TĘSTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Šiuolaikinis požiūris į gastroezofaginio refliukso ligos laringofaringinės formos gydymą. Lietuvos suaugusiųjų konservatyvaus gydymo klinikinės praktinės nuorodos

Nora Šiupšinskienė, Virgilijus Uloza, Rūta Pribuišienė, Evaldas Butkus[1], Limas Kupčinskas[2]
Kauno medicinos universiteto Ausų, nosies, gerklės ligų klinika,
[1]Šiaulių ligoninės Ausų, nosies, gerklės ligų skyrius, [2]Kauno medicinos universiteto Gastroenterologijos klinika

Raktažodžiai: *gastroezofaginio refliukso ligos laringofaringinė forma, konservatyvus gydymas, protonų siurblio inhibitoriai, diagnostinis gydymas, gydymo rekomendacijos.*

Santrauka. *Darbo tikslas. Apžvelgti Lietuvos gastroezofaginio refliukso ligos laringofaringinės formos suaugusiųjų gydymo nuorodas, skirtas otorinolaringologams, gastroenterologams ir šeimos gydytojams siekiant pagerinti ligos diagnostiką ir gydymą, sumažinti ligos komplikacijų skaičių. Nuorodos sudarytos remiantis įrodymais pagrįstos medicinos duomenimis, kitų šalių medicinos organizacijų rekomendacijomis ir Lietuvoje atliktų tyrimų duomenimis, kuriuos apibendrino ir įvertino otorinolaringologų ir gastroenterologų ekspertai.*

Straipsnyje aptartos vaistų grupės, skirtos gastroezofaginio refliukso ligos laringofaringinei formai gydyti, apibrėžiamos diagnostinio gydymo indikacijos, metodika, standartinės vaistų dozės, gydymo veiksmingumo įvertinimas. Pagrindiniai vaistai yra protonų siurblio inhibitoriai, kurių skiriama du kartus per dieną prieš valgį. Diagnostinis gydymas protonų siurblio inhibitoriais gali trukti iki trijų mėnesių. Nurodoma gydymo taktika po diagnostinio gydymo, taip pat pradinio gydymo metodika, kai diagnozė yra patvirtinta kitais tyrimo būdais, kombinuoto gydymo indikacijos. Pateikiama vaistų nutraukimo schema pacientui pasveikus.

Sudarytos nuorodos padės standartizuoti gastroezofaginio refliukso ligos laringofaringinės formos gydymą, padidinti gydymo veiksmingumą ir ekonomiškumą.

Įvadas

Gastroezofaginio refliukso ligos diagnostika ir gydymas iki šiol kelia daug problemų. Ypač gastroezofaginio refliukso ligos laringofaringinės formos (GERL LF) gydymas, kuris per pastarąjį dešimtmetį pasikeitė iš esmės. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad veiksmingiausia gydymo taktika yra iš karto pradėti gydyti veiksmingiausiais vaistais, bet ne pirmiausia skirti silpniau skrandžio sekreciją veikiančių vaistų, o nesant poveikio, skirti veiksmingesnių, kaip buvo manoma anksčiau (1, 2). Tyrimais patvirtinta, kad patys veiksmingiausi vaistai yra protonų siurblio inhibitoriai (PSI), kurių skiriama diagnozuoti ir gydyti ligą (3, 4). Kadangi visuotinai priimtų tarptautinių nuorodų, diagnozuojant ir gydant šią ligą, nepriimta, iki šiol diskutuojama apie GERL LF empirinio gydymo naudą, trukmę, gydymo veiksmingumą didinančius veiksnius, kai atsakas į gydymą yra dalinis, neveiksmingo gydymo priežastis (3). Lietuvoje sudaryta GERL LF diagnostikos ir gydymo nuorodų rengimo grupė, susidedanti iš otorinolaringologų (otolaringologų) ir gastroenterologų ekspertų, įvertinusi įrodymais pagrįstos medicinos literatūros duomenis, kitų šalių medicinos organizacijų rekomendacijas bei Lietuvoje atliktų tyrimų duomenis, siekiant pagerinti ligos diagnostiką ir gydymą, sumažinti ligos komplikacijų skaičių, parengė rekomendacijas suaugusiesiems, kurios buvo patvirtintos 2006 m. rugsėjo mėn. vykusioje Respublikinėje otorinolaringologų konferencijoje. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti sudarytas Lietuvos GERL LF gydymo nuorodas. Jos skiriamos otorinolaringologams, gastroenterologams ir šeimos gydytojams.

GERL LF gydymą galima suskirstyti į pradinį (kai liga nustatoma pirmą kartą) ir atkryčių gydymą, kuris skiriamas, kai liga pasikartoja. Pradinis gydymas skirstomas į diagnostinį (bandomąjį) gydymą, kai diagnozė nepatvirtinta kitais tyrimais, ir gydymą, kai liga diagnozuota. Pagrindiniai gydymo tikslai yra pašalinti simptomus, laringoskopinius pokyčius, pagerinti gyvenimo kokybę bei atkurti gerklų ir stemplės apsau-

Adresas susirašinėti: N. Šiupšinskienė, KMU Ausų, nosies, gerklės ligų klinika, Eivenių 2, 50009 Kaunas
El. paštas: norai_s@yahoo.com

ginius mechanizmus (4).

