

Habilitační práce

**Úloha mimojícnového refluxu v etiopatogenezi
onemocnění horních cest dýchacích**

as. MUDr. Karol Zeleník, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN a LF Ostrava

Praha 2018

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.

V Praze 8.8.2018

as. MUDr. Karol Zeleník, Ph.D.

OBSAH

1 ÚVOD	4
2 TEORETICKÁ ČÁST	6
2.1 Základní pojmy	6
2.2 Patofyziologie mimojícnového refluxu	7
2.3 Rozdíly mezi refluxní nemocí jícnu a patologickým mimojícnovým refluxem	10
2.4 Klinické příznaky mimojícnového refluxu	11
2.5 Diagnostika mimojícnového refluxu	13
2.6 Léčba mimojícnového refluxu	29
3 SOUHRN VLASTNÍCH VÝSLEDKŮ	38
4 ZÁVĚR	60
5 LITERATURA	61
6 SEZNAM PŘÍLOH	76
7 PŘEHLED PUBLIKACÍ AUTORA K TÉMATU HABILITAČNÍ PRÁCE	79
8 SEZNAM ZKRATEK	88
9 PODĚKOVÁNÍ	89

1 ÚVOD

Gastroezofageální reflux byl jako možná příčina nemocí horních a dolních cest dýchacích poprvé popsán před více než čtyřiceti lety. Zejména v posledních dvaceti letech však věnovala této problematice pozornost řada vědeckých institucí a byly popsány možné souvislosti mezi refluxem a nemocemi hrtanu, hltanu, průdušnice, plic, ale i nosu, paranazálních dutin a středního ucha. Významným milníkem v objasňování vztahu mezi refluxem a nemocemi dýchacích cest 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. mimojícnový reflux se v mnoha ohledech podstatně liší od gastroezofageálního refluxu, a začalo být na něj nahlíženo jako na odlišnou nosologickou jednotku, a to jak v oblasti patofyziologie, tak v oblasti diagnostiky a léčby. Zásadním se stalo zjištění, že sliznice dýchacích cest je mnohem náchylnější k poškození složkami refluxátu v porovnání se sliznicí jícnu. Znamená to, že i malé množství méně kyselého refluxátu může způsobit zánět a z toho vyplývající obtíže jako bolest, zahlenění, chrapot, kašel, globus a další. Dalším důležitým zjištěním je potvrzení významné negativní role pepsinu, který je stálou složkou refluxátu, v patogenezi nemoci dýchacích cest.

Vhledem k tomu, že mimojícnový reflux je velmi častý a jeho diagnostika a léčba není jednoduchá a jednoznačná, zasluhuje si tato oblast medicíny zcela určitě velkou pozornost. Uvádí se, že mimojícnový reflux je přítomný u 4–10 % pacientů přicházejících do ORL ambulancí a ročně přesáhnou náklady na jeho léčbu v USA 50 miliard dolarů. I přes zmíněný pokrok v objasňování etiopatogenetických souvislostí vzniku a působení mimojícnového refluxu na sliznice hltanu, hrtanu a dalších částí dýchacích cest, zůstává často diagnostika a zejména určení podílu mimojícnového refluxu na obtížích pacienta náročným úkolem. Důvodem je, že mimojícnový reflux má kolísavý průběh, každý organismus je jinak vnímavý ke složkám refluxátu a taky skutečnost, že mimojícnový reflux velmi často nepůsobí samostatně, ale bývá kofaktorem dalších činitelů vyvolávajících zánětlivé slizniční změny (infekce, alergie a další). Jedná se tedy o velmi komplikovanou oblast medicíny s mnoha nejasnostmi a systematické přehledy z posledních let doporučují provádění dalších dobře navržených studií s cílem získat více dat o této komplikované problematice.

Tématu mimojícnového refluxu, mechanismy jeho působení na sliznice horních cest dýchacích, diagnostice v celém rozsahu a léčbě se na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Fakultní nemocnice Ostrava intenzivně věnujeme více než dvanáct let. V průběhu tohoto období jsme se kromě standartní diagnostiky a léčby pacientů s mimojícnovým refluxem zaměřili i na výzkum. Ten jsme zacílili zejména na problematiku oblasti v diagnostice mimojícnového refluxu. Při diagnostice mimojícnového refluxu totiž vyvstala řada otázek, na které jsme nenašli odpověď ani v pracích významných zahraničních pracovišť, které se problematice mimojícnového refluxu věnují. Kromě toho jsme svou výzkumnou snahu zaměřili na oblasti, kde vztah mimojícnového refluxu a nemocí dané oblasti začal být studován až v posledních letech a není zatím zcela jasný. Jedná se zejména o vztah mimojícnového refluxu a globus faryngeus, chronického zánětu nosu a paranazálních dutin, chronické sekretorické otitidy a papilomatózy hrtanu. Výsledkem našich výzkumných projektů je soubor publikací předkládaných v druhé části habilitační práce jako „Souhrn vlastních výsledků“.

Mimojícnový reflux je diagnosticky i léčebně složitá oblast medicíny zahrnující různé odbornosti (gastroenterologii, ORL, alergologii, pneumologii, pediatrii a další). Je proto velmi důležité a žádoucí neustále diskutovat toto téma a nejnovější výsledky výzkumu s kolegy z jiných oborů a dívat se na pacienta „mezioborovými očima“. Výsledkem naší dlouholeté péče o pacienty s mimojícnovým refluxem a mnoha diskuzí s popředními českými odborníky napříč různými odbornostmi, kteří se tématem zabývají, je monografie „Mimojícnové projevy refluxní nemoci“, vydaná v roce 2013. Publikace si našla své místo u mnoha kolegů a je každodenním pomocníkem v jejich péči o pacienty s mimojícnovým refluxem.

Věříme, že naše každodenní péče o pacienty s mimojícnovým refluxem, stejně tak jako výzkumné aktivity v této oblasti pomohly mnoha pacientům. A to je potěšující, povzbuzující, ale i inspirující k další výzkumné práci.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Základní pojmy

- *Gastroezofageální reflux* označuje zpětný tok žaludečního obsahu do jícnu. Vyskytuje se i u zdravých lidí, a pokud nepůsobí žádné příznaky ani histologické změny sliznice jícnu, označuje se jako fyziologický.
- *Refluxní choroba jícnu* je definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže nebo komplikace (Lukáš 2003).
- *Mimójícnový reflux* je stav, kdy dojde k zpětnému toku refluxátu z žaludku nad úroveň horního jícnového svěrače, nejčastěji do hltanu a hrtanu. Možné je ale šíření refluxátu i do vzdálenějších částí dýchacích cest (dutina nosní a paranazální dutiny, středouší, dutina ústní a dolní cesty dýchací) (Issing 2003). Pro mimójícnový reflux je používána řada synonym – extraezofageální reflux, laryngofaryngeální reflux, faryngeální kyselý reflux, ORL reflux, atypický reflux, supraezofageální reflux (Koufman 2002, Johnston 2016). Mimójícnový reflux může být fyziologickým dějem a to tehdy, pokud nezpůsobuje subjektivní problémy, nevyvolává slizniční změny a pH-metrie neprokáže patologický mimójícnový reflux. Mimójícnový reflux je považován za patologický, pokud vyvolává subjektivní obtíže nebo slizniční změny nebo pH-metrie prokáže patologický mimójícnový reflux (Bardhan 2010, Madanick 2014).
- *Nemoci dávané do souvislosti s mimójícnovým refluxem* představují různorodou skupinu onemocnění, u kterých se mimójícnový reflux podílí na jejich vzniku, udržování nebo zhoršování. Lze je rozdělit do několika skupin podle orgánu, na který refluxát působí (tab. 2.1) (Koufman 2002, Jecker 2005, Johnston 2016). Míra důkazů o negativním působení refluxátu na danou nemoc se u jednotlivých symptomů a nozologických jednotek liší. Zatímco podíl mimójícnového refluxu při vzniku či zhoršování některých nemocí (např. granulom hlasivky, subglotická stenóza, laryngospasmus) je velmi pravděpodobný, u jiných nemocí se výsledky studií, které zkoumají vzájemnou souvislost mezi danou nemocí a mimójícnovým refluxem, rozcházejí.

Tab. 2.1 Nemoci a symptomy, v jejichž v patogenezi se předpokládá podíl patologického mimojícnového refluxu

Lokalizace	Nemoc/symptom
Hrtan	dysfonie refluxní laryngitida granulomy hlasivek pokašlávání laryngospasmus subglotická stenóza
Průdušnice, průdušky, plíce	záchvatovitý kašel chronický kašel bronchiální astma bronchospasmus plicní fibróza
Hltan	globus faryngeus chronická faryngitida zahlenění hyperplazie kořene jazyka obstrukční spánková apnoe
Dutina nosní a paranazální dutiny, středouší	chronická sekretorická otitida recidivující akutní středoušní zánět chronická rinosinusitida

2.2 Patofyziologie mimojícnového refluxu

Onemocnění dávané do souvislosti s mimojícnovým refluxem vznikají jako důsledek zpětného toku žaludečního obsahu nad úroveň horního jícnového svěrače. Patogeneze nemocí souvisejících s mimojícnovým refluxem se od patogeneze refluxní nemoci jícnu liší v mnoha ohledech. To nejdůležitější lze shrnout do několika oblastí: slabá obranyschopnost sliznic dýchacích cest, negativní působení i slabě kyselých mimojícnových refluxních epizod a pepsinu, aerosolové refluxy a porucha funkce horního jícnového svěrače.

2.2.1 Slabá obranyschopnost sliznic dýchacích cest

Sliznice dýchacích cest je mnohem náchylnější k poškození složkami refluxátu v porovnání se sliznicí jícnu, který má poměrně sofistikované mechanismy lumenální očisty (Axford 2001, Gill 2005, Johnston 2007). Příčinou slabé obranyschopnosti dýchacích cest v porovnání s jícnem je zejména:

- odlišné histologické složení sliznice dýchacích cest a jícnu – dlaždicový epitel jícnu versus cylindrický řasinkový epitel dýchacích cest;
- odlišné molekulárně-biologické vlastnosti buněk – buňky sliznic dýchacích cest mají menší obsah a odlišnou distribuci karboanhydrázy;
- absence některých obranných mechanismů v dýchacích cestách (slina, gravitace).

Rozdíl v obranyschopnosti sliznic dýchacích cest a jícnu je příčinou toho, že zatímco v distálním jícnu je až 50 refluxních epizod s $\text{pH} < 4$ za časové období 24 hodin považováno za fyziologický stav, v hrtanu může i velmi krátká doba expozice mnohem méně kyselým refluxátem způsobit jeho poškození (Johnston 2016). V praxi tento rozdíl ve „zranitelnosti“ sliznice jícnu a hrtanu znamená, že pacienti s refluxními známkami na sliznici hrtanu (např. zadní laryngitidou, či granulomy) nemusí mít žádné příznaky refluxní nemoci jícnu (pálení žáhy, regurgitace), a mohou mít i zcela normální nález při ezofagogastroskopii (Koufman 2002, Sataloff 2007, Madanick 2014).

2.2.2 Charakter mimojícnových refluxů

V průběhu zpětného toku kyselého žaludečního refluxátu jícnem kranálně se jeho kyselost postupně snižuje, což je způsobeno mechanismy lumenální očisty (hlen, bikarbonát, sliny a další). Důsledkem je, že jen některé z mimojícnových refluxních epizod mají $\text{pH} < 4,0$. Značná část mimojícnových refluxních epizod je „jen“ slabě kyselá ($\text{pH} 4,1\text{--}6,9$), některé mohou být dokonce neutrální či zásadité. Vzhledem k výše zmiňované slabé obranyschopnosti sliznic dýchacích cest mohou však být i tyto slabě kyselé refluxní mimojícnové epizody výrazně škodlivé (Johnston 2009).

Praktickým dopadem tohoto zjištění v diagnostice mimojícnového refluxu je posun hranice pro patologickou mimojícnovou refluxní epizodu při pH-metrii či impedanci na $\text{pH} < 5,0$, ke kterému postupně dochází v posledních 10–15 letech (kapitola 2.5.4).

2.2.3 Pepsin

Pepsin je v současnosti považován za velmi důležitý negativní patogenetický faktor působící poškození sliznic v průběhu mimojícnových refluxních epizod (Johnston 2016). 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 2004, Johnston 2006). Z výše uvedeného vyplývá, že pepsin zůstává částečně aktivní i v slabě kyselém refluxátu.

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 2006). Kromě toho, že pepsin způsobuje poškození buněk svou proteolytickou aktivitou, do buněk se dostává také receptory zprostředkovanou endocytózou. Z buněčných struktur pepsin nejvíce poškozuje mitochondrie a Golgiho systém (Johnston 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 2009).

2.2.4 Aerosolový reflux

Vývoj velmi citlivých zařízení v posledních letech umožnil detekovat v oblasti hltanu tzv. „aerosolový reflux“ (Weiner 2009, Ayazi 2009, Johnston 2016). Množství negativně působících složek refluxátu (zejména kyseliny chlorovodíkové a 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 (Bardhan 2010). Konceptem aerosolových refluxů je v dnešní době vysvětlována 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 mimojícnovým refluxem poškozená například přední komisura hlasivek a subglotická oblast, přičemž hlasivky samotné známky zánětu vykazovat nemusí (Weiner 2009, Ayazi 2009).

2.2.5 Porucha funkce horního jícnového svěrače

Aby mohlo dojít k zpětnému toku refluxátu do dýchacích cest, musí být přítomná porucha funkce horního jícnového svěrače (Cook 2006, Schindler 2013). Nejčastěji bývá příliš často, nadměrně, nebo příliš dlouhou dobu relaxován.

Za jeden z mechanismů vzniku mimojícnového refluxu 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 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 obvykle závislá na množství gastroezofageálních refluxních epizod v oblasti distálního jícnu (Koufman 2002, Sataloff 2006, Schindler 2013).

2.3 Rozdíly mezi refluxní nemocí jícnu a patologickým mimojícnovým refluxem

Z výše uvedených patofyziologických zjištění vyplývá, že refluxní nemoc jícnu a patologický mimojícnový reflux mohou vzniknout a působit nezávisle na sobě a liší se v mnoha směrech, zejména v typu refluxů, symptomech, klinickém obraze, výsledcích vyšetřovacích metod a odpovědi na léčbu (tab. 2.2).

Odlišnou patofyziologii těchto dvou jednotek lze taky vysvětlit, proč typický příznak refluxní nemoci jícnu, kterým je pálení žáhy, udává jenom 10–15 % pacientů s patologickým mimojícnovým refluxem. (Ossakow 1988, Koufman 1991, Toolhil 1997). Refluxní ezofagitida byla zjištěna jenom u 5–31 % pacientů s mimojícnovými refluxními symptomy (Madanick 2014).

Tab. 2.2 Rozdíly mezi refluxní nemocí jícnu a patologickým mimojícnovým refluxem

	refluxní nemoc jícnu	mimojícnový reflux
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	++++	+++

2.4 Klinické příznaky mimojícnového refluxu

Patologický mimojícnový reflux může vyvolat, udržovat nebo zhoršovat celou řadu symptomů a nemocí (tab. 2.1). Z didaktického hlediska můžeme pacienty podle lokality, kde patologické působení mimojícnového refluxu převažuje, rozdělit do 4 skupin. Tyto se mohou vzájemně kombinovat.

- *Hrtan*

Hrtan představuje nejčastější místo projevů mimojícnového refluxu. Velmi těsný vztah mezi jícnem a hrtanem je také důvodem, proč je právě hrtan ve vztahu k mimojícnovému refluxu nejdéle a nejvíce studovaným orgánem. Postižení v této lokalitě se projevuje zejména pokašláváním, zahleněním, chrapotem nebo hlasovou únavou. K nejčastějším příznakům patologického mimojícnového refluxu v hrtanu patří trvalý či přechodný chrapot, hlasová únava, vypadávání hlasu, chronické odkašlávání a výrazná tvorba hlenů (Belafsky 2002). Hickson udává jako nejčastější symptom (u 88 % pacientů) časté odkašlávání (Hickson 2001), zatímco Koufman opět chrapot (Koufman 2002).

