní nemoci jícnu se považuje za vyšší v porovnání se senzitivitou a specifickou DTT u EER (Belafsky 2006).

I přes výše zmíněné možné nežádoucí účinky představují IPP velice bezpečné léky (DeVault 2006). Někteří autoři považují nejasná interpretační kritéria pH-metrie za tak velký problém, že ji nepovažují za přínosnou a za zlatý standard v diagnostice EER považují právě DTT (Vaezi 2006).

DTT byl pacienty v našem souboru dobře tolerován. Nezaznamenali jsme žádné závažné nežádoucí účinky. Dva pacienti udávali meteorismus v úvodu léčby a tři pacienti udávali zvýšený apetit a přibírání na váze.

Na základě našich výsledků lze říci, že pokud máme pozitivní DTT, tak je nejvíce pravděpodobné, že pacient byl měl při pH-metrii prokázáný jasně patologický EER, nebo aspoň nějaké EER epizody. Nejméně pravděpodobné je, že by neměl žádnou EER epizodu. A platí to i opačně, při negativním DTT nejčastěji žádné EER epizody nezjišťujeme. Při této interpretaci je ale nutné pamatovat na to, že asi 22% pacientů s pozitivním DTT nebude mít při pH-metrii zaznamenanou žádnou EER epizodu, a naopak asi 8% pacientů s negativním DTT bude mít při pH-metrii jasný patologický EER (tab. 4.4). V tomto případě je nespíše dávka IPP nedostatečná a je potřeba ji navýšit anebo přidat do léčby prokinetika či alginát.

- **24hodinová dvoukanálová pH-metrie**

Ambulantní 24hodinová dvoukanálová pH-metrie s umístěním proximálního senzoru nad úroveň horního jícnového svěrače (dále pH-metrie) byla zavedena do diagnostiky EER Wienerem v roce 1987 (Wiener a spol. 1987). Její širší použití komplikoval v prvních letech výskyt tzv. „pseudofaryngeálního refluxu“, ke kterému docházelo při umístění horního senzoru příliš vysoko nad úroveň horního jícnového svěrače, kde již nebyl krytý sliznicí. To mělo za následek vysychání senzoru a pokles pH. Tento problém vyřešilo přesné umístění sondy pod kontrolou zraku a definování kritérií pro EER epizodu Postmou (Postma 2002). Sami jsme pseudofaryngeální reflux nepozorovali.

pH-metrie je v současnosti považována za zlatý standard v diagnostice EER (Postma 2002, Belafsky 2006). Umístění proximálního senzoru nad úroveň horního jícnového svěrače je nutností, protože horní jícnový svěrač představuje hlavní bariéru bránící refluxu do hypofaryngu. Meta-analýza 790 pH-metrických vyšetření ze 16 studií provedena Meratim a spol. prokázala signifikantně vyšší počet EER epizod a signifikantně delší frakční čas u pacientů s EER v porovnání s kontrolní skupinou (Merati a spol. 2005). Ph-metrie má asi 80% senzitivitu (Belafsky 2006). Senzitivitu snižuje hlavně skutečnost, že typický průběh EER je intermitentní a chronický, a proto negativní nález při jednotlivém pH-metrickém vyšetření diagnózu patologického EER nevylučuje. Při silném klinickém podezření je proto nutné počítat s tím, že o EER se i přes negativní pH-metrické vyšetření může jednat. pH-metrické vyšetření má vysokou compliance, v našem souboru byla 96%.

pH-metrie má ale také své limity. Největším problémem je nejednotnost v interpretaci. Na jedné straně stojí autoři, kteří považují každou epizodu EER za patologickou (Koufman 2002, Lewin a spol. 2003), zatímco jiní poukazují na ojedinělé epizody EER i u zcela asymptomatických jedinců, a jako patologický EER hodnotí až několik refluxních epizod, nejčastěji 3 - 6 za 24 hodin (Smit a spol. 1998, Vincent a spol. 2000).

Protože délka a závažnost jednotlivých EER epizod výrazně kolísá, začaly se s cílem lépe standardizovat výsledek pH-metrického vyšetření postupně používat další dva parametry, které lze z pH-metrického záznamu zjistit: frakční čas a reflux area index (RAI) (viz kapitola 3.7.4.1). Právě RAI je v současnosti považován za nejpřesnější parametr v hodnocení závažnosti EER (Reichel a Issing 2008). Výhodou RAI je, že bere v úvahu i to, jak výrazně kyselý reflux byl, nejen jak dlouho trval (Reichel a

Issing 2008). Pokud hodnotíme pH-metrické vyšetření pomocí RAI4, můžeme dostat tři výsledky:

- 1) RAI4 = 0, t.j. není zaznamenána žádná EER epizoda – u těchto pacientů je pravděpodobnost, že obtíže jsou způsobeny EER malá (asi 15-20% falešně negativních vyšetření).
- 2) RAI4 > 6,3 – znamená patologický EER. Část těchto pacientů nemusí mít žádné subjektivní problémy. Lze to vysvětlit vyšší odolností sliznice vůči refluxátu.
- 3) RAI4 0,1 – 6,3 – EER je možný. Hlavním vodítkem v diagnostice je závažnost subjektivních problémů a klinických nálezů na sliznicích hrtanu.

Kromě diskuse kolem nejlepšího parametru pro hodnocení pH-metrie je další diskuse vedena o hranici patologického pH pro EER epizodu. Jako refluxní epizoda při pH-metrickém vyšetření pacientů s refluxní chorobou jícnu byl stanoven pokles pH v jícnu pod hranici 4,0. Ve světle zjištění z posledních let o negativním působení nejen kyselých, ale i slabě kyselých EER epizod (a taky pepsinu) na sliznici hypofaryngu a hrtanu zastává stále více autorů názor, že hranice pH 4,0 stanovená gastroenterology pro refluxní epizody v jícnu není pro diagnostiku patologického EER vhodná (Sato a spol. 2009, Reichel a Issing 2008, Jecker a spol. 2008, Zeleník a spol. 2010). Použití hranice pH 4,0 totiž neodhalí slabě kyselé EER epizody. Jako vhodná hranice pro EER epizodu bývá navrhován pokles pH pod 5,0. Někteří autoři již stanovili hodnotu fyziologické reflux area index 5 (RAI5) nad úrovní horního jícnového svěrače. Reichel a Issing stanovily u 29 zdravých dobrovolníků fyziologickou RAI5 na 72,6 (95 percentil) a Jecker stanovil u 30 zdravých dobrovolníků fyziologickou RAI5 na 61,6 (95 percentil) (Reichel a Issing 2008, Jecker a spol. 2008). Sato prováděl pH-metrické vyšetření u pacientů se suspektním EER pomocí čtyřkanálové pH-metrie a potvrdil, že pokles pH pod 5,0 je v diagnostice EER vhodnější v porovnání s hranicí pH 4,0 (Sato a spol. 2009). Také normativní data (tzv. RYAN skóre) pro nově vyvinuté zařízení Restech, které měří orofaryngeální pH, jsou vypočtena z poklesu pH pod 5,0 v poloze vleže a dokonce z poklesu pH pod 5,5 ve vzpřímené poloze (Ayazi a spol. 2009). Lze předpokládat, že v nejbližších letech dojde ke konsenzu ohledně hranice pro EER epizodu, a bude stanovena na hladině 5,0 popřípadě 5,5.

Podle Postmy nelze zcela jasnou hranici pro patologii určit a k hodnocení výsledků pH-metrie je nutno přistupovat individuálně. Podle něj je každá jednotlivá EER epizoda sama o sobě patologická, nemusí však vyvolat problémy (stejně tak jako například kolonizace hltanu patogenem do určité koncentrace nemusí u jednoho

vyvolat známky zánětu a u druhého ano). Proto tvrdí, že výsledek pH-metrie je nutné interpretovat spolu s klinickými obtížemi a lokálním nálezem pacienta (Postma a spol. 2002). Tak například u pacientů se subglotickou stenózou, otokem hrtanu, leukoplakií nebo opakujícími se granulomy je i jednotlivá epizoda EER považovaná za patologickou. A naopak třeba několik EER epizod u zcela asymptomatických jedinců s normálním laryngoskopickým nálezem můžeme považovat za fyziologický stav (Postma a spol. 2002).

Obdobný názor zastává Belafsky, který doporučuje při interpretaci pH-metrického vyšetření brát vždy v úvahu i výsledek laryngoskopického vyšetření (zvláště pak zhodnocení RFS) (Belafsky 2006). Oelschlager prokázal u 88% pacientů s patologickým pH-metrickým nálezem a zároveň patologickým RFS dobrý efekt antirefluxní léčby, zatímco u pacientů s patologickým pH-metrickým nálezem a zároveň normálním RFS jenom ve 44% (Oelschlager a spol. 2002). Vzhledem k limitům, jak RFS, tak pH-metrie považuje Belafsky tyto vyšetření za komplementární a jako zlatý standard v diagnostice EER doporučuje právě kombinaci těchto dvou vyšetření (Belafsky 2006).

Jedním z cílů naší studie bylo porovnat *tři různé způsoby vyhodnocování* pH-metrického záznamu (reflux area index 4, frakční čas a počet epizod). Zjistili jsme, že patologický EER prokážeme nejčastěji, pokud použijeme parametr počet epizod, a nejméně často, pokud použijeme parametr reflux area index 4. Zároveň však platí, že pokud použijeme jako parametr počet epizod, snižuje se pravděpodobnost odpovědi na DTT (byla zjištěná „méně signifikantní“ hodnota p). Opačně lze říct, že pokud použijeme „striktnější“ parametr (RAI4 nebo frakční čas) pro stanovení diagnózy patologického EER, tím více těchto pacientů bude mít po IPP úlevu od problémů.

Omezením pH-metrie je i fakt, že nedokáže odhalit všechny slabě kyselé nebo zásadité EER epizody (část jich lze odhalit posunutím hranice pro EER epizodu na pH 5,0 nebo popřípadě pH 5,5) (Zeleník a spol. 2010). Měření slabě kyselých a zásaditých refluxů je možné kombinovaným měřením pH a jícnové impedance (Dolina a spol. 2009). Nevýhodou impedance ale je, že v diagnostice EER je zatím používána jen zřídka, a zatím nebyly pro EER stanoveny fyziologické hodnoty.

I přes výše uvedená omezení umožňuje v současnosti pH-metrie nejpřesnější diagnostiku EER. Je zvláště přínosná u pacientů, a není jich málo, u kterých se závěry ostatních vyšetření rozcházejí. Pokud je například u pacienta se suspektním EER negativní DTT a ani pH-metrie EER neprokáže, je pravděpodobnost, že obtíže

jsou způsobeny EER, velmi malá a je nutné zvážit jiné příčiny problémů. Pokud se však ve stejném případě prokáže při pH-metrii EER, je pravděpodobné, že obtíže jsou skutečně EER způsobeny a problémem je buď nedostatečná compliance, nedostatečná dávka nebo je hlavním faktorem zodpovědným za poškození sliznic pepsin. Také u stavů, kdy je u pacientů se suspektním EER pozitivní DDT, je pH-metrie přínosná. V případě, že je i pH-metrie pozitivní, je EER jako příčina obtíží téměř jistý. Pokud je však negativní, je nutné u případů, kde po čase došlo k recidivě obtíží, uvažovat o jiné příčině (tab. 4.5).