Vaistų grupių GERL LF gydyti apibūdinimas. Patogeneziškai medikamentinis gydymas skiriamas mažinti refliuksato agresyvumą slopinant skrandžio sulčių rūgštingumą (protonų siurblio inhibitoriai, H_2 receptorių blokatoriai (H_2 blokatoriai), antacidiniai vaistai) bei stiprinti antirefliuksinį mechanizmą: gerinti motoriką, didinti apatinio stemplės rauko (ASR) tonusą (prokinetiniai vaistai, baklofenas) (2, 5–7).

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI) yra pirmojo pasirinkimo vaistai GERL LF gydyti. Šiuo metu tai veiksmingiausi vaistai, slopinantys skrandžio sekreciją (5, 7–10). PSI yra benzimidazolų dariniai, kurie kovalentiškai jungiasi su H^+/K^+ ATF-azės fermentu ir negrįžtamai nuslopina parietalinių (pasieninių) skrandžio ląstelių protonų siurblio veiklą, taip blokuodami visus skrandžio epitelio dengiamųjų ląstelių dirgiklius (1, 11). Veiksmingai slopinama bazinė, stipriausiai – maisto sužadinta skrandžio sulčių sekrecija, kai protonų siurblys yra aktyvus. Vaistai ne tokie veiksmingi naktinei skrandžio sekrecijai slopinti (12). Skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimas (pH>4) pasireiškia vidutiniškai per 2–7 val., stipriausias stabilus poveikis pasireiškia per 4–5 paras. Vaistų poveikis priklauso nuo dozės. Visų PSI standartinės dozės vidutinis poveikis, gydant klasikinę GERL, trunka nuo 10 iki 14 val. (maks. – 17 val.) (13, 14). Baigus vartoti vaistus, pH normalizuojasi per 2–4 dienas. Skirtumai tarp šiuo metu užregistruotų PSI: omeprazolio, lansoprazolio, pantoprazolio, rabeprazolio ir esomeprazolio, palyginus jų ekvivalentiškas dozes, yra nereikšmingi (15, 16). Tyrimais įrodyta, kad, vartojant PSI, visiškai nuslopinamas uždegimas ir atkuriami natūralūs gerklų gleivinės apsaugos mechanizmai, o tai lemia PSI gydymo veiksmingumą gydant GERL LF (4, 17). PSI yra gerai toleruojami, saugūs vartojant ilgą laiką. Nėščiųjų gydymui skiriamas omeprazolis yra C, kiti PSI – B kategorijos vaistai. PSI ir placebo nepageidaujamų reiškinių (galvos skausmas, viduriavimas, pilvo skausmas) dažnis beveik nesiskiria ir pasitaiko apie 5 proc. tiriamųjų, nutraukus vaistus, greitai išnyksta (18, 19). PSI mažina priešgrybelinių vaistų (ketokonazolio, itrakonazolio) vitamino $B_{12,}$ geležies preparatų koncentraciją kraujyje (reikia didesnių dozių), didina: diazepamo, varfarino, orfarino, fenitoidino, digoksino koncentraciją kraujyje (reikia mažesnių dozių). Reikėtų prisiminti, kad PSI (silpnas lipofilinis šarmas), patekę į skrandžio sultis, pasidaro neveiksmingi, todėl gaminami kapsulių, kurių viduje yra dengtų granulių arba tablečių su apvalkalu, pavidalo. Kapsulių, tablečių negalima kramtyti, ardyti, čiulpti. Jeigu pacientas negali nuryti kapsulės, jos turinį – dengtas granules galima išgerti su vandeniu ar sultimis (obuolių, mandarinų) nekramčius (15). Jeigu padidėjęs jautrumas, vaistų neskiriama. Sergantieji sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu PSI turėtų vartoti atsargiai (11). Indikacijos – visų sunkumo laipsnių GERL LF pradinis ir atkryčių gydymas.

H_2 receptorių blokatoriai maisto stimuliuotą skrandžio rūgšties sekreciją slopina apie 70 proc. (2, 5). Tačiau yra mažiau veiksmingi slopinant skrandžio rūgštį nei PSI, veiksmingiausi bazinei nakties sekrecijai slopinti. Šiuo metu klinikinėje praktikoje vartojami ranitidinas, famotidinas ir nizatidinas yra vienodai veiksmingi slopinant skrandžio rūgšties sekreciją, plačiausiai vartojamas ranitidinas (1–3). Vaistai yra gerai toleruojami, dažniausias šalutinis poveikis: galvos skausmas, pilvo spazmai ir viduriavimas. Jeigu yra padidėjęs jautrumas šios grupės vaistams, vaistų neskiriama. Indikacijos: netoleruojant ar esant alergijai PSI, įtarus naktinį HCl proveržį (skiriama kartu su PSI), nutraukiant gydymą PSI (2, 3, 20). Įtarus naktinį HCl proveržį, ranitidino skiriama 150–300 mg prieš miegą, gydant ligą – du keturis kartus per dieną 15 min. prieš valgį, kitų – atitikmenys.

Antacidinių vaistų veiksmingumas gydant GERL LF, neįrodytas, o gydant įprastą GERL, menkas, tik trumpam pašalinantis simptomus (2, 21). Tačiau naujausių eksperimentinių tyrimų duomenys rodo, kad algininės druskos didina gerklų gleivinės apsauginių proteinų veiksmingumą bei neutralizuoja pepsiną (17). Ši savybė gali būti panaudota klinikinėje praktikoje skiriant kombinuotą gydymą. Indikacijos: kombinuotas gydymas skiriant vaistą kartu su protonų siurblio inhibitoriais, kai nustatomas refliuksinis laringitas (difuzinė gerklų edema, netikra balso klosčių vaga (*pseudosulcus vocalis*), užpakalinės gerklų dalies III–IV laipsnio hiperplazija), granuliomos ir nėra naktinio rūgšties proveržio simptomų.