Nejznámějším a v literatuře nejvíce popisovaným nálezem dávaným do souvislosti s mimojícnovým refluxem je zadní (refluxní) laryngitida (Delahunty 1972). Zahrnuje nález cévní injekce, zarudnutí až otoku zadní komisury a arytenoidních hrbolů (Asaoka 2014). Podle Aviva je otok zadní komisury charakterističtějším znakem mimojícnového refluxu než její zarudnutí (Aviv 2000). Kromě změn v oblasti zadní komisury mívají pacienti s patologickým mimojícnovým refluxem často i další nálezy, jako pseudosulcus, difúzní otok hrtanu, hustý hlen a jiné (Hickson 2001, Belafsky 2002, Madenick 2014).

Další častou nemocí způsobenou mimojícnovým refluxem je hlasivkový vřed a granulom. Hlavní charakteristikou onemocnění je nález lokálního zánětlivého ložiska v oblasti processus vocalis. Etiologie je různorodá, mimojícnový reflux je považován za jeden z významných faktorů jeho vzniku (Dršata 2010).

Nežrídka je mimojícnový reflux příčinou laryngospazmu (Poelmans 2004, Obholzer 2008).

Patologický mimojícnový reflux je považován za možný rizikový faktor vzniku karcinomu hrtanu (Koufman 1997, Lewin 2003, Galli 2006). Jsou však nutné další studie na objasnění možné souvislosti těchto dvou nemocí.

- *Průdušnice a průdušky*

V těchto oblastech se projevuje mimojícnový reflux chronickým kašlem, záchvatovitým kašlem, bronchospazmy nebo obtížně kontrolovatelným průduškovým astmatem (Maceri 2001, Merati 2010, Madanick 2014, Johnston 2017).

- *Hltan a dutina ústní*
Mimojícnový reflux se zde projevuje jako faryngitida, pocity cizího tělesa v krku (globus faryngeus), hypertrofie kořene jazyka, pálení jazyka, povleklý jazyk, zápach z dutiny ústní a udává se jeho negativní vliv na zvýšenou kazivost zubů (Mamede 2000, Vakil 2006, Karkos 2008, Zeleník 2010, Madanick 2014). Mimojícnový reflux může zhoršovat chrápání a obstrukční spánkovou apnoe (Wise 2006).
- *Nos, paranazální dutiny a středouší*
Mimojícnový reflux se může podílet na zhoršování chronické rinosinuitidy a chronické sekretorické otitidy nebo podporovat opakovaný vznik akutních středoušních zánětů. Tito pacienti zpravidla nereagují dostatečně na standardní symptomatickou, antibiotickou nebo chirurgickou léčbu (DelGaudio 2005, O'Reilly 2015, Formánek 2015, Johnston 2017).

2.5 Diagnostika mimojícnového refluxu

Diagnostiku mimojícnového refluxu můžeme rozdělit na základní a rozšířenou.

- *Základní diagnostika* vychází z anamnézy a vyšetření hrtanu, ve kterém hledáme možné známky působení refluxátu na sliznice dýchacích cest. Jako další v pořadí je nejčastěji využíván diagnosticko-terapeutický test a to buď změnou dietních návyků a dodržováním režimových opatření, nebo medikací pomocí inhibitoru protonové pumpy. Kombinace obou těchto opatření dává nejlepší možnost zhodnotit mimojícnový reflux jako možnou příčinu pacientových obtíží.
- *Rozšířená diagnostika* je prováděná zejména různými metodami 24hodinového měření pH v hypofaryngu, nebo detekcí pepsinu v tekutinách a tkáních. „Zlatý standard“ v diagnostice mimojícnového refluxu dlouho představovala 24hodinová dvoukanálová pH-metrie s umístěním proximálního senzoru nad úroveň horního jícnového svěrače. Tuto metodu postupně nahrazuje vyšetření jícnové impedance a měření orofaryngeálního pH systémem Restech. Svoje místo v diagnostice mimojícnového refluxu si také postupně hledá vyšetření pepsinu v sekretech či tkáních.

Je důležité připomenout, že nálezy jakýchkoliv laboratorních vyšetření je nutné vždy interpretovat spolu s klinickými obtížemi pacienta.

Diagnostika mimojíciového refluxu u pacientů s výraznými problémy je poměrně jednoduchá. Výsledky základních diagnostických metod – anamnézy, objektivního nálezu v hrtanu a pozitivní výsledek diagnosticko-terapeutického testu pomocí inhibitoru protonové pumpy do sebe zapadají. Další podrobnější vyšetření není potřeba provádět, léčba bývá většinou úspěšná a vede k výraznému zmírnění obtíží (Madenick 2014).

Naopak, velmi problematická je diagnostika mimojíciového refluxu u pacientů s mírnými symptomy a nálezy, kteří nejednoznačně reagují na diagnosticko-terapeutický test. Diagnostika je obtížná z několika důvodů: příznaky mimojíciového refluxu jsou nespecifické, kolísají v čase, existuje individuální vnímavost sliznic ke složkám refluxátu a jsou často přítomné další faktory, které působí na sliznici dýchacích cest velmi podobně. Nejčastěji se jedná o akutní či chronický infekční zánět, alergický zánět, kouření a akutní či chronické fonační trauma. V tomto případě je diagnostika mimojíciového refluxu a určení podílů na obtížích pacienta velmi komplikované a jednoduchý a vysoce senzitivní test k průkazu a určení závažnosti mimojíciového refluxu neexistuje.

2.5.1 Anamnéza

Typický pacient s patologickým mimojíciovým refluxem udává mnoho problémů, nejčastěji v oblasti hypofaryngu a hrtanu (chrapot, zahlenění, pokašlávání, nucení k odkašlávání, globus). Obtíže jsou zpravidla dlouhodobé (měsíce až léta) a často bývají bez většího efektu nasazována antibiotika. Ve většině případů pacienti neudávají pálení žáhy, pokud ano, tak zpravidla jenom velmi zřídka (1–2x měsíčně) (Koufman 2002, Madanick, 2014, Johnston 2016). 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 i symptomy vyplývající z postižení dalších orgánů, jako záchvaty kašle, chrápání, zápach z dutiny ústní, otitidy a další, které pacient s působením refluxu většinou nespojuje.

S cílem standardizovat anamnestická data byl vytvořen a validizován dotazník *Reflux symptom index – RSI* (tab. 2.3). Podle autorů je u pacientů s $RSI > 13$ velká pravděpodobnost, že obtíže jsou způsobeny mimojíciovým refluxem. Dále udávají, že RSI vykazuje vysokou míru opakovatelnosti. Dotazník doporučují jako dobrý nástroj k porovnání obtíží pacienta před a po léčbě (Belafsky 2002).

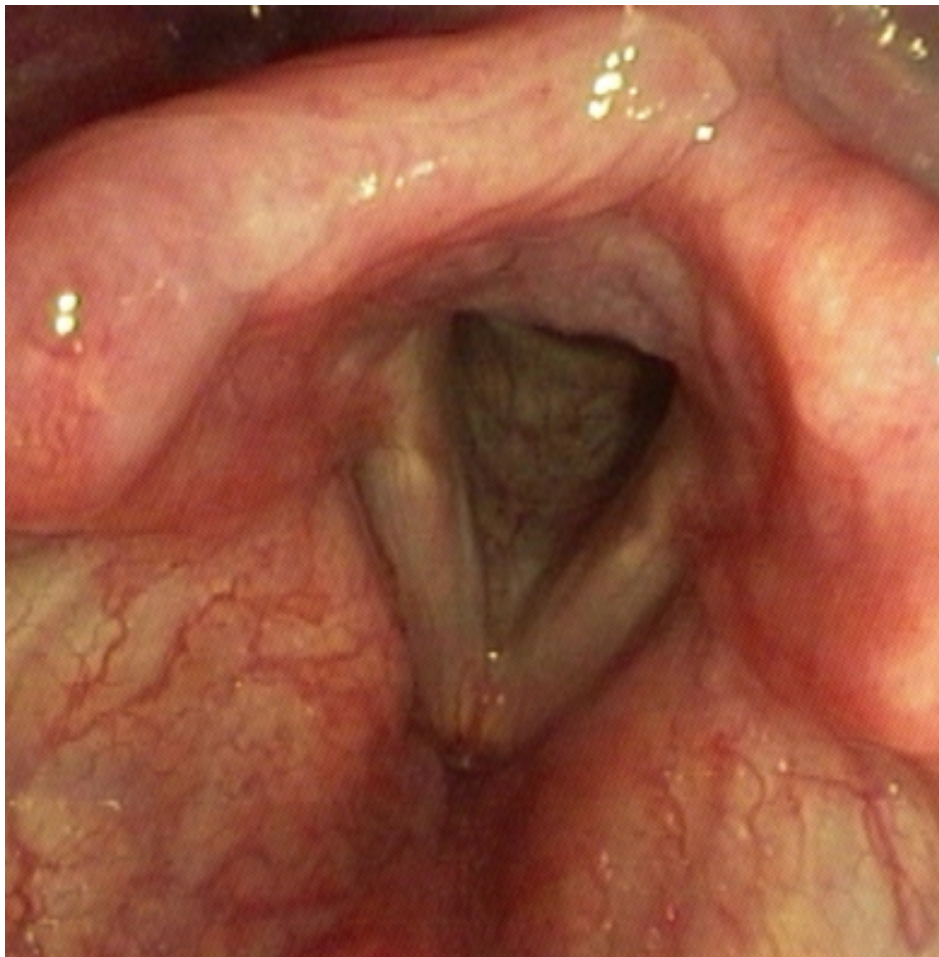
Tab. 2.3 Dotazník pro pacienta ke zjištění Reflux symptom index (RSI). Pacient má za úlohu k jednotlivým problémům přiřadit číslo 0–5 podle toho, jak moc jej jednotlivé problémy obtěžovaly v posledních měsících. Pokud je RSI > 13, je velká pravděpodobnost, že obtíže jsou způsobeny mimojícnovým refluxem.

Jak významně vás obtěžovaly následující problémy v minulých 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 a čištění hrdla	0	1	2	3	4	5
Obtěžující tvorba hlenů v krku	0	1	2	3	4	5
Pokašlávání při jídle nebo po ulehnutí	0	1	2	3	4	5
Dechové obtíže a pocity dušení	0	1	2	3	4	5
Obtěžující, těžko ovlivnitelný kašel	0	1	2	3	4	5
Pocit cizího tělese (knedlíku) v krku	0	1	2	3	4	5
Pálení žáhy nebo vrácení potravy	0	1	2	3	4	5

2.5.2 ORL vyšetření se zaměřením na hrtan

V průběhu ORL vyšetření se zaměřujeme na hypofarynx a hrtan, které bývají patologickým mimojícnovým refluxem postiženy nejčastěji, protože jsou anatomicky nejblíže. Nejčastějším nálezem v hrtanu uváděným v souvislosti s mimojícnovým refluxem je refluxní laryngitida. Obraz refluxní laryngitidy zahrnuje hypertrofii, zarudnutí a otok zadní komisury a arytenoidních hrbolů. Názory různých autorů na to, která z těchto tří změn je nejvíce charakteristická pro mimojícnový reflux, nejsou jednotné (Hickson 2001, Belafsky 2002, Koufman, 2002, Madenick 2014). Zadní laryngitida však není specifická jenom pro mimojícnový reflux a může jí způsobovat řada dalších faktorů od alergie až po nádorové onemocnění (Belafsky 2006). Zadní laryngitida zároveň není jediná změna, kterou mimojícnový reflux na sliznici hrtanu způsobuje.

Obr. 2.1 Videolaryngoskopie s vysokým rozlišením. Typický nálezn refluxní laryngitidy. Je patrná hypertrofie zadní komisury, zarudnutí arytenoidních hrbolů, otok hlasivek a obliterace pravého Morganského ventrikulu.



Nejednotnost v popisování nálezů v hrtanu a snaha slizniční změny standardizovat vedla k vytvoření *Reflux finding score – RFS* (tab. 2.4) (Belafsky 2001). Jednotlivé položky RFS mají samy o sobě jen malou prediktivní hodnotu a jednotlivé nálezy jsou často přítomny i u asymptomatických pacientů, jejichž průměrné RFS je 5,2 (Belafsky 2001, Belafsky 2002).

Hodnocení RFS se nedá využít u kuřáků, pacientů po radioterapii nebo u pacientů s akutním infektem horních cest dýchacích, kdy můžeme v hrtanu sledovat hned několik položek z RFS.

Tab. 2.4 *Reflux finding score (RFS). Jednotlivé nálezy se hodnotí při videolaryngoskopickém vyšetření, nejlépe ze záznamu. Pokud je celkové RFS > 7, je velmi pravděpodobné, že nález v hrtanu je způsoben mimojícovým refluxem.*

Hodnocený nález	Bodové ohodnocení
Subglotický otok (pseudosulcus)	0 – nepřítomen 2 – přítomen
Obliterace Morganského ventrikulu	0 – nepřítomna 2 – částečná 4 – úplná
Erytém/hyperémie	0 – nepřítomen 2 – pouze arytenoidní hrboly 4 – difuzní
Otok hlasivek	0 – nepřítomen 1 – mírný 2 – střední 3 – těžký 4 – polypoidní
Difuzní otok hrtanu	0 – nepřítomen 1 – mírný 2 – střední 3 – těžký 4 – obstruující
Hypertrofie zadní komisury	0 – nepřítomna 1 – mírná 2 – střední 3 – těžká 4 – obstruující
Granulom/granulace hrtanu	0 – nepřítomny 2 – přítomny
Hustý hlen v hrtanu	0 – nepřítomen 2 – přítomen

2.5.3 Diagnosticko-terapeutický test inhibitory protonové pumpy

Diagnosticko-terapeutický test (DTT) spočívá v podávání inhibitoru protonové pumpy (IPP) 2x denně po dobu nejméně 12 týdnů, někteří autoři doporučují až 24 týdnů (Postma 2002, Sataloff 2006). Dávka IPP je vyšší a doba trvání testu je delší v porovnání s DTT prováděným gastroenterology v diagnostice refluxní nemoci jícnu (Koufman 2002, Postma 2002, Sataloff 2006).

DTT má několik nevýhod a „úskalí“, které je nutné znát:

- Nízká specifická a senzitivita DTT. Numans provedl meta-analýzu prací, které porovnávaly úspěšnost DTT pomocí IPP se zlepšením objektivních známek refluxní nemoci jícnu a zjistili jenom 78% senzitivitu a 54% specifickou DTT (Numans 2004). Přitom senzitivita a specifická DTT u refluxní nemoci jícnu je považována za vyšší v porovnání se senzitivitou a specifickou DTT u pacientů mimojícnovým refluxem (Belafsky 2006).
- Nízká compliance a nesprávné užívání léků vzhledem k nutnosti dlouhodobého a pravidelného užívání (Gunaratnamet 2006, Chheda 2008).
- Možné nežádoucí účinky, nejčastěji dyspeptické problémy, nevolnost, zvýšení apetitu a přibírání na váze (Altman 2009, Portnoy 2014).
- V průběhu léčby může dojít k vymizení symptomů, které byly způsobeny jinou příčinou. Pacienti jsou poté na základě DTT vedeni pod diagnózou patologického mimojícnového, i když reflux nemají (Zeleník 2011).
- Placebo efekt IPP je udáván až kolem 40 % (Sidwa 2017)
- Pokud v průběhu léčby nedojde k vymizení symptomů, může to být způsobeno několika faktory (špatná compliance, nízká dávka, krátký čas léčby nebo se o mimojícnový reflux vůbec nejedná) a stojíme před rozhodnutím, zda léčbu prodloužit, zvýšit dávku léků, přidat do léčby prokinetikum, nebo zda vůbec v léčbě pokračovat (Zeleník 2011).