Tabulka 5.1 Zpřesnění diagnostiky extraezofageálního refluxu pomocí pH-metrie. Modelové situace ukazují, jak lze pomocí kombinace diagnosticko-terapeutického testu (DDT) a pH-metrie určit, jestli se o EER jedná či nikoliv.

Výsledek DTT	Výsledek pH-metrie	Co je možné vyvodit z kombinace DTT a pH-metrie
negativní	negativní	- skoro jistě se o EER nejedná - zvážit jiné příčiny obtíží
	pozitivní	- nedostatečná compliance, nebo dávka - pepsin jako hlavní faktor poškození
pozitivní	negativní	- jiná příčina, která v čase vymizela - je větší pravděpodobnost, že po vysazení nedojde k recidivě problémů - možný falešně negativní výsledek pH-metrie
	pozitivní	- skoro jistě je za problémy odpovědný EER

- **Léčba extraezofageálního refluxu**

Problémem empirické léčby EER pomocí IPP je, že neumíme na základě klinického vyšetření přesněji určit, u koho léčbu indikovat (kdo skutečně EER má). A protože léčba je často indikována i u pacientů, kteří ve skutečnosti EER nemají, je efekt IPP zpochybňován.

Hartman v publikaci Evidence-Based Otorhinolaryngology shrnuje výsledky pěti randomizovaných zaslepených placebem kontrolovaných studií, které porovnávají efekt IPP v porovnání s placebem v léčbě laryngofaryngeálního refluxu (Hartman

2008). Z těchto pěti studií byl ve dvou studiích prokázán signifikantní účinek IPP v porovnání s placebem (Noordzij a spol. 2001, El-Serag a spol. 2001), z jedné práce lze uzavřít že výraznější efekt IPP v porovnání s placebem je možný (Eherer a spol. 2003) a ve dvou pracech nebyl signifikantní účinek IPP v porovnání s placebem prokázán (Stevard a spol. 2004, Havas a spol. 1999). Ve studiích, které efekt IPP prokázaly (Noordzij a spol. 2001, El-Serag a spol. 2001, Eherer a spol. 2003), byly do studie zařazeni jenom pacienti s patologickým refluxem při potvrzeném pH-metrii. Naopak, ve studiích kde efekt IPP v porovnání s placebem nebyl prokázán (Stevard a spol. 2004, Havas a spol. 1999) nebyla pH-metrie provedena, a pacienti byly do studie zařazování jenom na základě symptomů a nálezu v hrtanu. Lze proto předpokládat, že do těchto studií bylo zařazeno více pacientů, u kterých se ve skutečnosti o EER nejednalo, a proto nebyl efekt IPP v porovnání s placebem prokázán.

Pozitivní odpověď na léčbu IPP u pacientů s patologickým EER prokázaným pH-metrii jsme prokázali i v naší studii, přičemž nejčastěji byla zaznamenána ve skupině pacientů s patologickým EER ($RAI4 > 6,3$) dle pH-metrie (tab. 4.4). Z výsledku vyplývá, že čím „striktnější“ pH-metrické kritérium pro diagnózu patologického EER zvolíme, tím signifikantnější efekt IPP lze prokázat. Podobný příklad představuje empirická léčba bolestí v krku pomocí antibiotik. Efekt antibiotik na bolesti v krku bude mnohem vyšší u pacientů s prokázanou bakteriální infekcí, než u pacientů, kterým nasadíme ATB léčbu empiricky.

Na to, jakým způsobem postupovat po iniciální 3-6 měsíční léčbě IPP, neexistuje jasné schéma. Pokud je pacient bez problémů, lze vyzkoušet léčbu postupně vysadit. Rekurence obtíží jsou však poměrně časté a vedou k opětovnému nasazení léků s tím, že je snaha „vytitrovat“ nejnížší možnou dávku IPP. Pokud úleva od symptomů po iniciální léčbě IPP není dostatečná, existuje několik možností. Někteří autoři doporučují dávku IPP zvýšit, zatímco jiní doporučují do léčby přidat prokinetika (Postma a spol. 2002, Sataloff a spol. 2006) nebo suspenzi alginátu (Strugala a spol. 2009, McGlashan a spol. 2009).

Další teoretickou možností u pacientů, kteří nedosáhli dostatečné úlevy při iniciální léčbě IPP, je vyšetřit pacienta užívajícího IPP pomocí dvoukanálové pH-metrie (tzv. „on PPI examination“). Pro diagnózu EER se však tento způsob vyšetření nejeví vhodný, protože počet EER epizod bývá většinou nízký, a také protože nebyly stanoveny patologické hodnoty EER pro takto prováděnou pH-metrii. Přesto lze

takto designované pH-metrické vyšetření u pacientů s výraznými problémy i přes léčbu IPP provést.

6 ZÁVĚRY

1. cíl

Zjistit, u jakého počtu pacientů přicházejících do ORL ambulancí s klinickými příznaky EER (pokašlávání, chraptot, zahlenění, globus a další) lze prokázat pomocí 24hodinové dvoukanálové pH-metrie patologický EER.

Patologický EER byl prokázán u 24,9% pacientů přicházejících do ORL ambulancí s příznaky EER jako pokašlávání, chraptot, zahlenění či globus. U dalších 38,3% pacientů byly zaznamenány epizody EER, nebyly však natolik závažné, aby splnily kritéria pro patologický EER. U 35,8% pacientů nebyla při pH-metrii zaznamenaná žádná EER epizoda.

2. cíl

Stanovit u pacientů s patologickým EER (prokázaným pH-metricky) Reflux symptom index a Reflux finding score a jejich 95% interval spolehlivosti a zjistit, zda jsou signifikantně vyšší v porovnání se skupinou, u které nebyl patologický EER pH-metricky prokázán.

Průměrná hodnota RSI u pacientů s patologickým EER byla 21,86, u pacientů bez prokázaného EER byla 17,68. Rozdíl nebyl statisticky významný.

Průměrná hodnota RFS u pacientů s patologickým EER byla 8,57, u pacientů bez prokázaného EER byla 6,16. Rozdíl byl statisticky významný.

Mezi RSI a RFS byla zjištěna jenom velmi slabá pozitivní asociace.

3. cíl

Porovnat tři různé způsoby vyhodnocování pH-metrického záznamu (reflux area index 4, frakční čas, počet epizod) a zjistit, jak se výsledky v závislosti na použitém způsobu liší.

Nejčastěji lze EER diagnostikovat pokud použijeme parametr „počet epizod“. Tento parametr je nejvíce senzitivní, ale zároveň nejméně specifický.

4. cíl

Porovnat výsledky diagnosticko-terapeutického testu s výsledky 24hodinové dvoukanálové pH-metrie, Reflux symptom index a Reflux finding score.

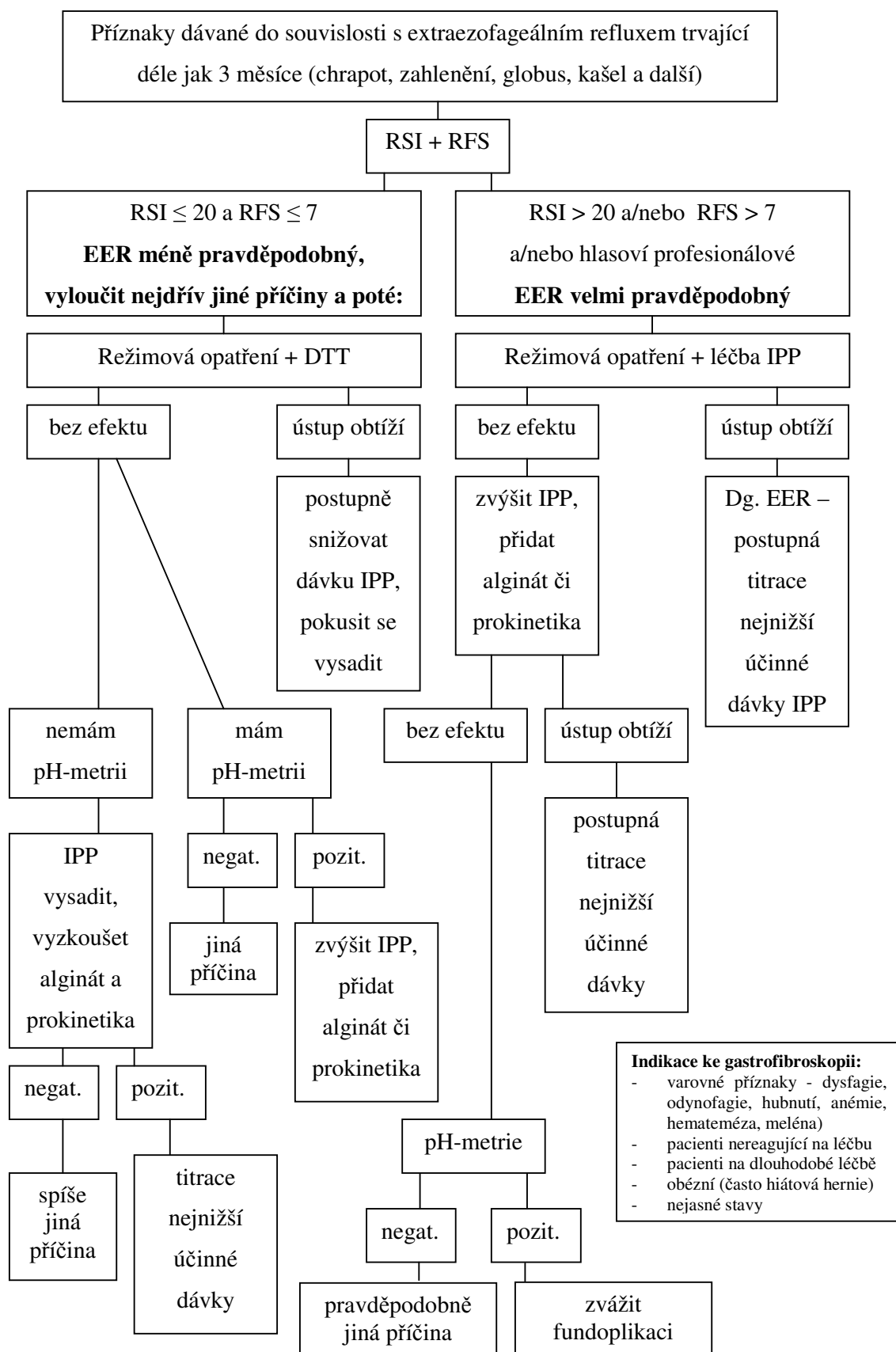
Pacienti s pozitivním DTT měli signifikantně vyšší hodnoty RSI a signifikantně častěji měli při pH-metrii prokázaný patologický EER. Hodnota RFS se v skupinách s pozitivním a negativním DTT signifikantně nelišila. DTT lze považovat za vhodný diagnostický nástroj EER.

5. cíl

Navrhnout doporučený standard pro diagnostiku a léčbu pacientů se suspektním EER.

Na přítomnost EER by mělo být pomýšeno hlavně u pacientů s recidivujícími či chronickými záněty v ORL oblasti, kteří dostatečně nereagují na standardní léčbu. Navržený diagnosticko – terapeutický standard vychází z několikaletého studia problematiky EER, výsledků předkládané práce a osobních zkušeností s diagnostikou a léčbou pacientů se suspektním EER (obr. 5.1). Standard neplatí pro pacienty v akutním respiračním infektu, kuřáky, pacienty po radioterapii a neurotické pacienty.