Prokinetiniai vaistai (metoklopramidas, domperidonas, baklofenas) normalizuoja virškinamojo trakto motoriką, didindami apatinio stemplės rauko tonusą, aktyvindami stemplės peristaltiką, klirensą, skatindami skrandžio išsituštinimą. Nustatyta, kad baklofenas (gama amino sviesto rūgšties darinys) mažina praeinančio ASR atsipalaidavimo ir nerūgštinio refliukso epizodus (22). Vaistų veiksmingumas, gydant GERL LF, neįrodytas, o šalutinis poveikis dažnas (ypač motorinis nerimas, ekstrapiramidinės sistemos sutrikimas, ūžesys ausyse). Indikacijos: kombinuotas gydymas kartu su PSI, tiksliai diagnozavus virškinamojo trakto motorikos sutrikimus, nustačius tulžinį refliuksą (3, 5, 7).

Nemedikamentinis gydymas. Svarbiausios nemedikamentinio gydymo priemonės, gydant GERL LF, yra šios: nevalgyti ir negerti 2 val. prieš miegą, pakelti galvūgalį ne mažiau kaip 15 cm, vengti kavos, alko-

holinių gėrimų, šokolado, gazuotų gėrimų, riebaus maisto, fizinio krūvio po valgio (3, 23).

Pradinis GERL LF gydymas. Diagnostinis gydymas. Jaunesnių nei 45 metų pacientų nekomplikuotos ligos pirminė diagnostika remiasi anamneze, skundais ir protonų siurblio inhibitorių mėginiu – diagnostiniu gydymu empiriškai skiriant protonų siurblio inhibitorių (8, 21, 24, 25). Šiuos diagnostikos metodus pirmiausia gali taikyti specialistai ir šeimos gydytojai prieš kitus diagnostinius tyrimus. Otorinolaringologai kartu analizuoja ir laringoskopinius radinius, kurie turi svarbią reikšmę pirminei ligos diagnostikai (13, 21, 26–28). Komplikacijos įtariamos, jeigu yra grėsmingų virškinamojo trakto pažeidimo simptomų: 1) kraujavimo požymių iš virškinamojo trakto, anemijos; 2) nepaaiškinamo svorio kritimo (>3 kg); 3) disfagijos ir odinofagijos. Tuo atveju pacientai pirmiausia siunčiami konsultuoti gastroenterologui ir atlikti endoskopinį virškinamojo trakto tyrimą. Vyresni nei 45 metų pacientai, taip pat pacientai, turintys dispepsinių sutrikimų, ilgalaikę tipiškos GERL anamnezę, pirmiausia siunčiami konsultuoti gastroenterologui (29).

PSI mėginio privalumai palyginti su kitais instrumentiniais diagnostikos metodais, įskaitant ir dviejų bei trijų daviklių 24 val. stemplės ir ryklės pH matavimą, yra šie (9, 18, 30, 31):

1. Nustato priežastinį refliukso ir laringologinių simptomų ryšį, refliukso vaidmenį ligos patogenezėje.
2. Yra paprastas, saugus, vaistus gali skirti ilgą laiką ir specialistai ir šeimos gydytojai.
3. Skiriama veiksmingiausių skrandžio sekreciją slopinančių vaistų (PSI) iš šiuo metu vartojamų klinikinėje praktikoje.
4. Mėginio jautrumas siekia 80 proc. ir daugiau, nustatytas 24 val. pH matavimo duomenų ir PSI mėginio ryšys.
5. Mėginys yra ekonomiškas, mažiau reikia invazinių tyrimų.

Indikacijos diagnostiniam gydymui empiriškai skiriant PSI

Paciento subjektyvus vertinimas (analizuoja specialistai (otolaringologai, pulmonologai) ir šeimos gydytojai). Diagnostinis gydymas skiriamas, kai nėra grėsmingų sutrikimų ir yra mažiausiai du laringofaringiniai simptomai iš šešių dažniausių (užkimimas, krenkštimas, „kąsnio“ jutimas ryklėje, lėtinis varginantis kosulys, kosulys naktį, ryklės peršėjimas) (13, 21, 23, 25, 26, 28, 32, 33). Arba yra tik lėtinis užkimimas, lėtinis varginantis kosulys ar „kąsnio“ jutimas ryklėje, kai nėra (arba jos nesunkios) kitų uždegimą lemiančių būklių, sukeltų infekcijos, alergijos, balso pertempimo, kvėpavimo takų dirginimo kenksmingomis medžiagomis, prienosinių ančių patologijos, bronchų astmos. Lietuvoje atlikti tyrimai rodo, kad trys ir daugiau laringologiniai požymiai patvirtina 90 proc. ir didesnę tikimybę sirgti GERL LF (28, 32). Reikėtų prisiminti, kad daugeliui pacientų (~50 proc.) nebūna tipiškų GERL simptomų – rėmens ir atpylimo.

Laringoskopiniai radiniai (analizuoja otolaringologai). Informatyviausi duomenys, rodantys refliukso sukeltą laringitą, yra užpakalinės gerklų dalies hipertrofija, balso klosčių paburkimas, netikra balso klosčių vaga, taip pat balso klosčių granuliomos ir poklostinė stenozė (3, 13, 21, 26–28, 34, 35).