Součástí DTT by měla být vždy i změna dietních návyků a režimové opatření, tak jak se doporučují v léčbě refluxní nemoci jícnu (kapitola 2.6.1). Kombinace dietních a režimových opatření s DTT dává nejlepší možnost zhodnocení možné souvislosti mimojícnového refluxu a pacientových obtíží.

I přes nízkou senzitivitu a specifickou DTT a možné nežádoucí účinky, včetně rebound fenoménu po jejich vysazení, představuje DTT poměrně dobrý základní nástroj k ověření mimojícnového refluxu (DeVault 2006). Někteří autoři dokonce považují nejasná interpretační kritéria pH-metrie za tak velký problém, že DTT považují za zlatý standard v diagnostice mimojícnového refluxu (Vaezi 2006).

2.5.4 Ambulantní 24hodinová dvoukanálová pH-metrie

Ambulantní 24hodinová dvoukanálová pH-metrie (dále jen pH-metrie) představovala léta „zlatý standard“ v diagnostice mimojícnových refluxních epizod (Postma 2000, Postma 2002, Belafsky 2006). Je dobře tolerována a její senzitivita je kolem 80 % (Belafsky 2006) (Obr. 2.2, Obr. 2.3). Senzitivitu snižuje hlavně skutečnost, že typický průběh mimojícnového refluxu je intermitentní, a proto negativní nález při jednotlivém pH-metrickém vyšetření diagnózu patologického mimojícnového refluxu zcela nevylučuje. Při silném klinickém podezření je proto nutné počítat s tím, že se i přes negativní pH-metrické vyšetření může jednat o mimojícnový reflux. V posledních letech tuto metodu postupně nahrazuje kombinace měření jícnového pH s měřením jícnové impedance.

Obr. 2.2 Pacientka se zavedenou pH-metrickou sondou. Katétr je zaveden přes levý nosní průduch a je fixován k nosu náplastí.

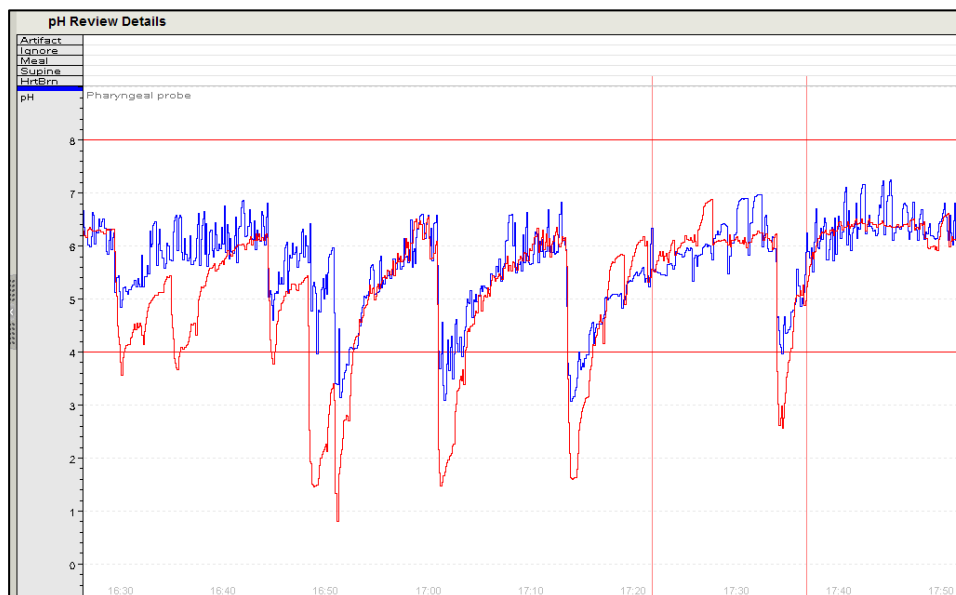


Metodika provádění pH-metrického vyšetření k průkazu mimojícnového refluxu se v průběhu několika let po zavedení metody standardizovala. Od pH-metrie prováděné gastroenterology se podstatně liší (McMurray 2001, Postma 2002, Richardson 2004, Jecker 2008, Reichel 2008). Vyšetření s jedním senzorem umístěným 5 cm nad úroveň

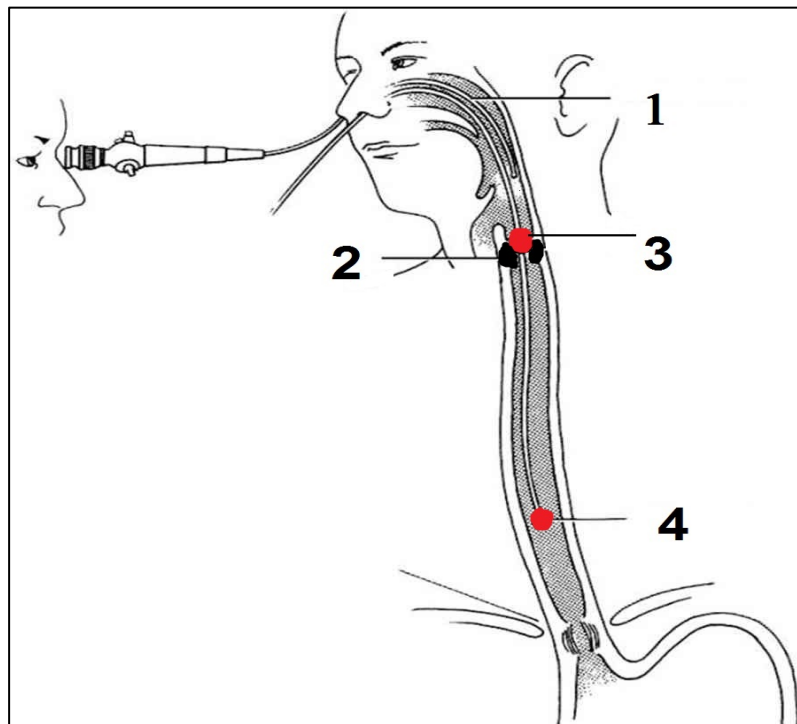
dolního jícnového svěrače, které standardně provádí většina gastroenterologických pracovišť, je vhodné pouze k průkazu refluxní nemoci jícnu a v diagnostice mimojícnového refluxu je nedostatečné. Důvodem je, že abnormální pH-metrický nálezn ze senzoru umístěného 5 cm nad úrovní dolního jícnového svěrače neznamena, že pacient musí mít mimojícnové refluxní epizody, a opačně, normální pH-metrický nálezn v této oblasti nevylučuje možnost mimojícnového refluxu (Postma 2002).

Pro průkaz mimojícnového refluxu je důležité prokázat refluxní epizody dostávající se až nad úroveň horního jícnového svěrače. Proximální senzor dvoukanálové sondy je proto nutné umístit nad úroveň horního jícnového svěrače, a to buď po předchozím manometrickém ověření vzdálenosti horního jícnového svěrače od vestibula nosního, nebo pod přímou kontrolou flexibilním endoskopem - Smitova technika (Smit 1998) (Obr. 2.4).

Obr. 2.3 Část záznamu 24hodinové dvoukanálové pH-metrie. Jsou přítomné 4 mimojícnové refluxní epizody. (modrá čára – záznam z proximálního (horního) senzoru, červená čára – záznam z distálního (dolního) senzoru).



Obr. 2.4 Schéma zavedení pH-metrické sondy Smitovou technikou. Proximální senzor je umístěn nad úroveň horního jícnového svěrače pod kontrolou transnazálním flexibilním endoskopem (Smit 1998).



Diagnostický význam pH-metrie byl prokázán v meta-analýze 790 pH-metrických vyšetření ze 16 studií. Meta-analýza potvrdila signifikantně vyšší počet mimojícnových refluxních epizod a signifikantně delší frakční čas u pacientů s mimojícnovým refluxem v porovnání s kontrolní skupinou (Merati 2005). Ph-metrie má 80% senzitivitu (Belafsky 2006). Senzitivitu snižuje hlavně skutečnost, že mimojícnové refluxní epizody se vyskytují intermitentně, a proto negativní nález při jednotlivém pH-metrickém vyšetření diagnózu patologického mimojícnového refluxu nevyklučuje.

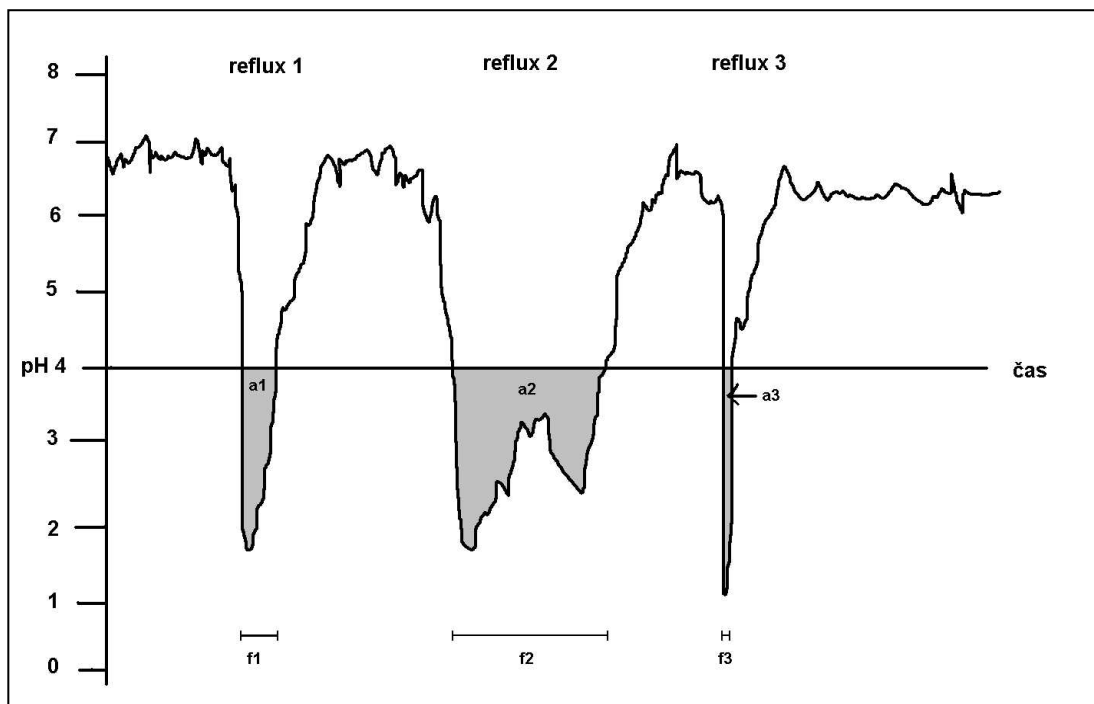
Existují tři základní parametry hodnocení pH-metrického vyšetření (Obr. 2.5):

1. *počet epizod* – je součet mimojícnových refluxních epizod v průběhu celého pH-metrického vyšetření. Nevýhodou posuzování závažnosti mimojícnového refluxu pomocí počtu epizod je, že délka jednotlivých epizod může značně kolísat. Kromě toho nepanuje shoda v tom, kolik mimojícnových refluxních epizod je již

patologických. Nejvíce autorů udává jako patologickou hodnotu více než 6 epizod (Richardson 2004);

2. *frakční čas* $pH < 4,0$ za 24 hodin – je procento z celkové doby měření, po kterou bylo $pH < 4,0$. Za patologický nález je považován frakční čas vyšší než 0,1 % (Richardson 2004);
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 nej přesnější parametr v hodnocení závažnosti mimojícnového refluxu (Reichel 2008). Výhodou RAI je, že kromě toho že bere v úvahu jak dlouho refluxní epizoda trvala, tak i jak výrazně kyselý reflux byl. Vyšetřením u zdravých dobrovolníků byla stanovena hranice patologického RAI4 na 6,3 a patologického RAI5 na 72,6 (Reichel 2008).

Obr. 2.5 Tři parametry k hodnocení mimojícnových refluxních epizod. Na obrázku jsou schématicky znázorněny 3 refluxní epizody (reflux 1, reflux 2, reflux 3). Jejich celkový frakční čas vznikne podílem součtu doby trvání všech refluxů ($f1 + f2 + f3$) a celkové doby trvání pH-metrického záznamu. Reflux area index vznikne součtem ploch pod $pH 4,0$ ($a1 + a2 + a3$) jednotlivých refluxních epizod.



- *Nejednotnost v interpretaci pH-metrického záznamu*

Největším problémem je nejednotnost v hodnocení a interpretaci pH-metrického záznamu. Na jedné straně stojí autoři, kteří považují každou mimojícnovou refluxní epizodu za patologickou (Koufman 2002, Lewin 2003), zatímco jiní poukazují na přítomnost občasných mimojícnových refluxních epizod i u zcela asymptomatických jedinců. Jako patologický mimojícnový reflux pak hodnotí až několik refluxních epizod, nejčastěji 3–6 za 24 hodin (Smit 1998, Vincent 2000). Obecně lze říct, že čím „přísnější“ kritérium pro diagnózu patologického mimojícnového refluxu si stanovíme (vyšší počet refluxů, delší frakční čas, vyšší RAI), tím vyšší procento pacientů s diagnostikovaným mimojícnovým refluxem bude mít z antirefluxní léčby efekt.

- *Hranice pH pro patologickou mimojícnovou refluxní epizodu*

Další diskuze se vedou o nejvhodnější hranici pro patologické pH pro mimojícnovou refluxní epizodu. Jako refluxní epizoda při pH-metrickém vyšetření pacientů s refluxní nemocí 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 mimojícnových refluxních epizod (a taky pepsinu) na sliznici dýchacích cest zastává stále více autorů názor, že hranice pH 4,0 stanovená gastroenterology pro refluxní epizody v jícnu není pro diagnostiku patologického mimojícnového refluxu vhodná (Sato 2009, Reichel 2008, Jecker 2008, Zeleník 2010). Použití hranice pH 4,0 totiž neodhalí slabě kyselá refluxní epizody. Jako vhodná hranice pro mimojícnovou refluxní 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 stanovil 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 2008, Jecker 2008). Sato prováděl pH-metrické vyšetření u pacientů se suspektním mimojícnovým refluxem pomocí čtyřkanálové pH-metrie a potvrdil, že pokles pH pod 5,0 je v diagnostice mimojícnového refluxu vhodnější v porovnání s hranicí pH 4,0 (Sato 2009). Také normativní data (tzv. RYAN skóre) pro zařízení k měření orofaryngeálního pH (Restech systém), jsou vypočtena z poklesu pH pod 5,0 v poloze vleže a dokonce z poklesu pH pod 5,5 ve vzpřímené poloze (Ayazi 2009).

Lze předpokládat, že v nejbližších letech dojde ke konsenzu ohledně hranice pro mimojíciovou refluxní epizodu, a bude stanovena na hladině 5,0 popřípadě 5,5.

- *Kombinace pH-metrie s anamnézou a nálezy v hrtanu*

Podle Postmy nelze při pH-metrii zcela jasnou hranici pro „to, co je již patologické“ určit a k hodnocení výsledků pH-metrie je nutno přistupovat individuálně. Podle něj je každá jednotlivá mimojíciová refluxní 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). Postma proto zastává názor, že výsledek pH-metrie je nutné interpretovat spolu s klinickými obtížemi a lokálním nálezem pacienta (Postma 2002). Tak například u pacientů se subglotickou stenózou, otokem hrtanu, leukoplakií nebo opakujícími se granulomy považuje i jednotlivou mimojíciovou refluxní epizodu za patologickou. A naopak, třeba několik mimojíciových reflexních epizod u zcela asymptomatických jedinců s normálním laryngoskopickým nálezem považuje za fyziologický stav (Postma 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 2002). Vzhledem k limitům, jak RFS, tak pH-metrie považuje Belafsky tyto dvě vyšetření za komplementární a jako zlatý standard v diagnostice mimojíciového refluxu doporučuje právě kombinaci těchto dvou vyšetření (Belafsky 2006).