Obrázek 6.1 Diagnosticko-terapeutický algoritmus pro pacienty se suspektním EER.



7 LITERATURA

1. ALTMAN, K. W., RADOSEVICH, J. A. Unexpected consequences of proton pump inhibitor use. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141, s. 564-566.
2. ANANDASABAPATHY, S., JAFFIN, B. W. Multichannel intraluminal impedance in the evaluation of patients with persistent globus on proton pump inhibitor therapy. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2006, 115, s. 563-570.
3. AVIV, E. J., LIU, H., PARIDES, M. et al. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2000, 109, s. 1000-1006.
4. AXFORD, S. E., SHARP, N., ROSS, P. E. et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2001, 110, s. 1099-1108.
5. AYZAZI, S., LIPHAM, J. C., HAGEN, J. A. et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13, s. 1422-1429.
6. BARDHAN, K. D. Reflux re-visited! Reflexctions and re-direction. In *Abstract book. Reflux and its consequences. Key opinions in laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations*, Hull, United Kingdom, 2010, s. 36.
7. BELAFSKY, C. P., POSTMA, G. N., AMIN, R. M., KOUFMAN J. M. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002, 81, s. 10-13.
8. BELAFSKY, C. P., POSTMA, G. N., KOUFMAN J. M. The validity and reliability of the reflux finding score. *Laryngoscope*, 2001, 111, s. 1313-1317.
9. BELAFSKY, P. C., POSTMA, G. N., KOUFMAN, J. A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*, 2002, 16, s. 274-7.
10. BELAFSKY, P. C. Debate: Treatment of Chronic Throat Symptoms with PPIs Should Be Preceded by pH Monitoring. Pro: Empiric Treatment with PPIs Is. Not Appropriate Without Testing. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101, s. 6-11.

11. BRAMBLE, M. G., SUVAKOVIC, Z., HUNGIN, A. P. Detection of upper gastrointestinal cancer in patients taking antisecretory therapy prior to gastroscopy. *Gut*, 2000, 46, s. 464-467.
12. CONCHILLO, J. M., SMOUT, A. J. Review article: intra-oesophageal impedance monitoring for the assessment of bolus transit and gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 29, s. 3-14.
13. CONNOR, N. P., PALAZZI-CHURAS, K. L., COHEN, S. B. et al. Symptoms of extraesophageal reflux in a community-dwelling sample. *J Voice*, 2007, 21, s. 189-202.
14. COOK, I. J. Clinical disorders of the upper esophageal sphincter. *GI Motility online* [online]. c2006, [cit. 2008-02-11]. Dostupné z: <<http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo37.html>> .
15. CRAPKO, M., KERSCHNER, J. E., SYRING, M., JOHNSTON, N. Role of extra-esophageal reflux in chronic otitis media with effusion. *Laryngoscope*, 2007, 117, s. 1419-1423.
16. DELAHUNTY, J. E. Acid laryngitis. *J Laryngol Otol*, 1972, 86, s. 335-342.
17. DELGAUDIO, J. M. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2005, 115, s. 946-957.
18. DEVAULT, K. Debate: Treatment of Chronic Throat Symptoms with PPIs Should Be Preceded by pH Monitoring. A balancing view: Empiric PPI Therapy Remains the Champ, But Not by a Knock Out! *Am J Gastroenterol*, 2006, 101, s. 6-11.
19. DIAL, S., ALRASADI, K., MANOUKIAN, C. et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*, 2004, 171, s. 33-38.
20. DOLINA, J., KALA, Z., PROKEŠOVÁ, J. et al. Nové možnosti v diagnostice refluxní nemoci jícnu. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2009, 63, s. 186-190.
21. DOLINA, J., KALA, Z., KROUPA, R. et al. Impedance a pH-metrie jícnu – staronová vyšetřovací metoda? *Folia Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6, s. 6-9.
22. DRAHOŇOVSKÝ, V., VRBENSKÝ, L., KMEŤ, L. et al. Laparoskopická antirefluxní operace u 100 operovaných po 2 a 5 letech ve srovnání s předoperačním stavem. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2006, 60, s. 17-25.

23. DRŠATA, J., VYDROVÁ, J., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., DUBOVÁ, J. Zánětlivá onemocnění hrtanu. In *Foniatric – hlas*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2010, s. 163-179.
24. EHERER, A. J., HABERMANN, W., HAMMER, H. F. et al. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double-blind crossover study. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38, s. 462-467.
25. EL-SERAG, H. B., LEE, P., BUCHNER, A. et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96, s. 979-983.
26. FOKKENS, W., LUND, V., MULLOL, J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*, 2007, 20, s. 1-136.
27. FOSSMARK, R., JOHNSEN, G., JOHANESSEN, E., WALDUM, H. L. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21, s. 149-154.
28. GALLI, J., CAMMAROTA, G., VOLANTE, M. et al. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2006, 26, s. 260-263.
29. GILL, G. A., JOHNSTON, N., BUDA, A. et al. Laryngeal epithelial defenses against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2005, 114, s. 913-921.
30. GRAY, S., MILLER, R., MEYER, C. M. et al. Adjunctive measures for successful laryngotracheal reconstruction. *The Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 1987, 96, s. 509-513.
31. HALSTEAD, L. A. Gastroesophageal reflux: a critical factor in pediatric subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 120, s. 683-688.
32. HARTMAN, J. Adult Laryngopharyngeal Reflux. In *Evidence-Based Otolaryngology*. 1st ed., Springer, 2008, s. 517-524.
33. HAVAS, T., HUANG, S., LEVY, M. et al. Posterior pharyngolaryngitis double-blind randomised placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy. *Aust J Otolaryngol*, 1999, 3, s. 243-246.

34. HICKSON, CH., SIMPSON, C. B., FALCON, R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2001, 111, s. 1742-1745.
35. CHERRY, J., MARGULIES, S. I. Contact ulcers of the larynx. *Laryngoscope*, 1968, 78, s. 1937-1940.
36. JECKER, P., ORLOFF, L. A., MANN, W. J. Extraesophageal reflux and upper aerodigestive tract diseases. *ORL*, 2005, 67, s. 185-191.
37. JECKER, P., ORLOFF, L. A., WOHLFEIL, M., MANN, W. J. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263, s. 664-667.
38. JECKER, P., SCHUON, R., MORALES, C. et al. Normalwertbestimmung des extraösophagealen Reflux (EER) in der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie. *HNO*, 2008, 56, s.1040-1045.
39. JELAVIC, B., BEVANDA, M., OSTOJIC, M. et al. Tonsillar colonization is unlikely to play important role in Helicobacter pylori infection in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007, 71, s. 585-590.
40. JOHNSON, N., KNIGHT, J., DETTMAR, P. W. et al. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*, 2004, 114, s. 2129-2134.
41. JOHNSTON, N., BULMER, D., GILL, G. A. et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2003, 112, s. 481-491.
42. JOHNSTON, N., DETTMAR, P. W., BISHWOKARMA, B. et al. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope*, 2007, 117, s. 1036-1039.
43. JOHNSTON, N., DETTMAR, P. W., LIVELY, M. O. et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2006, 115, s. 47-58.
44. JOHNSTON, N., WELLS, C. W., SAMUELS, T. L. et al. Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2009, 118, s. 677-685.

45. KAPTAN, Z. K., EMIR, H., UZUNKULAOĞLU, H. et al. Determination of *Helicobacter pylori* in patients with chronic nonspecific pharyngitis. *Laryngoscope*, 2009, 119, s. 1479-1483.
46. KARKOS, P. D., BENTON, J., LEONG, S. C. et al. Trends in laryngopharyngeal reflux: a British ENT survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007, 264, s. 513-517.
47. KARKOS, P. D., WILSON, J. A. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. *Laryngoscope*, 2006, 116, s. 144-148.
48. KARKOS, P. D., WILSON, J. A. The diagnosis and management of globus pharyngeus: our perspective from United Kingdom. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 16, s. 521-524.
49. KELEŞ, B., ÖZTÜRK, K., GÜNEL, E. et al. Pharyngeal reflux in children with chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol*, 2004, 124, s. 1178-1181.
50. KIM, J. W., LEE, K. L., JEONG, J.B. et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*, 2010, 16, s. 3573-3577.
51. KLINKENBERG-KNOL, E. C. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33, Suppl 225, s. 24-28.
52. KLOKKENBURG, J. J., HOEVE, H. L., FRANCKE, J. et al. Bile acids identified in middle ear effusions of children with otitis media with effusion. *Laryngoscope*, 2009, 119, s. 396-400.
53. KOPŘIVOVÁ H. Reflux finding score, atestační práce. IPVZ Praha, 2010, 25 s.
54. KOUFMAN, J. A. Laryngopharyngeal reflux 2002: A new paradigm of airway disease. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002, 81, s. 2-6.
55. KOUFMAN, J. A. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002, 81, s. 7-9.
56. KOUFMAN, J. A., BURKE, A. J. The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Oto Clin NA*, 1997, 30, s. 1-19.

57. LAHEIJ, R. J., STURKENBOOM, M. C., HASSING, R. J. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*, 2004, 27, s. 1955-1960.
58. LEWIN, J. S., GILLENWATER, A. M., GARRETT, J. D. et al. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx. *Cancer*, 2003, 97, s. 1010-1014.
59. LIEU, J. E., MUTHAPPAN, P. G., UPPALURI, R. Association of reflux with otitis media in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 133, s. 357-361.
60. LITTLE, F. B., KOUFMAN, J. A., KOHUT, R. I. et al. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 1985, 94, s. 516-519.
61. LUKÁŠ, K., BUREŠ, J., DRAHOŇOVSKÝ, V. et al. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti - aktualizace 2009. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2009, 63, s. 76-85.
62. LUKÁŠ, K. a kol. *Refluxní choroba jícnu*. Druhé vydání. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2003, 209 s.
63. LUKÁŠ, K., MAREČEK, P. Etiopatogeneze refluxní choroby jícnu. *Časopis lékařů českých*, 2000, 139, s. 455-459.
64. LUKEŠ, P., ASTL, J., PAVLÍK, E. et al. Helicobacter pylori in tonsillar and adenoid tissue and its possible role in oropharyngeal carcinogenesis. *Folia Biol (Praha)*, 2008, 54, s. 33-39.
65. MACERI, D. R., ZIM, S. Laryngospasm: an atypical manifestation of severe gastroesophageal reflux disease (GERD). *Laryngoscope*, 2001, 11, s. 1976-1979.
66. MAMEDE, R. C. M., DE MELLO-FILHO, F. V., VIGÁRIO, C. L. et al. Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 122, s. 607-610.
67. MCGLASHAN, J. A., JOHNSTONE, L. M., SYKES, J. et al. The value of liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266, s. 243-251.
68. MCMURRAY, S. J., GERBER, M., STERN, Y. et al. Role of Laryngoscopy, dual pH probe monitoring, and laryngeal mucosal biopsy in the diagnosis of

- pharyngolaryngeal reflux. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2001, 110, s. 299-304.
69. MERATI, A. L. Reflux and cough. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43, s. 97-110
 70. MERATI, A. L., LIM, H. J., ULUALP, S. O., TOOHILL, R. J. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2005, 114, s. 177-182.
 71. MESALLAM, T. A., STEMPLE, J. C., SOBEITH, T. M., ELLURUN, R.G. Reflux Symptom Index versus Reflux Finding Score. *Annals of otology, Rhinology and Laryngology*, 2007, 116, s. 436-440.
 72. MILSTEIN, C. F., CHARBEL, S., HICKS, D. M. et al. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope*, 2005, 115, s. 2256-2261.
 73. MORINAKA, S., ICHIMIYA, M., NAKAMURA, H. Detection of Helicobacter pylori in nasal and maxillary sinus specimen from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*, 2003, 113, s. 1557-1663.
 74. NOORDZIJ, J. P., KHIDR, A., EVANS, B. A. et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope*, 2001, 111, s. 2147-2151.
 75. OBHOLZER, R. J., NOURAEI, S. A., AHMED, J. et al. An approach to the management of paroxysmal laryngospasm. *J Laryngol Otol*, 2008, 122, s. 57-60.
 76. OELSCHLAGER, B. K., EUBANKS, T. R., MARONIAN, N. et al. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6, s. 189-194.
 77. O'REILLY, R. C., HE, Z., BLOEDON, E. et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope*, 2008, 118 (2 Suppl 116), s. 1-9.
 78. OSSAKOW, S. J., ELTA, G., COLTURI, T. et al. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1987, 96, s. 387-392.