Ligos eiga. Diagnostinis gydymas skiriamas, kai nustatoma lengva (nesumažėjęs socialinis aktyvumas ir darbingumas) ir vidutinio sunkumo (liga mažina socialinį aktyvumą ir darbingumą) ligos eiga (4).

Indikacijos diagnostiniam gydymui, remiantis TLK-10 klasifikacija, pateikiamos pirmoje lentelėje.

1 lentelė. **Indikacijos diagnostiniam gydymui empiriškai skiriant PSI pagal TLK-10**

Liga	TLK-10 kodas
Lėtinis laringitas	J 37.0
Gerklų granulioma	J 38.3
Poklostinė stenozė	J 38.6
Smaugimo pojūtis („kąsnio“ pojūtis ryklėje)	R 06.8
Lėtinis faringitas	J 31.2
Funkcinė hipertonusinė disfonija	R 49.0

PSI – protonų siurblio inhibitoriai.

Metodika. *Vaistai.* Pirmojo pasirinkimo vaistai yra PSI. Dažniausiai skiriama omeprazolio. *Dozavimas.* Standartinė PSI dozė, gydant GERL LF, yra skirtinga nei gydant tipišką GERL (2 lentelė). Standartinės skirtingų PSI paros dozės yra: omeprazolio (Gasek, Losek, Ultop, Omeprazol ir kt.), rabeprazolio (Pariet) ir esomeprazolio (Nexium) – 40 mg, lansoprazolio (Lanobax, Lanzul) – 60 mg, pantoprazolio (Controloc) – 80 mg. (8, 24, 36, 37).

PSI vartojimo režimas. Tai labai svarbus veiksnys gydant GERL LF. PSI skiriama du kartus per dieną 30 min. (iki 1 val.) prieš valgį (pusryčius/vakarienę) vartojant baltymingą maistą. Kartu rekomenduojama keisti individualius mitybos ir gyvenimo būdo įpročius, kurie gali skatinti refliuksą (1, 3, 8, 13, 24, 38).

Gydymo veiksmingumo vertinimas. Klinikinis poveikis vertinamas atsižvelgiant į simptomų mažėjimą, bendrąją ligonio savijautą. Mėginys bus teigiamas, jeigu pacientas sutrikimų skaičių ir intensyvumo suma-

2 lentelė. **Standartinė PSI paros dozė gydant GERL laringofaringinę formą**

Vaistas	**GERL LF**	GERL
Omeprazolis	**40 mg**	20 mg
Lansoprazolis	**60 mg**	30 mg
Pantoprazolis	**80 mg**	40 mg
Rabeprazolis	**40 mg**	20 mg
Esomeprazolis	**40 mg**	40 mg

GERL – gastroezofaginio refliukso liga;
GERL LF – GERL laringofaginė forma;
PSI – protonų siurblio inhibitoriai.

žėjimą vertins 50 proc. ir daugiau, pacientas bus patenkintas gydymo rezultatais (vertinimas: geresnė, daug geresnė, visiškai gera) (3 lentelė) (37, 39). Paciento nustatytas pagerėjimas nuo 10 iki 49 proc. rodo dalinį veiksmingumą, iki 10 proc. – neveiksmingą gydymą. Gydymo veiksmingumas pirmiausia vertinamas po keturių savaičių gydymo, vėliau – kas du mėnesius.

Per keturias mėginio savaites teigiamas rezultatas būna nuo 40 iki 75 proc., vidutiniškai apie 54 proc. pacientų (37–41). Greičiausiai (per 4 savaites) išnyksta šie sutrikimai: ryklės peršėjimas, odinofagija, kosulio priepuoliai naktį. Reikšmingai didesnė teigiamo atsako tikimybė per keturias gydymo savaites nustatoma pacientams, kai gydoma standartine GERL LF PSI doze, nėra nerimo, ligoniai skundžiasi rėmeniu (42).

Diagnostinio gydymo trukmė. Diagnostinio gydymo trukmė – iki trijų mėnesių (2, 21, 24, 29, 43). Šeimos gydytojas, įvertinęs sutrikimus, skiria keturių savaičių PSI mėginį. Diagnostinio gydymo algoritmas pateikiamas 1 pav.

Taktika po keturių savaičių diagnostinio gydymo PSI. Jeigu gydymas veiksmingas, diagnozė patvirtinama ir gydymas tęsiamas tol, kol pacientas neturi skundų (iki 6 mėn. ir daugiau, gydymas skiriamas individualiai). Jeigu keturių savaičių mėginys nepakankamai veiksmingas arba neveiksmingas, tolesnį gydymą PSI iki trijų mėnesių pagrindžia otolaringologas, atlikęs endoskopinį viršutinių kvėpavimo takų tyrimą (1 pav.) (8, 24, 29).

Taktika po 3 mėn. diagnostinio gydymo PSI. Jeigu gydymas veiksmingas, GERL LF diagnozė patvirtinama, gydoma iki pasveikimo. Jeigu gydymo veiksmingumas dalinis arba gydymas neveiksmingas, ligonis siunčiamas konsultuoti gastroenterologui, atlikti stemplės endoskopiją su gleivinės biopsija (esant techninių galimybių, indikuotina 24 val. pH-metrija). Nustačius stemplės uždegimą, patologinį refliuksą, gydymas tęsiamas: įvertinama vaisto dozė, vartojimo dažnis, keičiama vaisto klasė arba skiriamas kombinuotas gydymas. Jeigu tyrimų rodmenys normalūs, įvertinamos ligos priežastys (1, 2, 21, 24, 29, 36).