- *Přínos pH-metrie u nejasných předchozích výsledků*

I přes výše uvedená omezení a interpretační nejednotnost je pH-metrie dobrým nástrojem na zpřesnění diagnostiky mimojíciového refluxu. Je zvláště přínosná u pacientů, a není jich málo, u kterých se závěry ostatních vyšetření rozcházejí (Zeleník 2011). Pokud je například u pacienta se suspektním mimojíciovým refluxem negativní DTT a ani pH-metrie patologický mimojíciový reflux neprokáže, je pravděpodobnost, že obtíže jsou způsobeny mimojíciovým refluxem velmi malá a je nutné zvážit jiné příčiny problémů. Pokud se však ve

stejném případě prokáže při pH-metrii patologický mimojícnový reflux, je pravděpodobné že obtíže jsou skutečně mimojícnovým refluxem způsobeny. Příčinou špatné odpovědi na léčbu inhibitory protonové pumpy je nedostatečná compliance, nedostatečná dávka nebo je hlavním faktorem zodpovědným za poškození sliznic pepsin. Také u stavů, kdy je u pacientů se suspektním mimojícnovým refluxem pozitivní DDT, je pH-metrie přínosná. V případě, že je i pH-metrie pozitivní, je mimojícnový reflux jako příčina obtíží pacienta téměř jistý. Pokud je však pH-metrie negativní, je nutné u případů, kde po čase došlo k recidivě obtíží, uvažovat o jiné příčině (tab. 2.5) (Zeleník 2011).

Tab. 2.5 Zpřesnění diagnostiky mimojícnového refluxu pomocí pH-metrie. Modelové situace ukazují, jak lze pomocí kombinace diagnosticko-terapeutického testu (DDT) a pH-metrie určit, jestli se o mimojícnový reflux jedná či nikoliv.

Výsledek DTT	Výsledek pH-metrie	Co můžeme vyvodit z kombinace výsledků DTT a pH-metrie
negativní	negativní	- skoro jistě se o mimojícnový reflux 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 mimojícnový reflux

2.5.5 Vícekanálové monitorování jícnové impedance

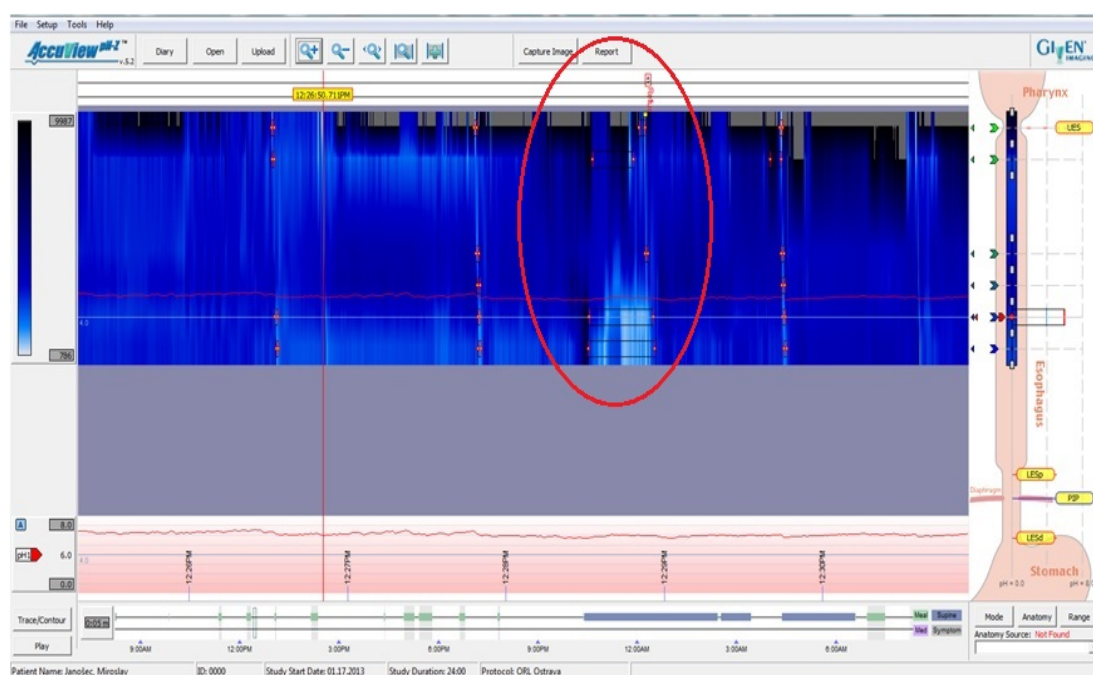
Kombinace 24hodinového vícekanálového monitorování jícnové impedance a pH-metrie (zkr. jícnová impedance) je vyšetřovací metoda, která umožňuje kromě měření

pH refluxních epizod určit charakter refluxátu (voda, vzduch) a výšku propagace refluxátu v jícnu (Obr. 2.6). Tím výrazně zlepšuje diagnostiku refluxů a jícnová impedance se postupně stává novým „zlatým standardem“ v diagnostice jak refluxní nemoci jícnu, tak mimojícnového refluxu (Chonchillo 2008, Dolina 2009, Hoppo 2012, Cumpston 2016).

V současné době je využívána zejména k vyloučení nebo potvrzení slabě kyselého a zásaditého refluxu u pacientů s přetrvávajícími příznaky refluxní nemoci jícnu nebo mimojícnového refluxu i přes adekvátní léčbu inhibitory protonové pumpy.

Limitaci této metody v diagnostice mimojícnového refluxu je zatím malé množství normativních dat, a proto by se výsledky jícnové impedance interpretovat velmi opatrně (Kavitt 2013).

Obr. 2.6 Záznam měření jícnové impedance. Červenou elipsou je vyznačená oblast slabě kyselého mimojícnového refluxní epizody.



2.5.6 Měření pH v orofaryngu – Restech® systém

Restech® systém je zařízení k 24hodinovému měření pH v oblasti hltanu. Senzor umístěný těsně pod úroveň měkkého patra detekuje pH tekutin, ale i aerosolu a ke správné činnosti, na rozdíl od senzorů jícnové pH-metrie, nepotřebuje neustálý kontakt

s tekutinou či tkání (Weiner 2009, Ayazi 2009). Konec katétru má tvar kapky, která je orientována směrem dolů. Jelikož senzor katétru je umístěný na dně kapky (směrem distálně), zabraňuje to hromadění zbytku jídla či hlenu na senzoru, což by mohlo způsobit chyby v měření. Toto vyšetření toleruje více pacientů, je dobře snášeno i dětskými pacienty (Ayazi 2009, Savarino 2013).

Měření orofaryngeálního pH je vysoce senzitivní, na druhé straně však význam tohoto vyšetření pro selekci pacientů, kteří budou odpovídat na léčbu IPP nebyl jasně prokázán. Zatím byly provedené jednodušší studie a jejich výsledky se liší (Vallati 2013, Yadlapati 2016). Limitací metody je taky nejednotnost v indikacích a hodnocení výsledků (Patel 2016).

2.5.7. Detekce pepsinu

Stanovení pepsinu z tekutin a tkání „mimojícnové oblasti“ má jednu velkou výhodu proti pH-metrii. Dává nám přesnější informaci o závažnosti mimojícnového refluxu z dlouhodobého hlediska. Je to proto, že pepsin se v sekretu či tkáni hromadí dlouhodobě při opakovaných refluxních epizodách, kdežto při pH-metrickém vyšetření je mimojícnová refluxní epizoda zachycena pouze tehdy, pokud proběhne v čase vyšetření. Pepsin je navíc obsažen i v nekyselých refluxech, tedy i takových, které jsou pH-metrií nedetekovatelné.

Pepsin lze detekovat pomocí imunohistochemického vyšetření v sekretech (sliny, sputum, tekutina bronchoalveolární laváže, tracheální aspirát, středoušní tekutina a jiné) i tkáních, např. biopsických vzorcích z hrtanu (Sereg-Bahar 2014, Syridoulis 2015, Strugala 2016, Formánek 2017). Při vyšetření pepsinu v slinách se jako nejvhodnější jeví odběr slin hned po probuzení (Na 2016).

Pepsin v sekretech je možné detekovat taky pomocí Peptestu. Vyšetřením je možné detekovat již 16 ng pepsinu v 1 ml a trvá asi 20–30 minut. Autoři udávají 88% senzitivitu a 87% specificitu vyšetření, lze jej využít v detekci pepsinu zejména ve slinách, sputu a středoušní tekutině (Strugala 2009, Yuksel 2012, Formánek 2015, Strugala 2016) (Obr. 2.7).

Systematický přehled provedený v roce 2017, který zahrnoval 12 studií, prokázal význam detekce pepsinu u pacientů se suspektním mimojícnovým refluxem. Autoři však upozorňují na nutnost upřesnit optimální načasování odběru, místo odběru, typ diagnostiky a hranici pro patologický reflux (Calvo-Henríquez 2017).

Obr. 2.7 Peptest – dva zobrazené proužky znamenají pozitivní výsledek, jeden zobrazený proužek znamená negativní výsledek, žádný proužek znamená neplatné vyšetření.



2.5.8 Ezofagogastrosfibroskopie

Ezofagogastrosfibroskopie diagnostikuje postižení jícnu a žaludku. Pro diagnostiku mimojícnového reflux není vhodná a není ji proto nutné při podezření na mimojícnový reflux standardně provádět (Madanick 2014). Refluxní ezofagitida bývá prokázána jen u méně než 1/3 pacientů s mimojícnovým refluxem a většinou se jedná o pacienty, u kterých se vyskytuje refluxní nemoc jícnu a mimojícnový reflux současně (Wiener 1989, Madanick 2014). V praxi se nejčastěji jedná o pacienty s příznaky mimojícnového refluxu a zároveň s pálením žáhy. Indikace k ezofagogastrosfibroskopii u těchto pacientů se řídí doporučeními České gastroenterologické společnosti pro refluxní nemoc jícnu (Lukáš 2009). Zcela jistě by měla být ezofagogastrosfibroskopie provedena u pacientů s varovnými příznaky refluxní nemoci jícnu (dysfagie, odynofagie, hubnutí, anémie, hemateméza, meléna), u pacientů nereagujících dostatečně na léčbu, u obézních pacientů (často mají hiátovou hernii), u pacientů déle než 2 roky na medikaci inhibitory protonové pumpy nebo u nejasných stavů (Lukáš 2009).

2.6 Léčba mimojícnového refluxu

Léčba mimojícnového refluxu by měla být včasná, „agresivní“ a dostatečně dlouhá. Při stanovení správné diagnózy, nasazení adekvátní léčby v dostatečné dávce a dobré compliance lze mimojícnové projevy refluxní nemoci úspěšně léčit kombinací diety, úpravy životosprávy a léků až u 80 % pacientů (Postma 2002, Sataloff 2006, Vaezi, 2006, Karkos 2007, Hartman 2008). Chirurgická léčba bývá indikovaná jenom velmi opatrně u pacientů s refrakterními symptomy a mimojícnovým refluxem prokázaným jícnovou impedancí.

Protože příznaky a klinické nálezy mimojícnového refluxu jsou nespecifické, je nutné u všech pacientů, u kterých máme podezření na mimojícnový reflux a léčíme je, myslet i na možnost dalších nemocí, které mohou mít stejné projevy. Dlouhodobá empirická léčba mimojícnového refluxu při jiných nepoznaných nemocech by jinak mohla vést ke zpožděnému stanovení správné diagnózy a léčbě. Například u dysfonie je nutné vyloučit zejména nádor a funkční poruchy a u dysfagie nádor, divertikl, stenózu nebo poruchu motility.

2.6.1 Režimová opatření a dietní omezení

Režimová opatření a dietní omezení (tab. 2.6) představují podstatnou součást léčby mimojícnového refluxu a jejich důležitost je potřebné s pacientem podrobně probrat. Jsou stejná jako u refluxní nemoci jícnu. Jejich pozitivní efekt v léčbě mimojícnového refluxu byl potvrzen v mnoha studiích. Například ve studii Stewarda bylo prokázáno, že dodržování režimových opatření a dietních omezení po dobu dvou měsíců signifikantně snížilo známky refluxní laryngitidy (Steward 2004).

Některé potraviny zhoršují nebo vyvolávají refluxní potíže tím, že snižují tonus dolního jícnového svěrače, zhoršují evakuaci žaludku, zvyšují žaludeční sekreci nebo přímo dráždí sliznici jícnu. Tyto potraviny se mohou u jednotlivých pacientů lišit a proto by měl každý pacient „vysledovat“, které potraviny jeho problémy zhoršují a tyto ze svého jídelníčku vyloučit.

Obecně je vhodné se vyvarovat jídel tučných, sladkých a kynutých, zvláště jejich kombinace (čokoláda, buchty, koblihy, čerstvé pečivo, knedlíky). Také je nutné omezit nebo vyřadit citrusové plody, syrový česnek, syrovou cibuli, pepermint, koření, mák, vývarové polévky. Často vznikají potíže po syrové paprice, jablku, rajčatech, jogurtu a kořeněných jídlech. Z nápojů je nutné vynechat, nebo alespoň omezit kávu

(i bez kofeinu), alkohol, kolu, některé čaje (mátový, ovocný), sycené nápoje, citrusový a rajčatový džus.

Vaezi doporučuje u pacientů s mimojícnovým refluxem snížit příjem potravin s pH nižším než 4,6 (Vaezi 2009). Taky Koufmanová doporučuje dietu s vynecháním jídel a nápojů s nízkým pH, jako například Coca-Cola, džusy, citrusové plody, kečup, hořčice a další (Koufman 2010, Koufman 2011). Stejně tak některé léky mohou zhoršovat refluxní obtíže a je nutné jejich užívání přehodnotit, a pokud je to možné, tyto léky vysadit nebo změnit (tab. 2.7).

Tab. 2.6 Režimová opatření a dietní omezení doporučována u pacientů s refluxní nemocí jícnu a mimojícnovým refluxem.

Režimová opatření	Základní dietní omezení
snížení nadváhy	alkohol
nekouřit	kofein
nejíst před spaním	čokoláda
jíst častěji a menší porce	tuky
zvýšit polohu horní poloviny těla v noci	kyselé jídla (citrusy, džusy, rajčata, zelí)
nenosit těsné oblečení	pikantní jídla
vyhýbat se zvedání břemen	červené víno
zredukovat stres	sycené nápoje

Tabulka 2.7 Léky, které zhoršují gastrezofageální a mimojícnový reflux.

aspirin a další nesteroidní antirevmatika, anestetika, anticholinergika, beta blokátory, benzodiazepiny, blokátory kalciového kanálu, dopamin, fentolamin, isoprenalin, meperidin, nitráty, opiáty, progesteron, prostaglandiny, teofylin, blokátory alfa adrenergických receptorů, alendronát, sildenafil, amoxicillin/klavulanát, clindamycin, pseudoefedrin, guaifenezin

2.6.2 Medikamentózní léčba

V léčbě mimojícnového refluxu lze využít několik skupin léčiv.

2.6.2.1 Inhibitory protonové pumpy (IPP)

IPP představují zlatý standard v medikamentózní léčbě refluxní nemoci jícnu a mimojícnového refluxu. IPP blokují K^+-H^+ ATPázu, čímž snižují produkci H^+ iontů potřebných ke tvorbě kyseliny chlorovodíkové. V současné době je v klinické praxi využíváno celkem pět IPP. Léčiva první generace představují omeprazol, lansoprazol a pantoprazol; látky druhé generace jsou esomeprazol a rabeprazol, které mají rychlejší nástup účinku a trochu silnější a trvalejší antisekreční efekt. Výhodou pantoprazolu je jeho nižší interakční potenciál, nevýhodou mírně pomalejší nástup účinku.