79. OYER, S. L., ANDERSON, L. C., HALUM, S. L. Influence of anxiety and depression on the predictive value of the Reflux Symptom Index. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009, 118, s. 687-692.
80. OZCAN, C., VAYISOGLU, Y., OTAG, F. et al. Does Helicobacter pylori have a role in the development of chronic otitis media with effusion? A preliminary study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 38, s. 526-531.
81. OZDEK, A., CIRAK, M. Y., SAMIN, E. et al. A possible role of Helicobacter pylori in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope*, 2003, 113, s. 679-682.
82. PAYNE, R. J., KOST, K. M., FRENKIEL, S. et al. Laryngeal inflammation assessed using the reflux finding score in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134, s. 836-842.
83. PHIPPS, C. D., WOOD, W. E., GIBSON, W. S. et al. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126, s. 831-836.
84. PINCUS, R. L., KIM, H. H., SILVERS, S. et al. A study of the link between gastric reflux and chronic sinusitis in adults. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2006, 85, s. 174-178.
85. POELMANS, J., TACK, J. Extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut*, 2005, 54, s. 1492-1499.
86. POELMANS, J., TACK, J., FEENSTRA, L. Paroxysmal laryngospasm: a typical but underrecognized supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci*, 2004, 49, s. 1868-1874.
87. POELMANS, J., TACK, J., FEENSTRA, L. Prospective study on the incidence of chronic ear complaints related to gastroesophageal reflux and on the outcome of antireflux therapy. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2002, 111, s. 933-938.
88. POSTMA, G. N. Ambulatory pH monitoring methodology. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2000, 109, s. 10-14.
89. POSTMA, G. N., BELAFSKY, P. C., AVIV, J. E., KOUFMAN J. A. Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002, 81, s. 14-18.
90. POSTMA, G. N., JOHNSON, J. F., KOUFMAN J. A. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002, 81, s. 24-26.

91. POSTMA, G. N., TOMEK, M. S., BELAFSKY, P. C., KOUFMAN, J. A. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2001, 110, s. 1114-1116.
92. REICHEL, O., ISSING, W. J. Impact of different pH thresholds for 24-hour dual probe pH monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 2008, 122 s. 485-489.
93. REULBACH, T. R., BELAFSKY, P. C., BLALOCK, P. D. et al. Occult laryngeal pathology in a community-based cohort. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 124, 448-450.
94. RICHARDSON, B. E., HEYWOOD, B. M., SIMS, H. S. et al. Laryngopharyngeal reflux: trends in diagnostic interpretation criteria. *Dysphagia*, 2004, 19, s. 248-255.
95. RICHTER, J. E. Review article: extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22 (Suppl. 1), s. 70-80.
96. ROŽMANIC, V., VELEPIC, M., AHEL, V. et al. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2002, 34, s. 278-280.
97. SAMUELS, T. L., JOHNSTON, N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141, s. 559-563.
98. SATALOFF, R. T., CASTELL, D. O., KATZ, P. O., SATALOFF, D. M. *Reflux laryngitis and related disorders*. 3rd ed. San Diego: Plural Publishing, 2006. 171 s.
99. SATO, K., UMENO, H., CHITOSE, S., NAKASHIMA, T. Patterns of laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology* 2009, 123, (Suppl. S31), s. 42-47.
100. SHAY, S. S., JOHNSON, L. F., RICHTER, J. E. Acid rereflux: A review, emphasizing detection by impedance, manometry, and scintigraphy, and the impact on acid clearing pathophysiology as well as interpreting the pH record. *Digestive Diseases and Sciences*, 2003, 48, s. 1-9.

101. SCHROEDER, P. L., FILLER, S. J., RAMIREZ, B. ET AL. Dental erosion: relationship to GERD confirmed by pH monitoring. *Ann Intern Med*, 1995,122, s. 809-815.
102. SIUPSINSKIENE, N., ADAMONIS, K., TOOLHIL, R. J. et al. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patient. *Laryngoscope*, 2007, 117, s. 480-484.
103. SMIT, C. F., VAN LEEUWEN, J. M. A., MATHUS-VLIEGEN L. H. M. et al. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus an hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126, s. 827-830.
104. SMIT, C., TAN, J., DEVRIESE, P. et al. Ambulatory pH Measurements at the Upper Esophageal Sphincter. *Laryngoscope*, 1998, 108, 299-302.
105. SO, J. B., ZEITELS, S. M., RATTNER, D. W. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery*, 1998,124, s. 28-32.
106. STEWARD, D. L., WILSON, K. M., KELLY, D. H. et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 131, s. 342-350.
107. STRUGALA, V., AVIS, J., JOLLIFFE, I. G. et al. The role af an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2009, 61, 1021-1028.
108. STRUGALA, V., DETTMAR., P. W., MORICE, A. H. Detection of the pepsin in sputum and exhaled breath condensate: could it be a useful marker for reflux-related respiratory disease? *Gastroenterology*, 2009, 136, (Suppl 1), s. 1895.
109. SUSKIND, D. L., THOMSON, D. M., GULATI, M. et al. Improved infant swallowing after gastroesophageal reflux disease treatment: a function of improved laryngeal sensation? *Laryngoscope*, 2006, 116, s. 1397-1403.
110. SZCZESNIAK, M. M., WILLIAMS, R. B., BRAKE, H. M. et al. Upregulation of the esophago-UES relaxation response: a possible pathophysiological mechanism in suspected reflux laryngitis. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22, s 381-389.
111. ŠVEC, J., LEJSKA, M., FROSTOVÁ, J. et al. Česká verze dotazníku Voice Handicap Index pro kvantitativní hodnocení hlasových potíží vnímaných pacientem. *Otorinolaringologie a foniatrie (Praha)*, 2009, 58, s. 132-139.

112. TASKER, A., DETTMAR, P. W., PANETTI, M. et al. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope*, 2002, 112, s. 1930-1934.
113. VAEZI, M. F. Debate: Treatment of Chronic Throat Symptoms with PPIs Should Be Preceded by pH Monitoring. CON: Treatment with PPIs Should NOT Be Preceded by pH Monitoring in Patients Suspected of Laryngeal Reflux. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101, s. 6-11.
114. VASHANI, K., MURUGESH, M., HATTIANGADI, G. et al. Effectiveness of voice therapy in reflux-related voice disorders. *Dis Esophagus*, 2010, 23, s. 27-32.
115. VELDOVÁ, Z. Možnosti léčby hlasových profesionálů v ambulantní praxi. *Interní medicína pro praxi*, 2005, 11, s. 496-498.
116. VELEPIC, M. M., VELEPIC, S. M., STARCEVIC, R. et al. Gastroesophageal reflux and sequelae of chronic tubotympanal disorders in children. *Acta otolaryngol*, 2004, 124, s. 914-917.
117. VILARINHO. S., GUIMARÃES, N. M., FERREIRA, R. M. et al. Helicobacter pylori colonization of the adenotonsillar tissue: fact or fiction? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74, 807-811.
118. VINCENT, D. A., GARRETT, J. D., RADIONOF, S. L. et al. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J. Voice*, 2000, 14, s. 247-254.
119. WALNER, D. L., STERN, Y., GERBER, M. E. et al. Gastroesophageal reflux in patient with subglottic stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 124, s. 551-555.
120. WEINER, G. J., TSUKASHIMA, R., KELLY, C. et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolised supraesophageal gastric reflux. *J Voice*, 2009, 23, s. 498-504.
121. WIENER, G. J., Koufman, J. A., Wu, W. C. et al. The pharyngo-esophageal dual ambulatory pH probe for evaluation for atypical manifestations of gastroesophageal reflux (GER). *Gastroenterology*, 1987, 92, s. 1694
122. WIENER, G. J., KOUFMAN, J. A., WU, W. C. et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: Documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol*, 1989, 84, s. 1503-1507.

123. WILKENSTEIN, A. Peptic Esophagitis. A new Clinical Entity. *JAMA*, 1935, 104, s. 906-909.
124. WISE, S. K., WISE, J. C., DELGAUDIO, J. M. Gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 135, s. 253-257.
125. YLITALO, R., BAUGH, A., LI, W., THIBEAULT, S. Effect of acid and pepsin on gene expression in laryngeal fibroblasts. *The Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*, 2004, 113, s. 866-871.
126. YLITALO, R., THIBEAULT, S. L. Relationship between time of exposure of laryngopharyngeal reflux and gene expression in laryngeal fibroblast. *The Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*, 2006, 115, s. 775-778.
127. ZALZAL, G. H., CHOI, S. S., PATEL, K. M. The effect of gastroesophageal reflux on laryngotracheal reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996, 122, s. 297-300.
128. ZEDTWITZ-LIEBENSTEIN, K., WENISCH, C., PATRUTA, S. et al. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med*, 2002, 30, s. 1118-1122.
129. ZELENÍK K, KOMÍNEK P, STÁREK I. et al. Extraezofageální reflux (1. část) Epidemiologie, patofyziologie a diagnostika. *Otorinolaryng a Foniatic (Prague)*, 2008 57, s. 143-150.
130. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I. et al. Diagnostika a léčba globus pharyngeus. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2010, 64, s. 27-33.
131. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I., MACHYTKA, E. Extraezofageální reflux (2. část) ORL manifestace a léčba. *Otorinolaryng a Foniatic (Prague)*, 2008, 57, s. 151-158.
132. ZELENÍK, K., KOPŘIVOVÁ, H., STÁREK, I. et al. Reflux finding score. *Otorinolaryng a Foniatic (Prague)*, 2010, 59, s. 28-31.
133. ZELENÍK, K., MATOUŠEK, P., URBAN, O. et al. Globus Pharyngeus and Extraesophageal Reflux: Simultaneous pH <4.0 and pH <5.0 Analysis. *Laryngoscope*, 2010, 120, s. 2160-2164.