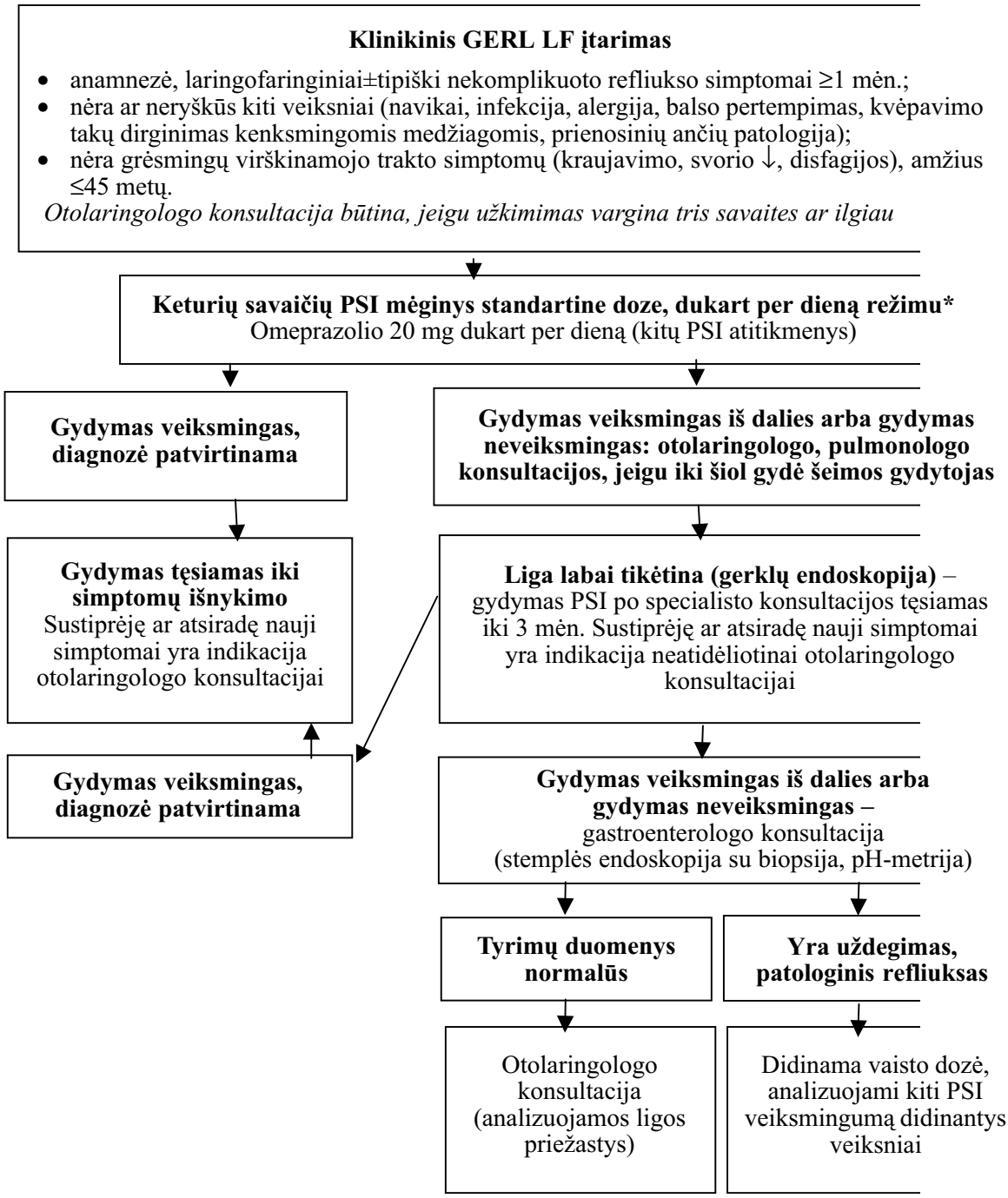
Neveiksmingo diagnostinio gydymo PSI priežastys: per maža PSI dozė, trukmė, atsparumas PSI, naktinis refliuksas, nekoreguoti žalingi gyvenimo būdo ir mitybos įpročiai, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimas, seilių kiekio sumažėjimas (Šegreno sindromas), gretutinės ligos: cukrinis diabetas, knarkimas ir obstrukcinė miego apnėja; nerimas; vyrauja stemplės motorikos sutrikimai ar nerūgštinis refliuksas; ligos priežastis – nepatologinis refliuksas. Dažniausiai ligoniai yra netinkamai gydomi, serga nerūgštiniu refliuksu, arba ligos priežastis yra ne refliuksas (1, 43). PSI gydymo veiksmingumą didinantys veiksniai pateikiami ketvirtoje lentelėje.

Gydymo taktika, kai diagnozė yra patvirtinta kitais tyrimo būdais, neskiriant diagnostinio gydymo. Prieš gydymą, gastroenterologui nustačius erozinį (A, B laipsnis pagal Los Andželo klasifikaciją) ar neerozinį (stemplės biopsijos duomenys) ezofagitą, kai vyrauja otolaringologinė simptomatika, rekomenduojama skirti gydymą PSI standartine GERL LF dozuote (omeprazolio 20 mg dukart per dieną, kitų – atitikmenys) iki pasveikimo (mažiausiai 2–3 mėn., gydymas individualus). Gydymą skiria specialistai, šeimos gydytojai. Nustačius Los Andželo C, D laipsnio erozinį ezofagitą, pacientą gydo gastroenterologas.