- *Studie efektivity léčby mimojícnového refluxu IPP*

Zatímco o výborném efektu IPP v léčbě refluxní nemoci jícnu není pochyb, studie hodnotící jejich přínos v léčbě mimojícnových projevů se ve svých závěrech liší. Důvodem je, že příznaky mimojícnového refluxu jsou nespecifické, diagnostika mimojícnového refluxu je problematická, a tedy i kritéria pro diagnózu mimojícnového refluxu a léčbu pacienta IPP se různí.

Většina nekontrolovaných studií udává zlepšení příznaků mimojícnového refluxu zhruba u 70 % pacientů. Z randomizovaných placebem kontrolovaných studií byl signifikantní efekt v porovnání s placebem prokázán ve studiích, které diagnózu patologického mimojícnového refluxu stanovily na základě pH-metrie (Noordzij 2001, El-Serag 2001, Eherer 2003). Naopak, ve studiích, kde byla diagnóza mimojícnového refluxu a léčba IPP stanovena jenom na základě symptomů, nebyl efekt IPP vůči placebo prokázán (Stevard 2004, Havas 1999). Je proto pravděpodobné, že část pacientů v těchto studiích ve skutečnosti diagnózu mimojícnového refluxu neměla a efekt IPP byl snížený tímto faktem. Pokud tedy pacienta s podezřením na mimojícnový reflux léčíme empiricky a IPP „neúčinkují“, nemusí se jednat o problém „nefungujícího“ léku, ale o nesprávnou diagnózu.

U pacientů s refrakterními symptomy při užívání doporučené dávky IPP 2x denně s pozitivním nálezem při jícnové impedanci byla provedena studie hodnotící efekt užívání IPP ve vyšším než doporučeném dávkování. Pacienti medikovali nejčastěji 80 mg pantoprazolu nebo 60 mg lasoprazolu 2x denně. Autoři potvrdili signifikantní zmírnění laryngeálních známek mimojícnového refluxu při hodnocení RFS a zvýšené

dávkování IPP považují za jednu z možností u pacientů s refrakterními příznaky mimojícnového refluxu potvrzeného jícnovou impedancí (Portnoy 2014).

- *Faktory snižující efektivitu léčby IPP*

Faktory, které často snižují efekt IPP v mimojícnového refluxu, jsou nedostatečná dávka, krátká doba užívání, nebo nesprávné načasování užívání. Léčba mimojícnového refluxu musí být pravidelná, dostatečně dlouhá (3–6 měsíců) a v dostatečné dávce (2x denně), a to zejména v začátku léčby (Postma 2002). Zásadní je taky správné užívání IPP, a to 30–60 minut před jídlem. Několik autorů potvrdilo, že až 54 % pacientů užívá IPP nesprávně (Chheda 2008, Hungin 1999, Gunaratnamet 2006). Pokud pacient užívá IPP jenom 1x denně, je nejvýhodnější lék užít před jídlem s největším obsahem bílkovin (nejčastěji oběd nebo večeře).

Protože nízká compliance je nejčastějším důvodem, proč je léčba mimojícnového refluxu „neúčinná“, 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 mimojícnovým refluxem. Myslí si, že pokud jej nepálí žáha, tak nemůže mít reflux. A v tomto jsou často utvrzováni i jinými lékaři, kteří mají o mimojícnovém refluxu malé povědomí a směřují spolu navzájem mimojícnový reflux s refluxní nemocí jícnu. Vysvětlení rozdílů mezi mimojícnovým refluxem a refluxní nemocí jícnu je proto při předepisování IPP a poučení o jejich užívání zcela zásadní.

- *Možné nežádoucí účinky IPP*

Obecně jsou IPP bezpečná léčiva s minimálním výskytem nežádoucích účinků, a to i přes nutnost mnohaleté terapie u některých pacientů (Nehra 2018). Nejčastěji se mohou vyskytnout mírné a nezávažné nežádoucí účinky jako 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 2004) a vzniku enteritidy způsobené *Clostridium difficile* (Dial 2004). Dlouhodobé empirické užívání IPP bez provedení ezofagogastrofibroskopie může také oddálit diagnózu karcinomu jícnu nebo žaludku (Brajgle 2000).

- *Rebound fenomén po vysazení IPP*

Jeden z důležitých jevů při užívání IPP představuje tzv. „rebound fenomén“. Po vysazení IPP po dlouhodobém užívání může vzniknout hypersekrece kyseliny chlorovodíkové, která může trvat i několik týdnů (Fossmark 2005). Pokud tedy nasadíme na několik měsíců IPP zdravému jedinci, může u něj po vysazení IPP dojít k symptomům refluxní choroby jícnu, zejména pálení žáhy. Pokud IPP nasadíme pacientovi z důvodu zahlenění, pokašlávání či globus faryngeus, může se u něj po skončení užívání objevit pálení žáhy a další příznaky refluxní choroby jícnu, které před začátkem užívání IPP nebyly přítomné, a pacient a lékař budou přesvědčeni, že se skutečně jedná o refluxní chorobu jícnu a zároveň mimojícnový reflux. 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. Proto je nutné IPP vysazovat velmi pozvolně.

2.6.2.2 Alginát sodný

Alginát sodný reaguje s bikarbonátem sodným přítomným ve slinách, čímž dochází k vytvoření velice viskózního roztoku, který pokryje povrch hltanu, jícnu, žaludku a žaludečního obsahu. Pokud dojde k refluxní epizodě, tato ochranná vrstva chrání sliznici jícnu. Kromě toho alginát váže pepsin a žlučové kyseliny ze žaludečního sekretu, což zlepšuje jeho účinek u pacientů s mimojícnovým refluxem (Strugala et al., 2009). Pilotní studie prokázaly signifikantní snížení symptomů mimojícnového refluxu u pacientů léčených alginátem v porovnání s placebem (Mc Glashan 2009). Systematický přehled a meta-analýza z roku 2015 taky účinnost alginátu v porovnání s placebem potvrdila (Leiman 2017). Zároveň potvrdila menší efekt v porovnání s IPP a antagonisty H₂ receptorů. Naopak, zaslepená, placebem kontrolovaná studie z nedávné doby signifikantní efekt alginátu v léčbě mimojícnového refluxu v porovnání s placebem neprokázala (Tseng 2018).

V současné době je alginát na českém trhu ve formě suspenze a žvýkacích tablet. Alginát je doporučován jako lék první volby v léčbě refluxních problémů u těhotných (Quartarone 2013, Dagli 2017).

Alginát lze kromě monoterapie využít v kombinaci s IPP při jeho nedostatečném účinku. Část autorů doporučuje přidat pacientům, kteří nemají při léčbě IPP dostatečnou úlevu alginát před spaním. Jiní autoři doporučují (zejména u pacientů

s mírnějšími příznaky) opačný postup, tj. začít léčbu alginátem 3–4x denně a IPP přidat do kombinace při neúspěchu této léčby.

2.6.2.3 Antagonisté H₂ receptorů

Antagonisté H₂ receptorů (AH₂R) (ranitidin, famotidin) inhibují bazální stimulovanou sekreci HCl antagonizací histaminu na H₂ receptorech. Všechny preparáty jsou téměř stejně účinné. V porovnání s IPP je jejich účinek v léčbě refluxní nemoci jícnu i mimojícnového refluxu horší. V léčbě refluxní nemoci jícnu jsou účinné u 32–82 % pacientů, v léčbě mimojícnového refluxu je jejich účinek u méně než 40 % pacientů (Sataloff 2006). Proto by v monoterapii v léčbě mimojícnového refluxu neměly antagonisté H₂ receptorů být používány.

U některých pacientů léčených IPP přetrvává kyselá noční expozice (příčinou je porucha lumenální očisty jícnu) a u těchto pacientů je doporučováno přidat k IPP na noc AH₂R (Xue 2001, Portnoy 2014).

2.6.2.4 Prokinetika

Prokinetika (itoprid, metoklopramid, domperidon) zlepšují motilitu jícnu a někdy mohou zvýšit bazální tonus dolního jícnového svěrače a snížit výskyt jeho transienčních relaxací. Teoreticky by tak měli být nejlogičtější léčbou refluxní nemoci jícnu a mimojícnového refluxu, v praxi však účinek žádného z komerčně dostupných prokinetik není zásadní a výrazný. Obecně platí, že prokinetika v monoterapii jsou podobně účinná jako AH₂R, přičemž mají mírně vyšší riziko nežádoucích účinků. Protože jsou méně účinná než IPP, neměla by se v monoterapii používat. Důvodem je i fakt, že u metoklopramidu a domperidonu nebyl potvrzen efekt na hojení ezofagitidy. Dalším důvodem jsou častější nežádoucí účinky.

Systematický přehled zjistil jenom 4 randomizované kontrolované studie s vysokým rizikem biasu. Prokinetikum bylo ve studiích medikováno v kombinaci s IPP, výsledky v porovnání s léčbou IPP samostatně nebo IPP s placebem nebyly jednoznačné (Glicksman 2014).

2.6.2.5 Konzervativní léčba refrakterního mimojícnového refluxu

Pokud není úleva od symptomů po iniciační 3–6 měsíční léčbě mimojícnového refluxu kombinací diety, režimových opatření a IPP v dávce 2x denně dostatečná, existuje několik možností. Někteří autoři doporučují dávku IPP zvýšit (Portnoy 2014), zatímco

jiní doporučují do léčby přidat prokinetika (Postma 2002, Sataloff 2006), nebo alginát (Strugala 2009, McGlashan 2009, Sifrim 2012).

Další možností je provést vyšetření jícnové impedance při medikaci IPP (tzv. „on PPI examination“). Tento postup se využívá zejména u pacientů s refrakterní refluxní nemocí jícnu (Sifrim 2012). U pacientů s refrakterními mimojícnovými příznaky může odhalit výrazný slabě kyselý či zásaditý reflux a být tak vodítkem k indikaci chirurgické léčby.

2.6.3 Hlasová terapie

Mimojícnový reflux se podílí či spolupodílí na etiologii velké části hlasových poruch. Dodržování zásad hlasové hygieny s důrazem na nepřetěžování hlasu a efektivní hlasová terapie, může podstatně zlepšit výsledky léčby hrtanových obtíží způsobených mimojícnovým refluxem, jako jsou refluxní laryngitida, granulomy, některé další benigní leze hlasivek a hyperkinetická dysfonie.

Vashani uvádí signifikantně výraznější zlepšení v objektivních parametrech hlasové analýzy u skupiny pacientů s dysfonií způsobenou mimojícnovým refluxem, kteří byli léčeni kromě IPP též hlasovou terapií, oproti skupině, která dostávala pouze IPP (Vashani 2009). Obdobně Park popisuje významnější a rychlejší zlepšení v parametrech Reflux symptom index a Voice handicap index a percepčně hodnocené kvalitě hlasu u pacientů léčených hlasovou terapií a IPP než u skupiny léčené pouze medikací (Park 2012)

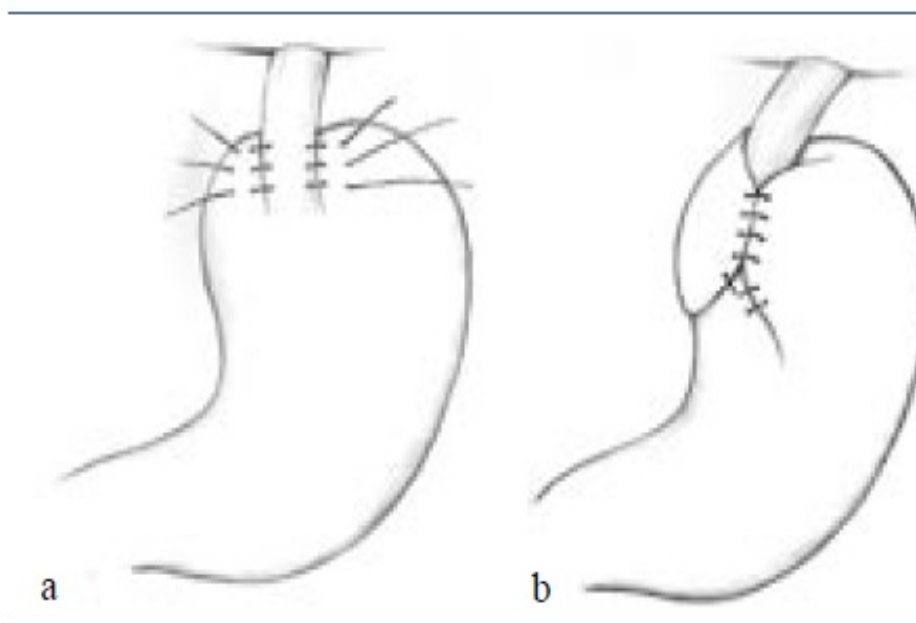
2.6.4 Fyzioterapie

Porucha funkce bránice je jedním z důležitých faktorů, který negativně ovlivňuje funkci dolního jícnového svěrače a tím zhoršuje refluxní nemoc jícnu a mimojícnový reflux. Proto je důležité u nemocných s refluxní nemocí jícnu a mimojícnovým refluxem na možnou poruchu bránice myslet a vyšetřit její dechovou i posturální funkci. Je-li zjištěna porucha těchto funkcí, je vhodné zařadit do léčby také léčbu rehabilitační (Eherer 2012).

2.6.5 Chirurgická léčba

Metodou volby chirurgické léčby refluxní nemoci jícnu i patologického mimojícnového refluxu je fundoplikace, nejčastěji prováděná laparoskopickou technikou podle Nissen-Rossetiho (obr. 2.8).

Obr. 2.8 Princip fundoplikace podle Nissen-Rossetiho: a) naložené stehy; b) dotažené stehy.



Výsledky chirurgické léčby mimojícnového refluxu jsou horší než výsledky chirurgické léčby refluxní nemoci jícnu. Proto je chirurgická léčba mimojícnového refluxu indikována až po selhání léčby konzervativní a i to jenom u velmi precízně selektovaných pacientů, u kterých proběhla podrobná diagnostika, včetně vyšetření jícnové impedance a manometrie jícnu (Carrol 2016, Sidwa 2017).

Operace se jeví jako přínosná zejména u těch pacientů, kteří mají i typické příznaky refluxní nemoci jícnu (pyróza, regurgitace) a nález významného refluxu při vyšetření jícnovou impedancí (Carrol 2016, Sidwa 2017). Ani současný výskyt pyrózy a refluxu však nemusí znamenat jistotu společné příčiny obtíží a mimojícnové symptomy mohou po operaci přetrvávat.

Variabilita výsledků chirurgické léčby mimojícnových symptomů vedla k definování potenciálních prediktorů úspěchu chirurgické léčby. Patří mezi ně:

- pozitivní odpověď na léčbu IPP (Floch 2000, Swoger 2006);
- pacienti, u kterých atypické symptomy navazují na typické refluxní příznaky, jako jsou pyróza a regurgitace (Ayazi 2010);

- pacienti s významně zvýšenou kyselou expozicí jícnu potvrzenou pH-metrií či impedancí (Koufman 2006, Weber 2014, Carrol 2016);
- pacienti s korelací mezi refluxem detekovaným pH-metricky a výskytem mimojícnových symptomů (Koufman 2006, Ayazi 2010);
- pacienti s normálním tonem dolního jícnového svěrače a normální motilitou jícnu dle manometrie (Ayazi 2010).

3 SOUHRN VLASTNÍCH VÝSLEDKŮ

Vlastní výzkum mimojícnového refluxu jsme zacílili na několik oblastí. Tou první je zlepšení diagnostiky. Podrobně jsme prozkoumali vztah mezi refluxní laryngitidou a refluxní ezofagitidou a zhodnotili význam základních diagnostických metod používaných při diagnostice mimojícnového refluxu. Zejména jsme se ale zaměřili na zpřesnění kritérii pro diagnostiku mimojícnového refluxu pomocí jícnové pH-metrie a impedance.