8 PŘÍLOHY

Příloha 1 Informovaný souhlas pacienta s účastí ve studii

Vážený/á pacient/ka,

byl/a jste pozván/a zúčastnit se klinického výzkumného projektu pro pacienty s extraezofageálním refluxem (návrat kyselého žaludečního obsahu do horních částí polykacích a dýchacích cest). Specialisté ORL kliniky FN v Ostravě se snaží více objasnit průběh nemoci a najít nevhodnější diagnostické a léčebné postupy. Na to, abyste se mohl/a rozhodnout, zda se studie zúčastníte, je třeba, abyste byl/a seznámen/a s její charakterem a průběhem. Vaše účast ve studii je zcela dobrovolná a svoji účast ve studii můžete kdykoliv odmítnout nebo ze studie kdykoliv odstoupit, bez postihu či ztráty výhod, na něž jinak máte nárok. Pokud by v průběhu studie došlo k netoleranci některého vyšetření nebo léku, bude Vaše účast v klinickém hodnocení ukončena. Předpokládaná doba Vaší účasti ve studii je 4-6 měsíců, celkově bude hodnoceno 150 pacientů.

O čem studii je a jaký je postup jejího provedení

Tato studie se zabývá sledováním a zkoumáním příznaků, které může návrat kyselého žaludečního obsahu do horních cest dýchacích a polykacích způsobovat (mimo jiné chrapot, pocity knedlíku v krku a záchvatovitý kašel). Tyto obtíže jsou zjišťovány pomocí dotazníků, které Vás lékař požádá při zařazení do studie vyplnit. Přesný počet refluxů (návratů žaludečního obsahu do jícnu a hltnu) je poté zjištěn pomocí 24hodinové pH-metrie. Je to standardní vyšetření prováděné zkušeným lékařem. Po vyšetření bude následovat 12 týdenní léčba lékem Lanzul 30 mg v dávce 2x denně, který snižuje kyselost žaludečních šťáv a vede tak ke zhojení podrážděné sliznice horních cest dýchacích a polykacích a tím k vymizení Vašich obtíží, pokud byly refluxem způsobeny. Dávka léku a doba trvání léčby je doporučena řadou zahraničních studií. Po 12 týdnech Vás lékař znovu požádá o vyplnění dotazníků a zhodnotí efekt léčby. Získaná data budou statisticky vyhodnocena a výsledky studie povedou ke zlepšení péče o další pacienty. Cílem klinického hodnocení je zjistit, u kolika procent pacientů jsou Vaše problémy (příznaky refluxu) skutečně refluxem způsobeny a zjistit efekt léčby. Přínosem pro Vás je nej přesnější diagnostika a léčba Vašich problémů spojených s možným refluxem, tak jak je tomu na zahraničních pracovištích. Alternativní léčebný postup neexistuje, v minulosti používané léky měly výrazně menší účinek na snížení obtíží souvisejících s extraezofageálním refluxem. Vaší povinností v rámci studie je podstoupení vcelku 4 návštěv, podstoupení pH-metrie a užívání léku Lanzul 12 týdnů. Průběh celé studie byl schválen a je kontrolován Etickou komisí a Státním ústavem pro kontrolu léčiv České republiky. Za účast ve studii nebude poskytnuta subjektivní hodnocení žádná finanční odměna. Vaše předpokládané náklady v souvislosti s účastí ve studii jsou stejné, jako pokud by jste se studie nezúčastnili a spočívají v poplatku za recept a případně doplatek za lék, který Vám bude předepsán. Všechny výsledky budou standardní součástí zdravotnické dokumentace a bude s nimi nakládáno podle platné legislativy.

Tabulka průběhu Vašich návštěv souvisejících se studii včetně zaznamenávaných vyšetření

1. návštěva	Pacient přichází do ORL nebo foniatrické ambulance, pokud splníte zařazující kritéria, bude vám vysvětlen průběh studie a pokud budete se svou účastí souhlasit, zaznamenají se základní údaje (bude vám přidělen kód a dále se zaznamená věk, pohlaví, zaměstnání, hmotnost, výška, kouření, astma, pálení žáhy, jiné nemoci, Reflux symptoms index před léčbou, Reflux finding score před léčbou)
2. návštěva	Provedení pH-metrického vyšetření (dle čekacích dob 1-2 měsíce po první návštěvě)
3. návštěva	Cca 1-2 týdny po 2. návštěvě pacient přichází pro výsledek pH-metrie (Počet zaznamenaných extraezofageálních refluxních epizod, Čas pH pod 4,0, Frakční čas pH pod 4,0, Reflux area, DeMeester score v úrovni dolního senzoru) + u žen ve fertilním věku bude proveden těhotenský test + bude vydán recept na Lanzul
4. návštěva	Po doužívání Lanzulu, tj. po 12 týdnech po 3. návštěvě – pacient vyplní dotazníky Reflux symptoms index po léčbě a zaznamená se Reflux finding score po léčbě. Bude zkontrolována compliance – jestli pacient užíval pravidelně lék dle doporučení a zaznamenány event. nežádoucí účinky a event. důvod přerušování léčby.

Jaký je postup při provedení 24 hodinové pH-metrie

Vyšetření zahrnuje zavedení tenké sondy nosem do jícnu a její připojení k malému přístroji podobnému přehrávači - walkmanu, který zaznamenává měřené údaje (pH, čili kyselost - zásaditost). V den vyšetření se dostavte nalačno, nosem Vám bude v lokální anestézii zavedena sonda o průměru 1,5 mm a na dobu 24 hodin Vám bude zapůjčen přístroj k záznamu dat. Zavedení trvá jen chvíli a je velmi dobře tolerováno. Sonda bude připojena k malému přístroji, který bude pověšen na opasek. Během celého vyšetření budete moci vykonávat běžnou činnost a jíst zcela normální stravu kromě kyselých jídel a nápojů. V průběhu vyšetření budete zaznamenávat epizody jídla a polohu vleže pomocí tlačítek – postup Vám vysvětlí lékař. Přístroj je z pevného PVC, přesto je zakázáno s přístrojem nešetně manipulovat a sprchovat se s ním. Druhý den se dostavíte k vytažení sondy. 24hodinová pH-metrie je bezpečným vyšetřením prováděným zkušenými specialisty.

Jaké jsou rizika studie

Všechna vyšetření i léčebná schémata používaná v této studii jsou zavedeny v každodenní lékařské praxi. Studie spočívá jenom v porovnání a zhodnocení jejich efektu na základě Vámi vyplněných dotazníků. Přesto může dojít v průběhu studie k určitým nepříjemnostem. V souvislosti s pH-metrií může velmi zřídka dojít k dávení či kašli při zavádění sondy nebo v průběhu vyšetření. Pokud by jste sondu netoleroval, nebo by nastaly jakékoliv problémy, můžete si ji sám kdykoliv vytáhnout.

Další nepříjemnosti mohou souviset s možnými nežádoucími účinky léku Lanzul, který slouží na snížení žaludeční kyselosti. Tento lék se nemůže podávat v průběhu těhotenství, proto bude u všech žen ve fertilním věku proveden těhotenský test a v průběhu léčby je nutné používat antikoncepci, přičemž používání hormonální antikoncepce se nedoporučuje. Pokud by došlo v průběhu studie k těhotenství, léčba Lanzulem se přeruší. Lanzul se nesmí užívat v průběhu kojení. Během podávání Lanzulu není obvykle nezbytné podávat antacida. Jestliže jsou zapotřebí, měly by být užívány jednu hodinu před podáním nebo jednu hodinu po podání Lanzulu. Totéž platí pro podávání sukralfátu.

V průběhu užívání Lanzulu se mohou vzácně vyskytnout následující nežádoucí účinky: průjem, pocit nevolnosti nebo zácpa (9%), bolesti hlavy (4,7%), kožní vyrážky (1,7%), vzácně závratě, respirační syndromy (faryngitida, rýma, kašel), anorexie, sucho v ústech, svalová bolest, úzkost, bronchitida, škytání, svědění kůže, zkrleslá chuť, bolest očí, hučení v uších, zvětšení prsů.

V případě, že dojde v souvislosti se studií k újmě na zdraví, bude se postupovat podle platné legislativy (lékařské postupy prováděné ve studii jsou standardně zavedeny).

Informovaný souhlas pacienta se zařazením do studie

Jméno a příjmení pacienta Datum narození

Souhlasím se zařazením své osoby do vyšetřovaného souboru výzkumného projektu o extraesofageálním refluxu. Podstata studie mi byla vysvětlena a zcela všemu rozumím.

Rozumím a jsem si plně vědom toho, že:

- mohu kdykoliv od své účasti na studii odstoupit a to bez udání důvodu, což nebude mít vliv na další léčbu, která bude poskytnuta dle potřeby dalšími standardními metodami
- z účasti ve studii pro mne neplyne žádná výhoda ani nevýhoda
- moje anonymita bude zachována
- výzkumná data získaná během studie mohou být publikována v českém nebo zahraničním odborném časopise. Výsledky však budou zbaveny jakýchkoliv identifikačních údajů a nebude tedy možné najít spojitost mezi uvedenými výsledky a mou osobou.
- obdržím podepsaný a datovaný stejnopis tohoto formuláře Informovaného souhlasu.
- se nesmím účastnit jiného klinického hodnocení a že mám povinnost informovat zkoušejícího lékaře o jiných lékařských zákrocích a užívaných lécích

Svým podpisem dávám svůj souhlas s tím, že:

- monitoři, auditoři, příslušná etická komise a Ústav budou mít umožněn přímý přístup k původní klinické dokumentaci za účelem ověření průběhu klinického hodnocení anebo údajů, aniž dojde k porušení důvěrnosti informací o subjektech, v míře povolené právními předpisy, a že podepsáním písemného informovaného souhlasu subjekt či jeho pověřený zákonný zástupce souhlasí s touto skutečností.
- že záznamy, podle nichž lze identifikovat subjekt hodnocení, budou uchovávány jako důvěrné a nebudou, v míře zaručené právními předpisy, veřejně zpřístupněny; budou-li výsledky klinického hodnocení publikovány, totožnost subjektu nebude zveřejněna.
- že subjekt hodnocení anebo jeho zákonný zástupce budou včas informováni, pokud by se vyskytla informace, která by mohla mít význam pro rozhodnutí subjektu pokračovat v účasti v klinickém hodnocení.