Gydymo taktika atsižvelgiant į ligos sunkumą. Nustačius lengvos ir vidutinio sunkumo eigos GERL

3 lentelė. **Gydymo veiksmingumo vertinimas**

Gydymo veiksmingumas (vertina gydytojas)	Simptomų skaičiaus ir jų intensyvumo sumažėjimas (vertina pacientas)	Bendroji paciento savijauta (vertina pacientas)
Pasveikimas	≥80 proc.	Daug geresnė, visiškai gera
Gydymas veiksmingas (diagnostinis mėginys teigiamas)	≥50 proc.	Geresnė, daug geresnė, visiškai gera
Gydymas iš dalies veiksmingas	10–49 proc.	Nepakito, geresnė, daug geresnė
Gydymas neveiksmingas	iki 10 proc.	Pablogėjusi, nepakito, geresnė



1 pav. **Gastroezofaginio refliukso ligos laringofaringinės formos (GERL LF) diagnostinio gydymo algoritmas, kai ligonį prižiūri šeimos gydytojas**

*Asmenys, atsisakę PSI mėginio, iškart siunčiami konsultuoti gastroenterologui ir atlikti stemplės endoskopiją bei stemplės gleivinės biopsiją.

LF, rekomenduojama skirti PSI standartine dozuote. Sunkios eigos GERL LF (laringospazmas, poklostinė stenozė, stridoras, displazija) pradiniam gydymui, kurį skiria otolaringologas stacionare, rekomenduojama dviguba standartinė PSI dozė (4).

Kombinuotas gydymas. Indikacijos: HCl naktinio proveržio požymiai vartojant PSI du kartus per parą; ryškus refliuksinis laringitas (difuzinė gerklų edema, *pseudosulcus vocalis*, užpakalinės gerklų dalies didelio laipsnio hiperplazija, granuliomos); vyresnio amžiaus pacientai ir sergantieji cukriniu diabetu, kai silpnėja gleivinės klirensas (1, 5, 20, 36). HCl naktinį proveržį rodo sustiprėję laringofaringiniai simptomai, ypač rytą, naktį atsiradę simptomai: kosulys, prakaitavimas, miego sutrikimai. Kombinuotas gydymas naktinės HCl hipersekrecijos neutralizavimui susideda

4 lentelė. **PSI gydymo veiksmingumą didinantys veiksniai**

Veiksnys	Aprašas
Vaisto dozė	Didinant dozę, didėja vaisto veiksmingumas (omeprazolio skirti ne mažiau kaip 40 mg/d., kitų – atitikmenys)
Vaisto vartojimo dažnis	Rekomenduojama vaisto skirti du kartus per dieną (būtina visiška rūgšties kontrolė visą parą)
Vaisto vartojimo režimas	Rekomenduojama vaistą vartoti 30 min. prieš valgį
Vaisto klasės keitimas	Keičiama naujesniais PSI (omeprazolis-pantoprazolis-rabeprazolis-lansoprazolis-esomeprazolis); gerėja farmakokinetika, mažėja pripratimo pavojus
Kombinuotas gydymas	Naktinės HCl hipersekrecijos, pepsino poveikio neutralizavimas, klirenso gerinimas

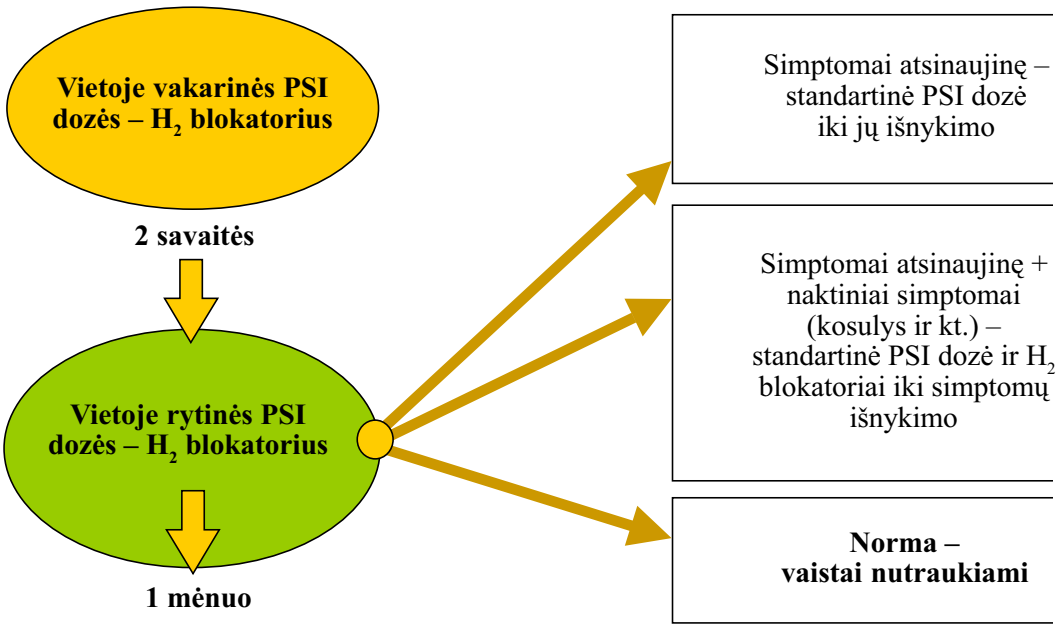
PSI – protonų siurblio inhibitoriai.