Mimoto jsme svou výzkumnou snahu zaměřili na oblasti, kde vztah mimojícnového refluxu a nemocí dané oblasti začal být studován až v posledních letech a není zatím zcela jasný. Jedná se zejména o vztah mimojícnového refluxu a globus faryngeus, chronického zánětu nosu a paranazálních dutin, chronické sekretorické otitidy a papilomatózy hrtanu.

Výsledkem našich výzkumných projektů je soubor publikací předkládaných v této části habilitační práce. V každé prezentované oblasti na úvod shrnujeme problematiku, následně po zdůvodnění proč byla studie provedena stručně sumarizujeme výsledky studie a na závěr rekapitulujeme v bodech podstatná zjištění.

3.1 Diagnostika mimojícnového refluxu

Diagnostika mimojícnového refluxu probíhá na různých úrovních. V průběhu vlastního výzkumu jsme si stanovili několik cílů:

- posoudit vztah mezi refluxní laryngitidou a refluxní ezofagitidou;
- porovnat základní diagnostické metody v diagnostice mimojícnového refluxu;
- stanovit nejpřesnější parametr hodnocení pH-metrického vyšetření;
- stanovit impedanční diagnostické kritéria pro patologický mimojícnový reflux.

3.1.1 Vztah mimojícnového refluxu a refluxní nemoci jícnu

Úvodní shrnutí problematiky

Nejčastějšími příznaky mimojícnového refluxu, které udávají pacienti v ORL ambulancích, jsou zahlenění, chrapot, pokašlávání a globus faryngeus. Pokud pacient tyto problémy udává a otorinolaryngolog vysloví podezření na refluxní etiologii obtíží,

nezřídka je dalším krokem dotaz na pálení žáhy (pyrózu) a eventuálně odeslání pacienta na gastroenterologii k provedení ezofagogastroskopie. Avšak pálení žáhy a přítomnost refluxní ezofagitidy nejsou u pacientů s mimojícnovým refluxem typické (Madanick 2014, Asaoka 2014, Johnston 2016). Lze to vysvětlit odlišnou patofyziologií, která byla objasněna zejména v posledních 10–15 letech. Mimojícnové problémy jako zahlenění, kašel, globus a další jsou většinou přítomné bez toho, aby pacienti měli pálení žáhy a refluxní ezofagitidu. Je to způsobené mnohem větší citlivostí sliznice dýchacích cest ke složkám refluxátu. Z tohoto důvodu i mnohem méně kyselé refluxní epizody, které ještě nezpůsobí pálení žáhy, poškozují sliznici dýchacích cest významným způsobem. Navíc se zjistilo, že pepsin, který je stálou součástí refluxátu a má na sliznici dýchacích cest velmi negativní účinek, je aktivní i při vyšším pH než 4,0 a část svoje aktivity si udržuje dokonce v zásaditém pH (kapitola 2.2 a kapitola 2.3).

Ještě před objevem výše zmíněných patofyziologických skutečností bylo ve studiích z 90. let 20. století zjištěno, že pálení žáhy je přítomné jenom u 10–15 % pacientů s mimojícnovými refluxními problémy (Ossakow 1988, Koufman 1991, Toolhil 1997) a refluxní ezofagitida byla přítomna u méně než 1/3 těchto pacientů (Wiener 1989). Podobné výsledky byly zjištěny i v pozdějších studiích, kdy refluxní ezofagitida byla zjištěna u 5–31% pacientů s mimojícnovými refluxními symptomy (Qua 2007, Reichel 2007, de Bortoli 2012). Proto většina autorů zabývajících se mimojícnovým refluxem nedoporučuje u pacientů s čistě mimojícnovými obtížemi standardně provádět ezofagogastroskopii (Sataloff 2006, Madanick 2014, Johnston 2016). Kromě malé diagnostické výtěžnosti poukazují na dyskomfort pacienta při vyšetření a rizika s prováděním ezofagogastroskopie spojená.

Menší část autorů upozorňuje, že pokud není u pacientů s mimojícnovými projevy provedena ezofagogastroskopie, může dojít k přehlídnutí závažné patologie jícnu, zejména pokud je pacient dlouhodobě léčen inhibitory protonové pumpy (Reavis 2004). Při bližší analýze výše uvedených studií porovnávajících vztah mezi příznaky a hrtanovými nálezy charakteristickými pro mimojícnový reflux a refluxní ezofagitidou jsme zjistili, že soubory pacientů jsou poměrně malé (několik desítek pacientů) a že hodnocení hrtanových nálezů bylo v té době mnohem méně přesné, než v současnosti umožňuje použití endoskopů s vysokým rozlišením.

Vlastní výsledky

- *Zeleník K., Kajzrlíková I.M., Vitek P., Urban O., Hanousek M., Komínek P. There is no correlation between signs of reflux laryngitis and reflux esophagitis. Acta Otorhinolaryngologica Italica 2017;37:401-405 IF 1,196 (Příloha 1)*

Otorinolaryngologové často stojí před rozhodnutím, jestli mají pacienta s čistě mimojícnovými příznaky refluxní nemoci odeslat k provedení ezofagogastroskopie. Nejčastěji se rozhodují na základě závažnosti slizničních změn zjištěných v hrtanu. Cílem studie bylo zjistit, existuje-li souvislost mezi refluxní laryngitidou (změny v hrtanu charakteristické pro mimojícnový reflux) a refluxní ezofagitidou. Tedy, zdali je u pacientů se zánětlivými změnami v hrtanu, které jsou typické pro mimojícnový reflux, signifikantně častěji přítomná refluxní ezofagitida. Pokud tomu tak je, měli by být odesláni k provedení ezofagogastrofibroskopie. Studii jsme se rozhodli provést společně s gastroenterology, našim záměrem bylo zařadit do studie desetinásobné množství pacientů v porovnání s předchozími studiemi a pro zobrazení hrtanu a jícnu použít endoskopy s vysokým rozlišením. Pacienty jsme rozdělili na základě závažnosti zánětlivých slizničních změn v hrtanu do 3 skupin, přičemž v 3. skupině byli pacienti u kterých byli v hrtanu sledovány závažné známky mimojícnového refluxu (Reflux finding score > 7).

Do studie bylo zařazeno 1224 pacientů, kteří byli indikováni k ezofagogastrofibroskopii pro příznaky gastroezofageální refluxní nemoci. Po úpravě souboru na základě vylučovacích kritérií bylo analyzováno 681 pacientů. Gastroenterologové hodnotili stupeň refluxní ezofagitidy a otorinolaryngologové hodnotili na základě fotografií hrtanu pořízených endoskopem s vysokým rozlišením přítomnost známek refluxní laryngitidy. Bylo potvrzeno, že mezi příznaky refluxní laryngitidy a refluxní ezofagitidou není korelace. Refluxní ezofagitida nebyla zjištěna signifikantně častěji ani v celkovém souboru pacientů s refluxní laryngitidou, ani v jednotlivých skupinách. Dokonce ani v skupině pacientů s nejzávažnějšími refluxními změnami v hrtanu (Reflux finding score > 7) nebyla refluxní ezofagitida signifikantně častější než v skupině bez známek refluxní laryngitidy.

Závěry

- na refluxní ezofagitidu nelze z nálezu refluxní laryngitidy usuzovat;
- mimojíciový reflux by neměl být zaměňován za refluxní nemoc jícnu a diagnostika zjednodušována na typické známky refluxní nemoci jícnu (pálení žáhy, ezofagitida), protože podstatná část pacientů s mimojíciovým refluxem pak není správně diagnostikována, a tedy ani správně léčená.

3.1.2 Porovnání základních diagnostických metod používaných v diagnostice mimojíciového refluxu

Základní diagnostika mimojíciového refluxu vychází z kombinace anamnézy, vyšetření hrtanu a diagnosticko-terapeutického testu. Cílem naší studie bylo na základě výsledku pH-metrie, která je přesnějším diagnostickým nástrojem (nelze ji však provádět u všech pacientů s podezřením na mimojíciový reflux), zjistit výtěžnost základních diagnostických metod. Jednotlivé diagnostické metody rozebíráme v podkapitolách, prezentované výsledky vychází z publikace:

- *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 Foniat. (Prague), 60, 2011, č. 2, s. 71 – 77. ISSN 1210-7867 (Příloha 2)*

2.6.2.5 Anamnéza, dotazník Reflux symptom index (RSI)

Úvodní shrnutí problematiky

Nejčastějšími obtížemi pacientů s mimojíciovým refluxem jsou zahlenění, chrapt, pokašlávání a globus faryngeus. Pokud pacient udává tyto problémy, měli bychom vždy na možnost mimojíciového refluxu myslet. Na druhé straně ale existují pacienti, u kterých se objevuje jenom jeden či dva z možných projevů patologického mimojíciového refluxu. Může to být například opakovaný záchvatovitý kašel, samostatný globus faryngeus, časté středoušní záněty, či časná recidiva nosní polypózy po endoskopické endonazální operaci. I u těchto a dalších jednotlivých symptomů může být mimojíciový reflux buď kofaktorem, nebo hlavním etiologickým faktorem pacientových obtíží, a je proto nutné na něj myslet.

Na druhé straně je potřeba si uvědomit, že všechny příznaky mimojícnového refluxu jsou více či méně nespecifické a mohou být způsobeny i mnoha dalšími příčinami (infekční zánět, alergický zánět, kouření a další).

S cílem standardizovat anamnestická data pacientů se suspektním patologickým mimojícnovým refluxem byl vytvořen dotazník Reflux symptom index (RSI) (kapitola 2.5.1). Podle autorů je u pacientů s $RSI > 13$ velká pravděpodobnost patologického mimojícnového refluxu (Belafsky 2002). K této hranici dospěli autoři pH-metrickým vyšetřením asymptomatických pacientů. Belafsky patří k autorům, kteří považují každou mimojícnovou refluxní epizodu za potencionálně škodlivou, a proto k výpočtu normálního RSI použil jenom pacienty bez jakékoliv mimojícnové refluxní epizody (Reulbach 2001, Belafsky 2002). Je pravděpodobné, že pokud by zvolil jako „normu“ jiné kritérium (například 3 mimojícnové refluxní epizody), výsledkem jeho studie by byla vyšší hodnota hranice pro fyziologické RSI.

Vlastní výsledky

Protože se přikláníme k názoru, že občasné mimojícnové refluxní epizody jsou fyziologické, stanovili jsme si v této studii přísnější pH-metrické kritérium pro diagnózu patologického mimojícnového, a to Reflux area index 4 (RAI4) $> 6,3$ (Reichel 2008). Průměrná hodnota RSI u pacientů bez pH-metricky prokázaného mimojícnového refluxu podle tohoto kritéria byla v naší studii 17,68 (95 % IS: 15,20–20,17) hranice RSI pro patologický mimojícnový reflux (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti) byla stanovena na $RSI > 20$. Na základě této studie lze tedy říct, že přítomnost patologického mimojícnového refluxu je u pacientů s $RSI > 20$ velmi pravděpodobná. Průměrná hodnota RSI u pacientů s patologickým mimojícnovým refluxem v naší studii byla 21,86 (95% IS: 19,32–24,32). Ani tato, dle Belafského poměrně vysoká hodnota RSI, se od hodnoty zjištěné u pacientů bez patologického mimojícnového refluxu signifikantně neodlišovala ($p = 0,0638$). Proto RSI nepokládáme za vhodný nástroj k selekci pacientů s patologickým mimojícnovým refluxem.

Další nevýhodou dotazníku RSI je, že vysoké skóre vykazují kuřáci, pacienti po radioterapii a neurotičtí pacienti (Oyer 2009). Belafsky se k tomuto nevyjadřuje, na základě našich zkušeností jej ale u těchto skupin pacientů nedoporučujeme používat. Mimoto je dotazník RSI zaměřený hlavně na problémy týkající se hrtanu a nejsou

v něm zahrnuty další příznaky a nemoci, které může mimojícnový reflux způsobovat jako například recidivující sinusitidy, otitidy, chrápání a další.

Závěry

- RSI není vhodným nástrojem k selekci pacientů s patologickým mimojícnovým refluxem;
- RSI nelze použít v akutním infektu, u kuřáku, po radioterapii či u neurotických pacientů;
- RSI nezahrnuje další možné oblasti negativního působení mimojícnového refluxu, jako například dutinu nosní a středouší.

3.1.2.2 Nepřímá laryngoskopie, Reflux finding score (RFS)

Úvodní shrnutí problematiky

Po odebrání anamnézy je dalším krokem v diagnostice mimojícnového refluxu komplexní ORL vyšetření se zaměřením na hypofarynx a hrtan. Protože klinické známky mimojícnového refluxu v hrtanu (podobně jako symptomy) jsou nespecifické, bylo pro zlepšení diagnostiky, možnost srovnávání nálezů a vyhodnocování účinku léčby vyvinuto Reflux finding score (RFS) (kapitola 2.5.2). Pokud je RFS > 7, je patologický mimojícnový reflux dle Belafského pravděpodobný (Belafsky 2001). RFS je vhodné hodnotit ze záznamu a nutno pamatovat na několik věcí:

- hodnocení přítomnosti erytému zadní komisury je nutné posuzovat vzhledem k celému hrtanu (Belafsky 2001);
- angulace laryngoskopu při vyšetření může vést k falešně pozitivnímu vyhodnocení přítomnosti pseudosulku nebo obliterace Morganského ventrikulu (Milstein 2005);
- 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 2010);
- hlasivky se mohou jevit při flexibilní endoskopii více edematozní než při vyšetření zvětšovací laryngoskopií (Milstein 2005).

Vlastní výsledky

Stejně jako u stanovení patologické hranice pro RSI jsme pro určení patologické hodnoty RFS použili přísnější pH-metrické kritérium – Reflux area index 4 (RAI4) >

6,3 (Reichel 2008). Potvrdili jsme stejnou hodnotu RFS pro patologický mimojíciový reflux jako Belafsky, a to $RFS > 7$. Průměrná hodnota RFS u pacientů bez prokázaného mimojíciového refluxu při pH-metrii byla 6,16 (95% IS: 5,50–6,84). Průměrná hodnota RFS u pacientů s patologickým mimojíciovým refluxem prokázaným při pH-metrii v naší studii byla 8,57 (95% IS: 7,20–9,94). Rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,0007$).

V naší studii jsme tedy význam hodnocení RFS u pacientů s podezřením na patologický mimojíciový reflux potvrdili a jeho používání v diagnostice mimojíciového refluxu v soulase s Belafskym a dalšími autory doporučujeme.

Je důležité si uvědomit, že pokud budeme hodnotit RFS, stejně tak jako odebrat anamnézu dotazníkem RSI u pacientů v akutním respiračním infektu, budou výsledky výrazně zkresleny. Důvodem je, že v akutním respiračním infektu 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 difuzní otok a zarudnutí hrtanu) a u pacientů s funkčními hlasovými poruchami či zvýšenou hlasovou námahou (tvorba uzlíků, polypů). U těchto pacientů je téměř vždy $RFS > 7$ a přitom mimojíciový reflux nemusí být příčinou obtíží.

Jedním z dalších cílů studie bylo zjistit korelaci mezi RSI a RFS. K výpočtu korelace byl použitý Spearmanův pořadový korelační koeficient hodnocený na hladině významnosti 5 %. Mezi RSI a RFS byla zjištěna jen velmi slabá pozitivní asociace (Spearmanův korelační koeficient = 0,255, $p = 0,0218$).

Závěry

- RFS je vhodným nástrojem k diagnostice patologického mimojíciového refluxu;
- nejpřesnější je hodnocení RFS ze záznamu;
- není korelace mezi RSI a RFS.