Podpis:

Datum:

Příloha 2 Přehled publikační činnosti

PRÁCE SOUVISEJÍCÍ S DISERTAČNÍ PRACÍ:

a) původní vědecké práce v časopise s IF

1. ZELENÍK, K., MATOUŠEK, P., URBAN, O., SCHWARZ, P., STÁREK, I., KOMÍNEK, P.: Globus pharyngeus and extraesophageal reflux: simultaneous pH <4.0 and pH <5.0 Analysis. *Laryngoscope*, 2010, 120, s. 2160 – 2164. ISSN 1531-4995 *IF 2,018*

b) původní vědecké práce v ostatních recenzovaných časopisech

1. ZELENÍK, K., KOPŘIVOVÁ, H., KOMÍNEK, P.: Extraezofageální reflux: porovnání základních diagnostických metod (Reflux symptom index, Reflux finding score, diagnosticko-terapeutický test, pH-metrie) *Otorinolaryng a Foniatrie (Prague)*, 2011 – přijato k publikaci

c) přehledné/souborné práce v časopisech s IF

-

d) přehledné/souborné práce v ostatních recenzovaných časopisech

1. ZELENÍK, K., SCHWARZ, P., URBAN, O., VYDROVÁ, J., KOMÍNEK, P.: Extraezofageální reflux up-to-date. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2010, 64, č. 6, s. 10 – 14. ISSN-1213-323X
2. ZELENÍK, K., SCHWARZ, P., LÁZNIČKOVÁ, M., KOMÍNEK, P.: Pepsin a slabě kyselý extraezofageální reflux. *Otorinolaryng a Foniatrie (Prague)*, 2010, 59, č. 3, s. 124 – 128. ISSN 1210-7867
3. ZELENÍK, K., KOPŘIVOVÁ, H., STÁREK, I., SCHWARZ, P., KOMÍNEK, P.: Reflux finding score. *Otorinolaryng a Foniatrie (Prague)*, 2010, 59, č. 1, s. 28 – 31. ISSN 1210-7867
4. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I., MACHYTKA, E., SCHWARZ, P.: Diagnostika a léčba globus pharyngeus. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2010, 64, č. 1, s. 27 – 33. ISSN-1213-323X
5. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I., MACHYTKA, E.: Extraezofageální reflux (2. část) ORL manifestace a léčba. *Otorinolaryngologie a Foniatrie (Praha)*, 2008, 57, č. 3, s. 151 – 158. ISSN 1210-7867
6. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I., MACHYTKA, E.: Extraezofageální reflux (1. část) Epidemiologie, patofyziologie a diagnostika. *Otorinolaryngologie a Foniatrie (Praha)*, 2008, 57, č. 3, s. 143 – 150. ISSN 1210-7867
7. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Extraezofageální reflux. *Remedia*, 2010, 20, s. 398-401.

e) kapitoly v monografiích

1. DRŠATA, J., VYDROVÁ, J., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., DUBOVÁ, J.: Zánětlivá onemocnění hrtanu. In Jakub Dršata a kolektiv: *Foniatrie Hlas*. 1. vyd. Tobiáš: Havlíčkův Brod, 2010, s. 163. – 179. ISBN 978-80-7311-116-8 –

uchazeč spoluautor kapitoly, autor podkapitoly 17.3. Extraezofageální reflux a onemocnění hlasu

2. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., URBAN, O.: Dysfagie a gastroezofageální reflux. In Miroslav Tedla a kolektiv: Poruchy polykání. Tobiáš: Havlíčkův Brod, 2009, s. 179 – 186. ISBN978-80-7311-105-2 – hlavní autor kapitoly
3. KOMÍNEK, P., ZELENÍK, K.: Onemocnění horních dýchacích a polykacích cest. In Medical Tribune Breviř 2010: Respirační onemocnění/ Otorhinolaryngologie. Medical Tribune CZ s.r.o., ve spolupráci s INPHARMEX, spol. s.r.o. 2010, s. 217 – 260. ISBN 978-80-87135-24-2 – spoluautor kapitoly, autor podkapitoly 1.5 - 1.5 – Extraezofageální reflux a jeho vliv na dýchací cesty

f) publikovaná abstrakta

1. ZELENÍK, K., SCHWARZ, P., KOPŘIVOVÁ, H., KOMÍNEK P.: Globus pharyngeus and extraesophageal reflux: analysis of 46 patients. Abstract book. 8th congress of the European laryngological society, Vienna, Austria, 1. - 4. 9. 2010
2. ZELENÍK, K., SCHWARZ, P., KOMÍNEK, P.: Jaká je úloha extraezofageálního refluxu u recidivujících otitid? 73. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Sborník abstrakt. Mikulov, 16. – 18. 6. 2010
3. VYDROVÁ, J., BRANDTL, P., ZELENÍK, K., DOLINA, J., DRAHOŇOVSKÝ, V.: Gastroezofageální a extraezofageální refluxní choroba a poruchy hlasu. Sborník abstrakt a příspěvků 2. Symposia Umělecká hlas, Praha, 14. – 15. 5.2010, ISBN 978-80-7331-170-4
4. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., SCHWARZ, P., STÁREK, I., MACHYTKA, E.: Globus pharyngeus and extraesophageal reflux: is it worthwhile to shift the threshold for the extraesophageal reflux episode to $\text{pH} \leq 5.0$? Abstract book. Reflux and its consequences: Key opinion in laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestation. Hull, Velká Británie, 21. – 23. 4. 2010
5. ZELENÍK, K., SCHWARZ, P., KOMÍNEK, P.: Extraezophageal reflux: what have we learned from 50 pH-metries? Sborník abstrakt na CD. Kongres českých a polských otolaryngologů Glacensis 2009, Náchod 11.10. – 13. 10. 2009
6. KOPŘIVOVÁ, H., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Reflux finding score. Sborník abstrakt. XX celostátní foniatrické dny Evy Sedláčkové a 7. česko-slovenský foniatrický kongres, Liberec, 1. 10. 2009 – 3. 10. 2009
7. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I.: Využití pH-metrie v diagnostice extraezofageálního refluxu u pacientů s chronickou dysfonií a globus pharyngeus – první výsledky. Abstrakta ke 3. česko-slovenskému ORL kongresu. Otorinolaryngologie a foniatrie, 58, 2009, č. 3, s. 193.
8. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., HAVLÍKOVÁ, E., WALDEROVÁ, R.: Diagnostika a léčba refluxní laryngitidy na ORL klinice FN v Ostravě Porubě. Sborník abstrakt, XIX. celostátní foniatrické dny Evy Sedláčkové, 6. česko-slovenský foniatrický kongres, 25. – 27. 9. 2008, Jablonné nad Orlicí, ISBN 978-80-7311-106-9
9. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I.: Extraezofageální reflux a 24hodinová 2-kanálová pH-metrie. Sborník abstrakt, 71. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, 10. – 12. 9. 2008, Olomouc, ISBN 978-80-86636-27-6
10. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., PNIÁK, T.: 24 – hodinová 2 – kanálová pH – metrie v diagnostice extraezofageálního refluxu. Sborník abstrakt, XII. kongres

mladých otorinolaryngologů, 14. – 16. 5. 2008, Jablonné nad Orlicí, ISBN 978-80-254-2028-7

g) seznam přednášek

1. ZELENÍK, K., SCHWARZ, P., KOPŘIVOVÁ, H., KOMÍNEK, P.: Globus pharyngeus and extraesophageal reflux: analysis of 46 patients. Abstract book. 8th congress of the European laryngological society, Vienna, Austria, 1. - 4. 9. 2010
2. ZELENÍK, K., SCHWARZ, P., KOMÍNEK, P.: Jaká je úloha extraezofageálního refluxu u recidivujících otitid? 73. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Sborník abstrakt. Mikulov, 16. – 18. 6. 2010
3. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., SCHWARZ, P., STÁREK, I., MACHYTKA, E.: Globus pharyngeus and extraesophageal reflux: is it worthwhile to shift the threshold for the extraesophageal reflux episode to $\text{pH} \leq 5.0$? Abstract book. Reflux and its consequences: Key opinion in laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestation. Hull, Velká Británie, 21. – 23. 4. 2010
4. ZELENÍK, K., SCHWARZ, P., KOMÍNEK, P.: Extraezofageal reflux: what have we learned from 50 pH-metries? Sborník abstrakt na CD. Kongres českých a polských otolaryngologů Glacensis 2009, Náchod 11.10. – 13. 10. 2009
5. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I.: Využití pH-metrie v diagnostice extraezofageálního refluxu u pacientů s chronickou dysfonií a globus pharyngeus – první výsledky. Abstrakta ke 3. česko-slovenskému ORL kongresu. Otorinolaryngologie a foniatrie, 58, 2009, č. 3, s. 193.
6. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., HAVLÍKOVÁ, E., WALDEROVÁ, R.: Diagnostika a léčba refluxní laryngitidy na ORL klinice FN v Ostravě Porubě. Sborník abstrakt, XIX. celostátní foniatrické dny Evy Sedláčkové, 6. česko-slovenský foniatrický kongres, 25. – 27. 9. 2008, Jablonné nad Orlicí, ISBN 978-80-7311-106-9
7. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I.: Extraezofageální reflux a 24hodinová 2-kanálová pH-metrie. Sborník abstrakt, 71. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, 10. – 12. 9. 2008, Olomouc, ISBN 978-80-86636-27-6
8. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., PNIÁK, T.: 24 – hodinová 2 – kanálová pH – metrie v diagnostice extraezofageálního refluxu. Sborník abstrakt, XII. kongres mladých otorinolaryngologů, 14. – 16. 5. 2008, Jablonné nad Orlicí, ISBN 978-80-254-2028-7
9. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I., MACHYTKA, E.: Extraezofageální reflux – epidemiologie, patofyziologie a diagnostika. 3xO Olomoucké otorinolaryngologické odpoledne, 30. 4. 2008, Divadlo hudby Olomouc

h) další aktivity související s tématem dizertační práce - lektor instruktážních kurzů:

1. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Symposium poruch polykání, Pardubice, 22. – 23. 10. 2010 – přednáška: Gastro- a extraezofageální reflux
2. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Extraezofageální reflux - 73. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Mikulov, 16. – 18. 6. 2010

OSTATNÍ PUBLIKACE

a) původní vědecké práce v časopise s IF

1. KOMÍNEK, P., ČERVENKA, S., MATOUŠEK, P., PNIAC, T., ZELENÍK, K.: Conjunctivocystorhinostomy with Jones tube-is it the surgery for children? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248, s. 1339-1343. ISSN 0721-832X *IF 2,102*
2. KOMÍNEK, P., ZACHAŘ, R., MATOUŠEK, P., ZELENÍK, K.: A left-sided asymptomatic supraclavicular cystic mass in a 14-year-old girl. *Eur J Pediatr*, 2010, 169, s. 1163-1165. ISSN 0340-6199 *IF 1,634*
3. KOMÍNEK, P., ČERVENKA, S., MATOUŠEK, P., PNIAC, T., ZELENÍK, K.: Primary pediatric endonasal dacryocystorhinostomy-A review of 58 procedures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74, s. 661-664. ISSN: 0165-5876 *IF 1,148*
4. KOMÍNEK, P., ČERVENKA, S., MATOUŠEK, P., PNIAC, T., ZELENÍK, K.: Does the middle turbinate resection affect the success rate of endonasal dacryocystorhinostomy? *Spektrum der Augenheilkunde*, 2010, 24, s. 258 – 262. *IF 0,259*

b) původní vědecké práce v ostatních recenzovaných časopisech

1. HAVLÍKOVÁ, E., KOLÁŘOVÁ, R., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Screeningové vyšetření sluchu novorozenců pomocí otoakustických emisí v Moravskoslezském kraji, *Neonatologické listy*, 2010, 16, č. 2, s. 3-5. ISSN 1211-1600
2. ZELENÍK, K., MRÁZEK, J., KLEČKA, P., PNIAC, T.: Efekt adenotómie na stav stredoušia v prevencii sluchovej deprivácie u detí. *Pediatric pro praxi*. 2007, č. 1, s. 48 - 49. ISSN 1213-0494

c) přehledné/souborné práce v časopisech s IF

-

d) přehledné/souborné práce v ostatních recenzovaných časopisech

1. KOPŘIVOVÁ, H., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Současné možnosti léčby recidivující papilomatózy hrtanu. *Otorinolaryng. a Foniatic. (Prague)*, 2010, 59, č. 4, s. 235 – 240. ISSN 1210-7867
2. HAVLÍKOVÁ, E., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., PODEŠVOVÁ, H., KOLÁŘOVÁ, R., GRUSZKA, T., BOŽENSKÝ, J.: Screeningové vyšetření sluchu novorozenců pomocí otoakustických emisí v Ostravě. *Causa subita*, 2009, 12, č. 5, s. 164 – 166. ISSN 1212-0197
3. SITKOVÁ, L., KOMÍNEK, P., ZELENÍK, K.: Pemphigus vulgaris. *Otorinolaryngologie a Foniatic (Praha)*, 2008, 57, č. 4, s. 230-233. ISSN 1210-7867
4. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., MATOUŠEK, P., HLADÍK, M.: Retrofaryngeální absces. *Pediatric pro praxi*. 2007, č. 6, s. 389 - 390. ISSN 1213-0494
5. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Iniciální léčba hlubokých krčních infekcí. *Správy klinickéj mikrobiologie*, roč. 7, 2007, SB, s. 51. ISSN 1335-8219