iš standartinio gydymo PSI (omeprazolis 40 mg/d., per du kartus, 30 min. prieš valgį, kitų PSI atitikmenys) kartu skiriant H_2 blokatorių 1 val. prieš miegą (ranitidinas 150–300 mg, kitų – atitikmenys). H_2 blokatorių skiriama pertraukiamu režimu – vaisto skiriama 5–6 dienas ir daroma dviejų savaičių pertrauka, kad sumažėtų pripratimo pavojus (1, 20). Nustačius ryškų refliuksinį laringitą, skiriamas aukščiau aprašytas kombinuotas gydymas (PSI ir H_2 blokatoriai) arba PSI kartu su antacidiniais vaistais (pepsino neutralizavimui, gerklų apsaugos mechanizmų aktyvinimui). Nustačius stemplės motorikos sutrikimą, nerūgštinį refliuksą, klirenso aktyvumą mažinančius veiksnius, skiriamas PSI (standartine dozuote) ir prokinetiko derinys (5, 7).

Gydymo prognozė. Liga linkusi atsinaujinti, todėl apie tai reikia informuoti pacientą. Per vienerius metus liga atsinaujina vidutiniškai 40 proc. pacientų (7). Atsinaujinimo dažnis priklauso nuo vaistų nutraukimo metodikos, kitų prognozinių veiksnių. Geresnė prognozė, kai yra jaunesnis amžius, trumpa ligos trukmė, lengvo laipsnio ezofagitas, nėra stemplės diafragminės išvaržos (39). Rekomenduojama vaistų nutraukimo metodika pateikiama 2 pav. Išnykus ligos simptomams, PSI dozė mažinama palaipsniui keičiant PSI H_2 blokatoriumi (4).

GERL LF atkryčiai gydomi standartine PSI doze ir režimu iki pasveikimo (6 mėn. ir ilgiau, gydymas individualus) (3, 13, 26).

Priimta apibendrinta konservatyvaus GERL LF gydymo klasifikacija pateikiama penktoje lentelėje.



2 pav. **Vaistų nutraukimo schema gydant GERL laringofaringinę formą**
GERL – gastroezofaginio refliukso liga; PSI – protonų siurblio inhibitoriai.

5 lentelė. **Pagrindinės GERL LF gydymo vaistais nuorodos**

• Pagrindiniai vaistai GERL LF gydyti yra protonų siurblio inhibitoriai
• PSI standartinė paros dozė, gydant GERL LF, skiriasi nuo standartinės dozės gydant klasikinę GERL. Omeprazolio, rabeprazolio, esomeprazolio rekomenduojama skirti 40 mg/d., lansoprazolio – 60 mg/d., pantoprazolio – 80 mg/d.
• PSI reikia skirti per du kartus, 30 min. prieš valgį
• Gydymo veiksmingumas vertinamas po keturių savaičių gydymo, vėliau kas 2 mėnesius pagal paciento nurodytą pagerėjimo procentą ir bendrąją savijautą. Gydymas yra veiksmingas, kai pacientas nurodo ≥50 proc. pagerėjimą ir geresnę bendrąją būklę
• Diagnostinis gydymas PSI skiriamas iki trijų mėnesių
• Veiksmingo pradinio gydymo trukmė parenkama individualiai. Esant indikacijų, gydoma iki 6 mėn. ir ilgiau
• Išnykus simptomams, vaistai nutraukiami palaipsniui
• Atkryčiai gydomi standartine PSI doze ir režimu, gydymo trukmė parenkama individualiai

Modern attitude towards management of laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease. Lithuanian clinical practice guidelines for adults

Nora Šiupšinskienė, Virgilijus Uloza, Rūta Pribuišienė, Evaldas Butkus[1], Limas Kupčinskas[2]
Department of Otorhinolaryngology, Kaunas University of Medicine,
[1]Department of Otorhinolaryngology, Šiauliai Hospital,
[2]Department of Gastroenterology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease; empirical treatment; proton pump inhibitors; medical therapy; treatment guidelines.

Summary. *The aim of this article* is to introduce Lithuanian clinical practice guidelines for the management of laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease for standardization of the diagnosis and treatment of the disease and prevention of its complications. Composed guidelines provide recommendations for primary care physicians as well as otorhinolaryngologists and gastroenterologists for the management of adults with uncomplicated laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease. Committee composed of experts from Lithuanian Otorhinolaryngological and Gastroenterological Societies developed guidelines based on a comprehensive review of the evidence-based literature related to laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease and guidelines of other countries.

The guidelines provide description of each medicine groups with emphasis on proton pump inhibitors as the most effective drugs for the treatment of laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease. Indications for empirical treatment with proton pump inhibitors are described, as well as duration of treatment, doses, optimal regimen of use, and assessment of treatment efficacy. The therapy should begin with the application of proton pump inhibitors twice daily, before meal for three months. Combined therapy for nonresponders is described. Algorithm for stopping the medication is recommended.

These recommendations may provide an efficient and economical approach to the management of this problem.