3.1.2.3 Diagnosticko-terapeutický test (DTT)

Úvodní shrnutí problematiky

Nejpřesněji lze přítomnost a zároveň závažnost mimojíciového refluxu určit pomocí pH-metrie či jícnové impedance. Na většině pracovišť ale nejsou tato vyšetření standardně dostupná, a proto pokud je po odebrání anamnézy a vyšetření hrtanu pomýšeno na mimojíciový reflux, následuje jako další krok diagnosticko-

terapeutický test (DTT) pomocí inhibitorů protonové pumpy (IPP). Provedení DTT, možná úskalí interpretace a rizika spojené s užíváním IPP jsou shrnuty v obecné části (kapitola 2.5.3 a kapitola 2.6.2.1).

Vlastní výsledky

DTT byl pacienty v naší studii 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. Ke zhodnocení DTT jsme rozdělili pacienty na dvě skupiny podle výsledku pH-metrie, kdy hranice pro patologický mimojícnový reflux byla Reflux area index 4 (RAI4) > 6,3.

Ve studii jsme prokázali, že pokud máme pozitivní DTT, tak je nejvíce pravděpodobné, že pacient by měl při pH-metrii prokázaný jasně patologický mimojícnový reflux nebo aspoň nějaké mimojícnové refluxní epizody. Nejméně pravděpodobné je, že by neměl žádnou mimojícnovou refluxní epizodu. A platí to i opačně, při negativním DTT nejčastěji žádné mimojícnové refluxní epizody nezjišťujeme. Při této interpretaci je ale nutné pamatovat na to, že dle výsledků naší studie 22 % pacientů s pozitivním DTT nebude mít při pH-metrii zaznamenanou žádnou mimojícnovou refluxní epizodu, a naopak 8 % pacientů s negativním DTT bude mít při pH-metrii jasný patologický mimojícnový reflux. V tomto případě je nespíše dávka IPP nedostatečná a je potřeba ji navýšit nebo přidat do léčby prokinetika či alginát.

Závěry

- DTT je dobrým nástrojem diagnostiky mimojícnového refluxu, při jeho interpretaci je však potřebné vždy myslet na riziko nízké kompliance a nízkou senzitivitu a specificitu.

3.1.3 Stanovení nejpřesnějšího parametru 24hodinové dvoukanálové pH-metrie

Úvodní shrnutí problematiky

Ambulantní 24hodinová dvoukanálová pH-metrie (dále pH-metrie) byla dlouho „zlatým standardem“ v diagnostice mimojícnového refluxu (Postma 2002, Belafsky 2006). V současnosti ji postupně nahrazuje 24 hodinové měření kombinace jícnové impedance a pH-metrie (dále jícnová impedance). Nevýhodou jícnové impedance

oproti pH-metrii je v současnosti malé množství normativních dat se stanovením hranice mezi fyziologickým a patologickým mimojícnovým refluxem. Proto je ještě stále na mnoha pracovištích prováděná pH-metrie. Umístění proximálního senzoru při pH-metrii (stejně u jícnové impedance) nad úroveň horního jícnového svěrače je při diagnostice mimojícnového refluxu nutností, protože horní jícnový svěrač představuje hlavní bariéru bránící refluxu do hypofaryngu a dýchacích cest.

Protože délka a závažnost jednotlivých mimojícnových refluxních epizod je velmi variabilní, začaly se s cílem získat z pH-metrického vyšetření co nejlepší obraz o závažnosti mimojícnového refluxu postupně používat kromě počtu refluxních epizod další dva parametry, které lze z pH-metrického záznamu zjistit: frakční čas a reflux area index (RAI) (kapitola 2.5.4). Právě RAI je v současnosti považován za nej přesnější parametr v hodnocení závažnosti mimojícnového refluxu, protože zahrnuje, jak dlouho refluxní epizoda trvala a zároveň jak výrazně kyselý reflux byl (Reichel 2008).

Při diagnostice mimojícnového refluxu pomocí pH-metrie by bylo ideální, pokud by pH-metrie přinesla nejenom informaci o závažnosti refluxu, ale i informaci u kterého pacienta přinese léčba mimojícnového refluxu pomocí inhibitorů protonové pumpy pozitivní efekt, t.j. u kterého pacienta se příznaky mimojícnového refluxu při léčbě pomocí inhibitorů protonové pumpy zmírní, nebo vymizí.

Vlastní výsledky

- *Zelenik K., Matousek P., Tedla M., Syrovatka J., Kominek P.: Extraesophageal Reflux: What Is the Best Parameter for pH-Monitoring Data Analysis from the Perspective of Patient Response to Proton Pump Inhibitors? Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:736486. doi: 10.1155/2013/736486 IF 1,502 (Příloha 3)*

Vhledem k různým metodám hodnocení pH-metrie v klinické praxi jsme provedli studii s cílem zjistit, který z parametrů hodnocení pH-metrie je nej přesnější v predikci pozitivní odpovědi na IPP. Do studie bylo zařazeno 90 pacientů s příznaky mimojícnového refluxu (chrapt, zahlenění, globus faryngeus, kašel) u kterých bylo indikováno provedení pH-metrie. Studii dokončilo a bylo hodnocených 81 pacientů. Ph-metrický nález byl analyzován pomocí tří hodnotících parametrů – počet epizod, frakční čas a Reflux area index na hladině pH 4,0 (RAI4). Odpověď na léčbu IPP byla hodnocena po 12 týdnech. Z výsledků studie vyplývá, že pokud použijeme při analýze

výsledků pH-metrie frakční čas nebo RAI4, můžeme v případě průkazu EER očekávat pozitivní odpověď na IPP signifikantně častěji než při hodnocení pH-metrie pomocí počtu mimojícnových refluxů.

Závěry

- Reflux area index je nepřesnějším parametrem při hodnocení pH-metrického nálezu;
- při pH-metrickém průkazu mimojícnového refluxu pomocí frakčního času nebo RAI4 lze očekávat signifikantně častěji pozitivní odpověď při léčbě IPP než při hodnocení pH-metrie pomocí počtu mimojícnových refluxních epizod.

3.1.4 Stanovení hodnoty patologického mimojícnového refluxu pro jícnovou impedanci

Úvodní shrnutí problematiky

Kombinace 24hodinového měření jícnové impedance a pH (jícnová impedance) je v porovnání se samotným monitorováním pH přesnější, protože umožňuje přesněji určit výšku propagace refluxátu (větší množství měřících senzorů), jeho charakter (tekutina, vzduch, či smíšené refluxní epizody) a kromě kyselých refluxních epizod umožňuje diagnostikovat i ty slabě kyselé, nebo zásadité.

Nevýhodou této metody je zatím malý počet studií poskytujících normativní data a i ta se ve svých výsledcích liší. Oelschlager zjistil měřením jícnové impedance u 10 asymptomatických jedinců průměrně 5 hypofaryngeálních refluxních epizod (Oelschlager 2006). Naproti tomu, Hoppo zjistil měřením jícnové impedance u 34 asymptomatických jedinců v průměru jenom jednu mimojícnovou refluxní epizodu, a proto uzavírá, že epizody refluxů nad úroveň horního jícnového svěrače jsou u asymptomatických jedinců vzácné (Hoppo 2012). Všichni pacienti s diagnostikovaným mimojícnovým refluxem na základě anamnézy, nálezů v hrtanu a pozitivní odpovědi na IPP, měli v této studii prokázaný vyšší počet mimojícnových refluxních epizod (Hoppo 2012). V další studii bylo u 12 zdravých dobrovolníků zachyceno impedancí 32 hypofaryngeálních refluxních epizod. Tento soubor byl ale výrazně nehomogenní, když u jednoho jedince bylo naměřeno 12 mimojícnových refluxních epizod, avšak medián počtu refluxních epizod celého souboru byl 0 (Zerbib 2013).

Vlastní výsledky

- *Formánek M., Jančatová D., Komínek P., Tomanová R., Zeleník K.: Comparison of Impedance and Pepsin Detection in the Laryngeal Mucosa to Determine Impedance Values that Indicate Pathological Laryngopharyngeal Reflux. Clin Transl Gastroenterol. 2017;8(10):e123. IF 4,621 (Příloha 4)*

S cílem co nejpřesněji stanovit patologickou hodnotu jícnové impedance pro mimojícnový reflux jsme provedli studii, při které byl mimojícnový reflux hodnocen na základě přítomnosti pepsinu ve sliznici hrtanu.

Do studie bylo zařazeno 30 pacientů indikovaných k mikrolaryngoskopii, u kterých byla přítomná patologie hrtanu s možnou souvislostí s mimojícnovým refluxem (zejména granulom hlasivky, papilomatóza hrtanu, polyp hrtanu). Den před operací bylo provedeno 24 hodinové měření jícnové impedance. Vzorek odebrané patologické tkáně z hrtanu byl imunohistochemicky vyšetřený na přítomnost pepsinu. Podle přítomnosti či nepřítomnosti pepsinu v odebrané tkáni byli pacienti rozděleni na 2 skupiny, mezi kterými byl porovnán výsledek jícnové impedance. V pepsin-negativní skupině bylo 18 pacientů s mediánem 2 mimojícnových refluxních epizod, zatímco v pepsin-pozitivní skupině bylo 12 pacientů s mediánem 14 mimojícnových refluxních epizod ($p < 0,001$). Jako hranice pro patologický mimojícnový reflux (s prokázanou přítomností pepsinu ve tkáni hrtanu) byla zjištěna hodnota 6 a více mimojícnových refluxních epizod.

Závěry

- za hranici pro patologický mimojícnový reflux při měření jícnové impedance lze považovat 6 a více mimojícnových refluxních epizod.

3.2 Mimojícnový reflux a globus faryngeus

Úvodní shrnutí problematiky

Globus pharyngeus (GP) je definovaný jako pocit cizího tělesa („knedlíku“) v krku bez dysfagie či odynofagie. Tento pocit je pacienty jasně definovaný, je dlouhotrvající, obtížně léčitelný a má nejvyšší prevalenci ve středním věku. Incidence GP mezi pacienty, kteří navštíví ORL ambulanci je 0,7–4,1%. GP může být přechodný, častěji

je ale trvalý, s kolísající intenzitou. U většiny pacientů nedochází po polknutí slin k jeho vymizení, zatímco při jídle nebo pití ano (Koufman 1991, Karkos 2008).

GP byl dlouho považován za psychogenní problém (globus hystericus), ale studie nepotvrdily rozdíly v duševním rozpoložení pacientů s GP a kontrolní skupinou. V současnosti je GP považován za multifaktoriálně podmíněný symptom, přičemž mimojícnový reflux je pokládán za jednu z jeho nejčastějších příčin. Smit pomocí dvoukanálové pH-metrie zaznamenal kyselý mimojícnový reflux u 30 % pacientů s GP a u 72 % pacientů, kteří udávali GP a chrapot současně (Smit 2000). Jiní autoři udávají incidenci mimojícnového refluxu u pacientů s GP v rozmezí 30–90 % (Jecker 2005, Karkos 2008). U pacientů s přetrvávajícími symptomy, i přes vysokou dávku inhibitoru protonové pumpy, byl prokázán dokonce u 64,7 % (Anandasabapathy 2006). U pacientů s mimojícnovým refluxem jsou kromě GP často přítomné i další příznaky z postižení horního aerodigestivního traktu refluxátem, jako jsou refluxní laryngitida, granulomy hlasivek, chrapot a časté pokašlávání. Mimojícnový reflux však může být příčinou GP i tehdy, když nejsou další známky mimojícnového refluxu přítomné, bývá to však méně často.

Dalšími možnými příčinami GP kromě mimojícnového refluxu jsou zejména hypertonický horní jícnový svěrač, heterotopická žaludeční sliznice v krčním jícnu, velká struma, rinosinusitida a osteofyty krční páteře. Příčinou může být i stres, při kterém dochází k zvýšenému napětí krčních svalů. GP bývá také součástí úzkostní a depresivní poruchy nebo může být výsledkem psychosomatizace. Cílem diagnostiky u pacientů s GP by mělo být určení příčiny obtíží.

Vlastní výsledky

- 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: 2160 – 2164. ISSN 1531-4995 IF 2,096 (Příloha 5);*
- Schindler A., Mozzanica F., Alfonsi E., Ginocchio D., Rieder E., Lenglinger J., Schoppmann S.F., Scharitzer M., Pokieser P., Kuribayashi S., Kawamura O., Kusano M., Zelenik K.: *Upper esophageal sphincter dysfunction: diverticula-globus pharyngeus. Ann N Y Acad Sci. 2013, 1300: 250-60. doi: 10.1111/nyas.12251. IF IF 4,039 (Příloha 6);*

- *Zeleník, K., Komínek, P., Stárek, I., Machytka, E., Schwarz, P.: Diagnostika a léčba globus pharyngeus. Čes a Slov Gastroent a Hepatol, 2010, 64 (1), s. 27 – 33. ISSN-1213-323X (Příloha 7).*

Při hodnocení pH-metrického nálezu je tradičně za hranici refluxní epizody považován pokles pH pod 4,0. Tato hodnota byla zavedena gastroentology a je dodnes používána pro hodnocení refluxních epizod v oblasti dolního jícnu. Při postupu refluxátu v jícnu kraniálně se však stává refluxát méně kyselým (pH se stává vyšším), protože na něj působí různé složky lumenální očišty jako hlen, karboanhydráza a další. Proto většina refluxních epizod v horní části jícnu a mimo jícnu (v oblasti hypofaryngu, hrtanu či dalších části dýchacích cest) nemá $\text{pH} < 4,0$. I přesto jsou však tyto refluxní epizody škodlivé, důvodem je slabší ochranná schopnost sliznic mimo jícnu. Pokud tedy použijeme jako diagnostickou hranici pro mimojícnovou refluxní epizodu $\text{pH} < 4,0$, část pacientů s mimojícnovým refluxem nebude diagnostikována (kapitola 2.2).

Cílem naší studie bylo zjistit, jak se změní podíl pacientů s pH-metricky diagnostikovaným patologickým mimojícnovým refluxem ve skupině pacientů s GP, pokud změním způsob hodnocení v tom smyslu, že hranici pro mimojícnovou refluxní epizodu posuneme na $\text{pH} < 5,0$. Do studie bylo zařazeno 52 pacientů, studii ukončilo a statisticky bylo hodnoceno 46 pacientů. K hodnocení mimojícnových refluxních epizod byl použit reflux area index (RAI), přičemž při „standartním“ hodnocení na hladině $\text{pH} < 4,0$ byl za patologický považován záznam s $\text{RAI4} > 6,3$. Patologický mimojícnový reflux byl při „standartním“ hodnocení prokázán u 11 (23,9 %) pacientů. Při hodnocení s hranici patologického $\text{pH} < 5,0$ byl za patologický mimojícnový reflux považován záznam $\text{RAI5} > 72,6$ (Reichel 2008). Studie prokázala, že při změně hranice pro mimojícnovou refluxní epizodu z $\text{pH} < 4,0$ na $\text{pH} < 5,0$ byl patologický mimojícnový reflux prokázán u dalších 4 (8,7 %) pacientů. U těchto pacientů by při „standartním“ hodnocení nebyl patologický mimojícnový reflux prokázán a nebyli by správně léčeni. Posunutí hranice pro mimojícnovou refluxní epizody na $\text{pH} < 5,0$ je proto logickým krokem, který je v posledních letech podporován řadou autorů (Reichel 2008, Jecker 2008, Sato 2009).

Dalším cílem studie bylo porovnat výsledky diagnosticko-terapeutického u tří pH-metricky odlišných skupin pacientů s GP: skupiny s patologickým EER, skupiny s potenciálně škodlivým refluxem a skupiny, u které nebyla prokázána při pH-metrii žádná mimojícnová refluxní epizoda. Byla zjištěna signifikantně vyšší účinnost

diagnosticko-terapeutického testu ve skupině s pH-metricky prokázaným patologickým mimojíciovým refluxem v porovnání se skupinami s potenciálně škodlivým refluxem a skupinou bez mimojíciových refluxních epizod ($p = 0,003$).