6. PNIÁK, T., MRÁZKOVÁ, E., MRÁZEK, J., CHMUROVÁ, R., ZELENÍK, K.: Herpes zoster oticus. *Otorinolaryng. a Foniát. (Prague)*. 2006, 55, č. 4, s. 241-245. ISSN 1210-7867
7. ZELENÍK, K., MRÁZEK, J. MRÁZKOVÁ, E.: Neobvyklá příčina zduření v oblasti šupiny spánkové kosti. *Pediatric pro praxi*. 2006, č. 4, s. 218 - 219. ISSN 1213-0494
8. ZELENÍK, K., MRÁZEK, J., KLEČKA, P., MRÁZKOVÁ, E., MATLER, K., CZERNÝ, D.: Závažná zadná epistaxa. *Choroby hlavy a krku (Head and Neck Diseases)*, 2006, 15, č. 2, s. 33-37. ISSN 1210-0447
9. ZELENÍK, K., MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., KLEČKA, P., ZÁTHURECKÝ, E.: Wegenerova granulomatóza vo vyššom veku: možný diagnostický problém. *Choroby hlavy a krku (Head and Neck Diseases)*, 2005, 14, č. 3-4 a 2006, 15, č. 1, s. 51-56. ISSN 1210-0447
10. ZELENÍK K., MRÁZEK J., MRÁZKOVÁ E., PNIÁK T., CHMUROVÁ R.: Histiocytóza z Langerhansových buněk a její manifestace v oblasti spánkové kosti (Eozinofilní granulom spánkové kosti). *Otorinolaryng. a Foniát. (Prague)*, 2005, 54, č. 4, s. 235–239. ISSN 1210-7867

e) kapitoly v monografiích

1. ZELENÍK K., ŠMEHLÍK, P., KOMÍNEK, P.: Kazuistika 40. In Nad'a Jirásková, Pavel Rozsival: Kazuistiky z oftalmologie II. Hradec Králové: Nucleus HK®, 2008, s. 223 – 229. ISBN 978-80-87009-44-4

f) publikovaná abstrakta

1. MENŠÍKOVÁ A., MATOUŠEK, P., ZELENÍK, K., KOMÍNEK P.: Giant laryngocele presenting as an inflamed neck mass. Abstract book. 8th congress of the European laryngological society, Vienna, Austria, 1. - 4. 9. 2010
2. BABIAROVÁ, V., KOPŘIVOVÁ, H., ZELENÍK, K., SCHWARZ, P., KOMÍNEK, P., VAJTER J.: Recidivující papilomatóza hrtanu. VII. festival kazuistik. Pediatrická konference. DK Elektra Luhačovice 25. – 27. 9.2010, ISBN 978-80-254-8015-1
3. MATOUŠEK, P., KOPŘIVOVÁ, H., ŠTRYMPL, P., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Zadní laserová chordotomie. *Otorinolaryngol chir hlavy a krku*, 2010, 4: 23
4. HAVLÍKOVÁ, E., KOMÍNEK, P., KOLÁŘOVÁ, R., ZELENÍK, K.: Plošný screening sluchu novorozenců pomocí otoakustických emisí v Moravskoslezském kraji. *Otorinolaryngol chir hlavy a krku*, 2010, 4: 13
5. VAJTER, J., BIELNIKOVÁ, H., DVOŘÁČKOVÁ, J., KUKUTSCHOVÁ, J., PRADNÁ, J., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Effect of nanoparticles on inflammation and tumors in otorhinolaryngology. Meeting programme and abstracts, *Nanotoxicology 2010*, Edinburgh, 2. – 4. 6. 2010
6. DVOŘÁČKOVÁ, J., KUKUTSCHOVÁ, J., KRATOSOVÁ, G., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., BIELNIKOVÁ, H.: Nanopathology: nano-sized particles in human tonsils tissues. Abstract book. 22nd European Congress of Pathology, 4. - 9. September 2009, Florence, Italy, *Virchows archiv*. 2009, vol. 455, Suppl. 1, s. 401.

7. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., PNIAC, P.: Mild form of Treacher Collins syndrom: a case report. Abstrakta ke 3. česko-slovenskému ORL kongresu. Otorinolaryngologie a foniatrie, 58, 2009, č. 3, s. 192.
8. BABIAROVÁ, V., PROCHÁZKA, V., ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Využití selektivní embolizace v léčbě recidivující epistaxe u pacientů s Morbus Osler-Weber-Rendu. Sborník abstrakt Konference mladých lékařů, Brno, 24. 6. 2009
9. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., PNIAC, T.: Mild form of Treacher-Collins syndrome: a case report. Abstract from the 1st Meeting of EAORL-HNS. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck, 2009, 266, s. 1126 – 1127. ISSN 0937-4477
10. PNIAC, T., KOMÍNEK, P., ZELENÍK, K., CZERNÝ, D.: Selective embolisation in intractable epistaxis in Faculty Hospital Ostrava. Abstract from the 1st Meeting of EAORL-HNS. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck, 2009, 266, s. 1126 – 1127. ISSN 0937-4477
11. ZELENIK, K., KOMINEK, P.: Congenital stapes ankylosis associated with monopodial arch and facial canal anteposition: a case report. Abstract book. East European Congress on Otology end Neurootology, Košice, Slovakia, 19. – 21. 2. 2009
12. HAVLÍKOVÁ, E., KOMÍNEK, P., PODEŠVOVÁ, H., ZELENÍK, K., PODHORÁNYOVÁ, Z.: Screeningové vyšetření sluchu novorozenců pomocí otoakustických emisí. Sborník abstrakt, XXIV. neonatologické dny, Olomouc, 12. – 14. 11. 2008. ISBN 978-80-903832-4-1
13. SITKOVÁ, L., KOMÍNEK, P., ZELENÍK, K.: Léčba peritonzilárního abscesu aspirační punkcí. Sborník abstrakt, XII. kongres mladých otorinolaryngologů, 14. – 16. 5. 2008, Jablonné nad Orlicí, ISBN 978-80-254-2028-7
14. SITKOVÁ, L., KOMÍNEK, P., ZELENÍK, K.: Pemphigus vulgaris. Sborník abstrakt, XII. kongres mladých otorinolaryngologů, 14. – 16. 5. 2008, Jablonné nad Orlicí, ISBN 978-80-254-2028-7
15. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., MATOUŠEK, P.: Poranění ductus thoracicus u blokových krčních disekcí. Sborník abstrakt, XII. kongres mladých otorinolaryngologů, 14. – 16. 5. 2008, Jablonné nad Orlicí, ISBN 978-80-254-2028-7
16. ZELENÍK, K., MATOUŠEK, P., KOMÍNEK, P.: Poranenie ductus thoracicus pri blokových krčných disekciách. Novinky v otorinolaryngológii 2007. Kniha súhrnov 2. Slovensko-českého otorinolaryngologického kongresu. Piešťany, 2007. ISBN 978-80-969696-9-2
17. CHMUROVÁ, R., MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., KLEČKA, P., ZELENÍK, K., HORÁČEK, J., ČUŘÍK, R.: Amyloidóza hrtanu. 69. kongres ORL, s. 50. ISBN 80-7177-926-1
18. ZELENÍK, K., KLEČKA, P., MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., MATLER, K.: Argon plazma koagulácia v liečbe epistaxe u pacientov s vrodenými hemoragickými telangiektáziami (Morbus Osler-Weber-Rendu). Sborník přednášek. 69. kongres ORL, s. 45. ISBN 80-7177-926-1
19. CHMUROVÁ, R., MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., KLEČKA, P., ZELENÍK, K., HÄRRINGOVÁ, M., HRABOVSKÝ, V., TORŠOVÁ, V.: Nekrotizující krční fasciitidy a sepse. 8. PG kurz sepse a MODS, 25. – 27. ledna 2006, Hotel Atom Ostrava
20. CHMUROVÁ R., MRÁZEK J., MRÁZKOVÁ E., KLEČKA P., ZELENÍK K.: Nekrotizující fasciitidy v Ostravském regionu. Sborník abstrakt. X. kongres mladých otorinolaryngologů, Luhačovice 23. - 25. 9. 2004. ISBN 80-239-3405-8

21. ZELENÍK, K., KLEČKA, P., MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., CHMUROVÁ, R.: Indikace adenotomií a zhodnocení jejich efektivity v rámci prevence sluchové deprivace dětí operovaných na ORL klinice FNŠP v Ostravě v roce 2002. 67. kongres České společnosti ORL a chirurgie hlavy a krku 06. 03. 2004 - 06. 05. 2004 Ústí nad Labem, Sborník abstrakt
22. ZELENÍK, K., MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., VŘESKÝ, B., HRBÁČ, T.: Recurrent skin cancer with infiltration of the facial nerve 50th Congress SSO, 4th International Conference on Malformations and Rare Tumors in Head and Neck, Joint meeting of Slovak Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery and American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Bratislava, 8. – 11. 10. 2003
23. MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., ZELENÍK, K., WOLNÝ, E., ČUŘÍK, R., HÄRINGOVÁ, M.: Extracranial ectopic meningioma. 50th Congress SSO, 4th International Conference on Malformations and Rare Tumors in Head and Neck, Joint meeting of Slovak Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery and American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Bratislava, 8. – 11. 10. 2003

g) seznam přednášek

1. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., PNIÁK, P.: Mild form of Treacher Collins syndrom: a case report. Abstrakta ke 3. česko-slovenskému ORL kongresu. Otorinolaryngologie a foniatrie, 58, 2009, č. 3, s. 192.
2. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., PNIÁK, T.: Mild form of Treacher-Collins syndrome: a case report. Abstract from the 1st Meeting of EAORL-HNS. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck, 2009, 266, s. 1126 – 1127. ISSN 0937-4477
3. ZELENIK, K., KOMINEK, P.: Congenital stapes ankylosis associated with monopodial arch and facial canal anteposition: a case report. Abstract book. East European Congress on Otology and Neurootology, Košice, Slovakia, 19. – 21. 2. 2009
4. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., MATOUŠEK, P.: Poranění ductus thoracicus u blokových krčních disekcí. Sborník abstrakt, XII. kongres mladých otorinolaryngologů, 14. – 16. 5. 2008, Jablonné nad Orlicí, ISBN 978-80-254-2028-7
5. ZELENÍK, K., MATOUŠEK, P., KOMÍNEK, P.: Poranenie ductus thoracicus pri blokových krčných disekciách. Novinky v otorinolaryngológii 2007. Kniha súhrnov 2. Slovensko-českého otorinolaryngologického kongresu. Piešťany, 2007. ISBN 978-80-969696-9-2
6. ZELENÍK, K., KLEČKA, P., MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., MATLER, K.: Argon plazma koagulácia v liečbe epistaxe u pacientov s vrodenými hemoragickými telangiektáziami (Morbus Osler-Weber-Rendu). Sborník přednášek. 69. kongres ORL, s. 45. ISBN 80-7177-926-1
7. ZELENÍK, K., KLEČKA, P., MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., CHMUROVÁ, R.: Indikace adenotomií a zhodnocení jejich efektivity v rámci prevence sluchové deprivace dětí operovaných na ORL klinice FNŠP v Ostravě v roce 2002. 67. kongres České společnosti ORL a chirurgie hlavy a krku 06. 03. 2004 - 06. 05. 2004 Ústí nad Labem, Sborník abstrakt
8. ZELENÍK, K., MRÁZEK, J., MRÁZKOVÁ, E., VŘESKÝ, B., HRBÁČ, T.: Recurrent skin cancer with infiltration of the facial nerve 50th Congress SSO, 4th