Correspondence to N. Šiupšinskienė, Department of Otorhinolaryngology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: norai_s@yahoo.com

Literatūra

1. Richter JE. Medical management of patients with esophageal and supraesophageal gastroesophageal reflux disease. Am J Med 2003;115(Suppl):S179-87.
2. Meyer TK, Olsen E, Merati A. Contemporary diagnostic and management techniques for extraesophageal reflux disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004;12:519-24.
3. Vaezi MF. Reflux-induced laryngitis (laryngopharyngeal reflux). Curr Treat Options in Gastroenterol 2006;9:69-74.
4. Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. ENT J 2002;81(Suppl 2):S24-6.
5. Katz PO. Optimizing medical therapy for gastroesophageal reflux disease: state of the art. Rev Gastroenterol Disord 2003; 3:59-69.

6. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. Am J Gastroenterol 2000;95 (Suppl):S1-3.
7. Katz PO. Medical therapy of extraesophageal gastroesophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol 2000;30(Suppl):S42-4.
8. Hogan WJ. First multi-disciplinary international symposium on supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. Am J Med 1997;103:149-50.
9. Vakil N. Review article: test and treat or treat and test in reflux disease? Aliment Pharmacol Ther 2003;17(Suppl):S57-9.
10. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. Gut 1999;44 (Suppl 2):S1-16.
11. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. J Am Pharm Assoc 2000;40:52-62.
12. Hatlebak JG. Review article: gastric acidity – comparison of esomeprazole with other proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(Suppl 1):S10-5.
13. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head Neck Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127:32-5.
14. Miner PJr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. Am J Gastroenterol 2003;98:2616-20.
15. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short term use. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1237-45.
16. Hellstrom PM, Vitols S. The choice of proton pump inhibitor: does it matter? Basic Clin Pharmacol Toxicol 2004;94(3)106-11.
17. Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, Postma GN, Belafsky PC, Birchall M, et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006; 115:47-58.
18. Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. Am J Health Syst Pharm 1999;56(Suppl 4):S11-7.
19. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-esophageal reflux disease in general practice. Scand J Gastroenterol 1997;32:965-73.
20. Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian R, Castell DO. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1351-6.
21. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 2005;294:1534-40.
22. Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of GABA B agonist baclofen on 24 hour pHmetry and symptoms in control subjects and in patients with gastroesophageal reflux disease. Gut 2003;52:464-70.
23. Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, Patil MS, Schwartzbauer HR, Long JD, et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;131:342-50.
24. Johnson DA. Workshop consensus report on the extraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol 2000;30:S51-3.
25. Šiupšinskienė N. Empirinis gerklų ir ryklės refliukso gydymas omeprazoliu. (Empirical two-week trial of omeprazole in patients with suspected laryngopharyngeal reflux.) Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2001;5:427-31.
26. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J 2002;81:10-3.
27. Vaezi FM. Sensitivity and specificity of reflux-attributed laryngeal lesions: experimental and clinical evidence. Am J Med 2003;115(Suppl):S97-104.
28. Pribuišienė R. Laringologinių tyrimų reikšmė diagnozuojant gastroezofaginio refliukso ligos laringofaringinę formą. (The importance of laryngological examination diagnosing laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease.) [dissertation]. Kaunas: KMU; 2003.
29. Wong RKH, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 2000; 95(Suppl):S15-22.
30. Fass R. Empirical trials in treatment of gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 2000;18:20-6.
31. Šiupšinskienė N. Sveiko ir pažeisto funkcinės bei organinės disfonijos balso kiekybinis vertinimas. Habilitacinis darbas. (Quantitative assessment of healthy voice and disordered by functional and organic dysphonia. Habilitation research work). Kaunas: KMU; 2003. p. 33-6, 85-91, 122-4.
32. Pribuišienė R, Uloza V, Jonaitis L. Gerklų-ryklės refliukso ligos būdingi ir nebūdingi simptomai. (Typical and atypical symptoms of laryngopharyngeal reflux disease.) Medicina (Kaunas) 2002;38:699-705.
33. Šiupšinskienė N, Ryškus L. Omeprazolio testo rezultatai diagnozuojant gastroezofaginės refliukso ligos sukeltą lėtinį kosulį. (Results of omeprazole test in diagnostic of chronic cough caused by atypical gastroeosophageal reflux disease.) Medicina (Kaunas) 2001;37:911-7.
34. Jonaitis L, Pribuisiene R, Kupcinskas L, Uloza V. Laryngeal examination is superior to endoscopy in the diagnosis of the laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 2006;41:131-7.
35. Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients. Laryngoscope 2007;117: 480-4.
36. Hogan WJ, Shaker R. Medical treatment of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. Am J Med 2001;111(Suppl 8A):S197-201.
37. Šiupšinskienė N, Adamonis K. Diagnostic test with omeprazole in patients with posterior laryngitis. Medicina (Kaunas) 2003;39:47-55.
38. Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. Laryngoscope 2006;116:144-8.
39. Garrigues V, Gisbert L, Bastida G, Ortiz V, Bau I, Nos P, et al. Manifestation of gastroesophageal reflux and response to omeprazole therapy in patients with chronic posterior laryngitis: an evaluation based on clinical practice. Dig Dis Sci 2003;48:2117-23.
40. Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, Brake HM, Cole IE, Cook IJ. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. Am J Gastroenterol 2004;99:777-85.
41. Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:41-6.
42. Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ. Predictors for good response of diagnostic treatment with proton pump inhibitors in laryngopharyngeal reflux patients [abstract]. 86th Annual Meeting of the ABEA. Illinois; 2006. p. 86.
43. Tutuian R, Castell DO. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004;12:174-9.

Straipsnis gautas 2007 03 16, priimtas 2007 10 12
Received 16 March 2007, accepted 12 October 2007