International Conference on Malformations and Rare Tumors in Head and Neck, Joint meeting of Slovak Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery and American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Bratislava, 8. – 11. 10. 2003

9. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Chirurgická léčba převodní nedoslýchavosti Konference audiologických sester 19.11. – 21.11.2010, Clarion, Ostrava
10. ZELENÍK, K.: Rozdělení sluchových vad. Konference audiologických sester 19.11. – 21.11.2010, Clarion, Ostrava
11. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Treacher Collins Syndrom – kazuistika. 49. otologický den, Holiday Inn, Brno, 3.12.2009
12. ZELENÍK, K.: Převodní nedoslýchavost u dětí. Komplexní péče o nedoslýchavé děti pro PLDD, Hotel Park Inn, Ostrava, 21.11.2009
13. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Jak (ne)provádět přímou laryngoskopii. Beskydský ORL den, Ostravice 6. – 7. 11. 2009
14. ZELENÍK, K.: Jak se léčí v Súdánu. Mezuregionální ORL seminář na počest prim. MUDr. Theodora Batky. Minoritský klášter Opava, 17. 4. 2009
15. ZELENÍK K., KOMÍNEK P., MATOUŠEK P.: Intrakraniální komplikace – stále aktuální. Otologický den, Hradec Králové, 4. 12. 2008
16. ZELENÍK K., KOMÍNEK P.: Léčba sekretorické otitidy na ORL klinice FN Ostrava. Otologický den, Hradec Králové, 4. 12. 2008
17. ZELENÍK, K.: Záněty horních cest dýchacích u dětí. Odborné sympozium sester: Nejčastější respirační onemocnění v dětském věku. Kulturní dom K-TRIO, Ostrava, 9. 9. 2008
18. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P.: Mastoiditida – kdy je indikovaná chirurgická intervence? Společný ORL a pediatrický seminář. Knihovna Pediatrické kliniky FNO, 18. 6. 2008
19. ZELENÍK, K.: Langerhans' cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of the temporal bone. Weill Cornell Seminar in Otolaryngology 2008, 17. 4. 2008, Salzburg, Austria
20. ZELENÍK, K.: Jak jsem prakticoval evidence based medicine v Africe. Seminář infekční kliniky s tématem Importované nákazy I, 11. 3. 2008, Jídelna TRN kliniky FN Ostrava
21. ZELENÍK, K., ŠMEHLÍK, P., KOMÍNEK, P.: Melanom očnice – kazuistika. Pravidelný ORL seminář pořádaný ORL klinikou FN Ostrava, 13. 2. 2008, Kavárna Diema, FN Ostrava
22. ZELENÍK, K.: Zdravotnictví v Súdánu - mé zkušenosti z pracovního pobytu. 3x0 Olomoucké otorinolaryngologické odpoledne, 31. 10. 2007, Olomouc
23. ZELENÍK K., KOMÍNEK P., MATOUŠEK P.: Kombinovaná intra-extrakraniální komplikácia chronického stredoušného zápalu. Otologický deň, Košice 14. 3. 2007
24. ZELENÍK K., MRÁZEK J., MRÁZKOVÁ E, VŘESKÝ B, HRBÁČ T.: Recidivujúca rakovina kože s infiltráciou tvárového nervu. Slavnostní konference k X. výročí založení Zdravotně sociální fakulty Ostravské univerzity Ostrava, 24. 10. 2003

9 SOUHRN

Problematika vztahu mezi extraezofageálním refluxem (EER) a ORL nemocemi je předmětem mnoha diskuzí a výzkumných projektů. Určení podílu EER na zánětech v ORL oblasti je většinou obtížné, důvodem je komplikovaná patofyziologie a fakt, že příznaky EER jsou nespecifické, v čase kolísají a existuje rozdílná vnímavost pacientů ke složkám refluxátu. Jednoduchý a vysoce senzitivní test k průkazu EER neexistuje. Obecně platí, že na přítomnost EER by mělo být pomýšeno hlavně u pacientů s recidivujícími či chronickými záněty v ORL oblasti, kteří dostatečně nereagují na „standardní“ léčbu. Diagnostika je komplexní a nejčastěji vychází z kombinace anamnézy, vyšetření hrtanu a diagnosticko-terapeutického testu (DTT). K upřesnění diagnózy lze využít pH-metrii, ta však není v České republice standardně dostupná.

Předkládaná práce si dává za cíl přispět ke zpřesnění diagnostiky EER u pacientů přicházejících do ORL ambulancí, porovnává jednotlivé diagnostické metody, diskutuje jejich výhody a nevýhody a navrhuje diagnosticko-terapeutický postup u pacientů se suspektním EER.

Patologický EER byl prokázán u čtvrtiny pacientů přicházejících do ORL ambulancí s příznaky EER jako pokašlávání, chrapot, zahlenění či globus. U dalších 38,3% pacientů byly zaznamenány epizody EER, nebyly však natolik závažné, aby splnily kritéria pro patologický EER. U 35,8% pacientů nebyla při pH-metrii zaznamenána žádná EER epizoda. Diagnóza patologického EER je velmi pravděpodobná, pokud je Reflux symptom index vyšší než 20 a/nebo Reflux finding score vyšší než 7. Mezi Reflux symptom index a Reflux finding score byla zjištěna jenom velmi slabá pozitivní korelace. Ve skupině s patologickým EER bylo signifikantně více hlasových profesionálů v porovnání se skupinou bez prokázaného patologického EER.

DTT lze považovat za vhodný diagnostický nástroj EER. Pokud máme pozitivní DTT test, tak je nejvíce pravděpodobné, že pacient byl měl při pH-metrii prokázán jasně patologický EER, nebo alespoň nějaké EER epizody. Nejméně pravděpodobné je, že by neměl žádnou EER epizodu. A platí to i opačně, při negativním DTT by při pH-metrii nejčastěji nebyly žádné EER epizody zaznamenány. Zároveň je ale nutné pamatovat na to, že asi 22% pacientů s pozitivním DTT nebude mít při pH-metrii

zaznamenanou žádnou EER epizodu a naopak, asi 8% pacientů s negativním DTT bude mít při pH-metrii jasný patologický EER.

Pomocí pH-metrie lze v současnosti EER diagnostikovat nejpřesněji. Je zvláště přínosný u pacientů, u kterých se závěry ostatních vyšetření rozcházejí. V práci byly porovnány tři různé způsoby vyhodnocování pH-metrického záznamu (reflux area index 4, frakční čas, počet epizod). Takovéto srovnání jsme ve světové literatuře nenašli. Nejčastěji lze EER diagnostikovat, pokud použijeme parametr „počet epizod“. Tento parametr je nejvíce senzitivní, ale zároveň nejméně specifický. Pokud použijeme při vyhodnocování parametry „reflux area index 4“ nebo „frakční čas“, můžeme u více pacientů s takto diagnostikovaným patologickým EER očekávat vymizení obtíží po léčbě inhibitorem protonové pumpy.

SUMMARY

The relationship between extraesophageal reflux (EER) and ENT diseases is the subject of many discussions and research projects. It is often difficult to establish the role of EER in patient symptoms. The reason is the complicated pathophysiology and the fact that the EER symptoms are nonspecific, vary over time and there is a different sensitivity to reflux between patients. A simple and highly sensitive test for the detection of EER does not exist. Generally, the EER should be considered in patients with recurrent or chronic infections in the ENT area who do not respond sufficiently to the "standard" treatment. Diagnosis is complex, the most often based on a combination of history, examination of the larynx and therapeutic trial of proton pump inhibitors. The most precise diagnosis can be made by pH-metry, however it is not generally available in the Czech Republic.

The aim of this dissertation is to contribute to more accurate diagnosis of EER in patients coming to the ENT clinic. As well as, this study compares the diagnostic methods, discusses their advantages and disadvantages and suggests diagnostic and therapeutic standard in patients with suspected EER.

Pathological EER was demonstrated in a quarter of patients coming to the ENT clinic with clinical symptoms of EER (coughing, hoarseness, throat cleaning, globus pharyngeus). The other 38.3% of patients had episodes of EER, but these were not severe enough to meet criteria for pathological EER. In 35.8% of patients pH-metry demonstrated no one EER episode. The diagnosis of pathological EER is very likely if Reflux symptom index is higher than 20 and/or the Reflux finding score is higher than 7. Among the Reflux symptom index and Reflux finding score only a very weak positive correlation was found. In the group with pathological EER was significantly more voice professionals compared to the group with no evidence of pathological EER.

The therapeutic trial was confirmed to be a useful diagnostic tool. If the therapeutic trial is positive, it is most likely that the pH-metry would demonstrate pathological EER or at least some reflux episodes. Least likely is, that the pH-metry would demonstrate no one reflux episode. And this applies in reverse. If the patient has negative therapeutic trial, the pH-metry would most probably demonstrate no one reflux episode. Using this interpretation, one should remember, that about 22% of

patients with positive therapeutic trial will demonstrate no one EER episode on pH-metry and about 8% of patients with negative therapeutic trial will suffer from pathological EER.

pH-metry is currently the most accurate diagnostic instrument of EER. It is especially important to use when the results of other tests differ. Our study compares the three different methods of evaluating the pH-metry data (reflux area index 4, fractional time, number of episodes). Such a comparison we did not find in world literature. Most EER can be diagnosed, if the "number of episodes" is used. This parameter is most sensitive, but least specific. If parameters "reflux area index of 4" or "fractional time" are used, more patients with diagnosed EER will experience relief from symptoms of EER after treatment with proton pump inhibitors.

10 PODĚKOVÁNÍ

Děkuji svému školiteli Doc. MUDr. Pavlovi Komínkovi, Ph.D., MBA za cenné rady a připomínky při psaní práce.

Za pomoc při statistickém zpracování dat děkuji Ing. Haně Tomáškové, Ph.D. z Ústavu epidemiologie a veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské Univerzity.

Za vyšetřování Reflux finding score děkuji MUDr. Hance Kopřivové.

Za asistenci při provádění pH-metrických vyšetření děkuji sestřám Otorinolaryngologické kliniky Fakultní nemocnice v Ostravě.

Za podporu při psaní práce, trpělivost a cenné připomínky děkuji své manželce.