Závěry

- mimojíciový reflux je příčinou GP asi u 1/3 pacientů s GP;
- při diagnostice mimojíciového refluxu pH-metrií je vhodné posunout hranici pro patologickou mimojíciovou refluxní epizodu na $\text{pH} < 5,0$;
- pH-metrie je vhodným nástrojem k selekci pacientů s GP, u kterých je příčinou mimojíciový reflux a také k selekci pacientů k léčbě inhibitory protonové pumpy;
- inhibitory protonové pumpy jsou v případě GP zapříčiněného mimojíciovým refluxem vhodným lékem.

3.3 Mimojíciový reflux a chronická sekreторická otitida

Úvodní shrnutí problematiky

Chronická sekreторická otitida (OMS) je velmi časté onemocnění dětského věku. V současnosti je známo několik rizikových faktorů, které vznik OMS přímo způsobují nebo vznik OMS podporují. Nejčastější rizikové faktory jsou recidivující infekce horních cest dýchacích, adenoidní vegetace a alergický zánět horních cest dýchacích. Avšak i přes jejich adekvátní léčbu zůstává OMS významným zdravotním a socioekonomickým problémem. V USA je myringotomie se zavedením ventilační trubičky nejčastější ambulantní operací v dětském věku. Ventilační trubičku má zavedenou průměrně každé 15. dítě ve věku do 3 let (Rosenfeld 2013). Proto je zejména v posledních dvou desetiletích snaha identifikovat další rizikové faktory a dosáhnout tak zlepšení konzervativní léčby OMS a snížení počtu operací.

Jako jeden z možných rizikových faktorů pro vznik OMS (a taky recidivujících středoušních zánětů) je diskutován mimojíciový reflux. Přesnější prozkoumání vzájemného vztahu mezi středoušními záněty a mimojíciovým refluxem bylo donedávna limitováno absencí vhodných diagnostických metod. Na začátku 21. století však došlo ke zdokonalení systémů měřících pH v oblasti hltanu, které jsou schopné detekovat i tzv. „aerosolový reflux“ a k vývoji metod detekujících pepsin v různých telních tkáních a tekutinách (kapitola 2.5.6 a kapitola 2.5.7). Tyto pokroky umožnily

provedení řady studií, kterých cílem je snaha vztah mezi OMS a mimojíciovým refluxem ozřejmit.

Jedna z prvních studií prokázala pepsin u 91 % vzorků středoušního sekretu odebraného dětem s OMS, z toho ve 29 % vzorků byl pepsin aktivní (Tasker 2002). Autoři zároveň naměřili až 1000x vyšší průměrnou koncentraci pepsinu ve středoušním sekretu, než je sérová hladina pepsinu. Protože není možné, aby se takové množství pepsinu dostalo do středouší průnikem ze středoušní sliznice, znamenalo toto zjištění potvrzení možnosti průniku pepsinu do středouší přes sluchovou trubici. Další studie prokázaly pepsin ve středoušním sekretu u 56 % (Crapko 2007), resp. 73 % (Lieu 2005) vzorků. Nejrozsáhlejší a nejlépe navrženou je studie O'Reillyho, kdy do studie autoři zahrnuli 509 pacientů podstupujících myringotomii pro recidivující akutní středoušní zánět a OMS, kontrolní skupinu tvořilo 64 dětí, u kterých byla prováděná kochleární implantace a středouší bylo bez výpotku. Incidence pepsinu ve středouší byla ve skupině s recidivujícími akutními středoušními záněty a chronickou sekretorickou otitidou v porovnání se skupinou podstupující kochleární implantaci signifikantně vyšší (20 % versus 1,5 % pozitivních vzorků). Autoři také zjistili, že pepsin se ve středouší vyskytuje častěji u dětí mladších než 1 rok a u dětí s purulentní otoreou (O'Reilly 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 2009).

Také práce zabývající se průkazem refluxu u pacientů s OMS pomocí pH-metrie prokázaly reflux v porovnání s kontrolní skupinou signifikantně častěji (Rozmanic 2002, Keles 2004, Velepíc 2004).

Vlastní výsledky

- *Formánek, M., Zeleník, K., Komínek, P., Matoušek, P.: Diagnosis of extraesophageal reflux in children with chronic otitis media with effusion using Peptest. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015, 79: 677-679 IF 1,125 (Příloha 8)*

Cílem studie bylo zjistit přítomnost pepsinu ve středoušní tekutině dětských pacientů s OMS pomocí Peptestu, kterého použití je jednodušší v porovnání s do té doby prováděnými diagnostickými metodami (ELISA, Western blot) a je možné jej využít v běžné klinické praxi. Do studie bylo zařazeno 44 pacientů ve věku 1–7 let u kterých

byl vyšetřen středoušní sekret z 59 uší. Přítomnost pepsinu byla zjištěna u 14/44 (31,8 %) dětí a 19/59 (32,2 %) uší. U 5 dětí s oboustrannou OMS byl pepsin přítomný v sekretu obou uší. V souboru nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v přítomnosti pepsinu u dětí s bronchiálním astmatem a bez něj ($p = 0,0662$). Studie prokázala přítomnost pepsinu ve středoušní tekutině u dětí s OMS v podobném procentu pacientů, jak bylo předtím prokázáno ve studiích jiných autorů pomocí jiných metod (Tasker 2002, O'Reilly 2008).

- *Formánek, M., Komínek, P., Matoušek, P., Tomanova, R., Urban, O., Zeleník, K.: Comparison of Three Methods Used in the Diagnosis of Extraesophageal Reflux in Children with Chronic Otitis Media with Effusion. Gastroenterology Research and Practice, vol. 2015, Article ID 547959, 5 pages, 2015. doi:10.1155/2015/547959 IF 1,742 (Příloha 9)*
- *Syrovátka, J., Komínek, P., Matoušek, P., Tomanová, R., Zeleník, K., Formánek, M.: Diagnostika extraezofageálního refluxu u dětí se sekretorickou otitidou. Otorinolaryng. a Foniát. (Prague), 63, 2014, č. 2, s. 68-74. (Příloha 10)*

V dalších studiích byl zjišťován diagnostický význam 3 metod, které lze využít v diagnostice mimojícnového refluxu u dětí s OMS. Do studie byly zařazeny děti s OMS, které měly zároveň adenoidní vegetace a byla u nich současně prováděna i endoskopická adenoidektomie. Diagnostika mimojícnového refluxu byla prováděna 24hodinovým měřením orofaryngeálního pH systémem Restech, detekci pepsinu ve středoušní tekutině pomocí Peptestu a imunohistochemickým průkazem pepsinu ve tkáni odstraněných adenoidních vegetací. Do studie bylo zařazeno 24 dětí, 3 děti neměly ve středoušní tekutinu a byly ze studie vyřazeny, hodnoceno bylo 21 dětí. Měřením orofaryngeálního pH systémem Restech byl mimojícnový reflux diagnostikován u 13/21 (61,9 %) dětí. Průměrné kompozitní RYAN skóre ve vertikální poloze bylo 106,05, v horizontální poloze 6,69. U 5 pacientů bylo RYAN skóre ve vertikální poloze dokonce vyšší než 200, co svědčí pro významný mimojícnový reflux. Oboustranná myringotomie se zavedením tlak vyrovnávající trubičky byla provedena u 12/21 (57,1 %) dětí, jednostranná u 9/21 (42,9 %) dětí. Pepsin byl pomocí Peptestu zjištěn u 5/21 (23,8 %) dětí, z toho u 3 dětí s oboustrannou OMS v obou uších a u 2 dětí s jednostrannou OMS. Zajímavým zjištěním bylo, že všech pět dětí s prokázaným pepsinem ve středoušní mělo RAYN skóre vyšší než 200. U dalších 8 dětí s mírnějším

mimojíciovým refluxem při 24-hodinovém monitoringu orofaryngeálního pH nebyl pepsin ve středouší potvrzen. Imunohistochemické vyšetření vzorků adenoidních vegetací neprokázalo ani v jednom případě přítomnost pepsinu, toto vyšetření není tedy k diagnostice mimojíciového refluxu u dětí s OMS vhodné.

Na základě výsledků této studie se nejpřesnější metodou k průkazu mimojíciového refluxu u dětí s OMS jeví měření pepsinu ve středoušní tekutině pomocí Peptestu. Toto vyšetření však vyžaduje invazivní odběr středoušní tekutiny v celkové anestézii. K diagnostice patologického mimojíciového refluxu lze ještě před event. zavedením tlak vyrovnávajících trubiček využít ambulantního 24hodinového měření orofaryngeálního pH (Restech), přičemž přítomnost pepsinu ve středouší lze s největší pravděpodobností očekávat při RYAN skóre nad 200.

Závěry

- k diagnostice mimojíciového refluxu u dětí s OMS lze využít Peptest;
- u 1/3 pacientů s OMS bývá ve středouší zjištěna přítomnost pepsinu, který je známkou mimojíciového refluxu s průnikem do středouší;
- při měření orofaryngeálního pH systémem Restech u dětí ve věku 1–7 let lze průnik mimojíciového refluxu do středouší očekávat s největší pravděpodobností při RYAN skóre nad 200.

3.4 Mimojíciový reflux a chronická rinosinusitida

Úvodní shrnutí problematiky

O mimojíciovém refluxu a refluxní nemoci jícnu je uvažováno jako o faktorech, které mohou přispívat ke vzniku nebo zhoršovat chronickou rinosinusitidu. Mechanismus, kterým se reflux podílí na vzniku a udržování chronické rinosinusitidy, je v současnosti vysvětlován třemi teoriemi:

- *Přímý kontakt refluxátu se sliznicí nosu a paranazálních dutin:* Po kontaktu refluxátu se sliznicí dutiny nosní a paranazálních dutin dochází k chemickému zánětu, otoku a poruše mukociliárního transportu. Kromě vzniku otoku a s tím spojenou poruchou ventilace se sliznice stává méně odolnou k dalším patogenetickým faktorům, jako jsou infekční zánět, znečištění ovzduší a další.

- *Reflexní zánětlivá reakce zprostředkovaná n. vagus: Tento reflexní mechanismus byl nejdříve popsán v dolních dýchacích cestách. Jeho existence v oblasti nosu a paranazálních dutin byla prokázána aplikací roztoku HCl do oblasti gastroezofageálního spojení s následným zvýšením hlenové sekrece v nose a paranazálních dutinách a snížením inspiračních průtokových rychlostí v horních cestách dýchacích (Wong 2010, Madanick 2014).*
- *Negativní působení Helicobacter pylori: Úloha Helicobacter pylori v patogenezi chronické rinosinuitidy není jasná. Problematická je zejména diagnostika Helicobacter pylori mimo oblast žaludku (Lukeš 2008). I přesto že některé práce jeho častější přítomnost u pacientů s chronickou rinosinuitidou prokazují (Morinaka 2003, Kocet 2004), není zatím za rizikový faktor chronické rinosinuitidy považován (Campbell 2017).*

Na možný podíl mimojícnového refluxu při vzniku chronické rinosinuitidy by mělo být pomýšeno zejména u pacientů s refrakterní chronickou rinosinuitidou a u pacientů, u kterých dojde po endoskopické endonazální operaci k časně recidivě nosní polypózy. DelGaudio zjistil pomocí 3-kanálové pH-metrie, že dospělí pacienti s časně recidivující chronickou rinosinuitidou mají signifikantně více nazofaryngeálních refluxů než ti, kteří jsou po chirurgické léčbě bez příznaků. Jako součást léčby pacientů s refrakterní chronickou rinosinuitidou proto doporučuje antirefluxní terapii (DelGaudio 2005). Stejný názor zastává i Pincus, který potvrdil u pacientů s refrakterní chronickou rinosinuitidou dobrý efekt inhibitorů protonové pumpy (Pincus 2006). Zajímavý je výsledek studie, která zprokázala u pacientů s chronickou rinosinuitidou signifikantně více gastroezofageálních refluxních epizod v porovnání s kontrolní skupinou, zatímco extraezofageální epizody se signifikantně nelišily. Zjištění studie dle autorů podporuje teorii o vagem zprostředkované reflexní zánětlivá reakci sliznice nosu a paranazálních dutin (Jecker 2006).

Mimoto Vaezi zjistil v zaslepené, placebem kontrolované studii signifikantně významnější zmírnění nosních symptomů u pacientů s chronickou rinosinuitidou léčených lansoprazolem v porovnání s pacienty, kteří dostali placebo (Vaezi 2010). Podle EPOSu (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) je vztah mezi mimojícnovým refluxem a chronickou rinosinuitidou na úrovni důkazu III. stupně. EPOS také shrnuje, že u pacientů s chronickou rinosinuitidou a zároveň mimojícnovým refluxem prokázaným pH-metrií dochází po antirefluxní léčbě

signifikantně častěji zmírnění klinických obtíží a doporučuje další výzkum v této oblasti (Fokkens 2007).

Vlastní výsledky

- *Zeleník, K., Formánek, M., Matoušek, P., Komínek P.: Chronic rhinosinusitis and extraesophageal reflux: Who is the candidate for antireflux treatment? Am J Rhinol Allergy. 2016 Mar;30(2):5-9. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4286. IF 1,955 (Příloha 11)*

Ze všech výše uvedených studií lze uzavřít, že pacienti s „recidivující“, „refrakterní“, či „perzistující“ chronickou rinosinusitidou jsou možnými kandidáty k antirefluxní léčbě. Tyto charakteristiky jsou však vágní, ve studiích není jasně definované, co je to „recidivující“, „refrakterní“, či „perzistující“.

Provedli jsme proto studií, kde jsme si stanovili jasně definované skupiny pacientů s chronickou rinosinusitidou a zjišťovali jsme přítomnost a závažnost mimojícenného refluxu v těchto skupinách. Do studie bylo zařazeno 107 pacientů s různě závažnou chronickou rinosinusitidou, analyzováno bylo 90 pacientů u kterých byla provedena diagnostika mimojícenného refluxu 24hodinovým měřením orofaryngeálního pH. Podle délky trvání léčby chronické rinosinusitidy byli pacienti rozděleni do 3 skupin: léčba méně než 10 let, léčba 11–20 let a léčba déle než 20 let. Ve skupinách léčených pro chronickou rinosinusitidu 11–20 let a více než 20 let byl zjištěn mimojícenný reflux signifikantně častěji v porovnání se skupinou léčených méně než 10 let ($p = 0,0054$). Další analýzu jsme provedli po rozdělení na 3 skupiny podle počtu endoskopických endonazálních operací v předchozích 5 letech: žádná operace, 1–2 operace, více než 2 operace. Mimojícenný reflux byl diagnostikován ve skupině pacientů, kteří podstoupili více než 2 endoskopické endonazální operace v posledních 5 letech signifikantně častěji ($p = 0,0001$).

Lze tedy uzavřít, že pacienti s chronickou rinosinusitidou, kteří se léčí déle než 10 let a v posledních 5 letech absolvovali více než 2 endoskopické endonazální operace jsou nejvhodnějšími kandidáty k antirefluxní léčbě.

- *Zeleník, K., Matoušek, P., Formánek, M, Urban, O., Komínek, P.: Patients with chronic rhinosinusitis and simultaneous bronchial asthma suffer from significant extraesophageal reflux. Int Forum Allergy Rhinol. 2015, 5:944–949. IF 2,350 (Příloha 12)*

V další studii zabývající se vztahem chronické rinosinuitidy a mimojícnového refluxu jsme si stanovili hypotézu, že pacienti s chronickou rinosinuitidou a současně bronchiálním astmatem mají mimojícnový reflux častěji v porovnání s pacienty s chronickou rinosinuitidou bez bronchiálního astmatu. Vedl nás k tomu fakt, že pacienti s bronchiálním astmatem mají taky často refluxní problémy a reflux je jeden z faktorů, který je odpovědný za obtížně kontrolovatelné bronchiální astma (Parson 2010). Pokud by tomu tak bylo, mohli by být pacienti s kombinací těchto dvou nemocí vhodnými kandidáty k antirefluxní terapii.

Provedli jsme analýzu 90 pacientů s chronickou rinosinuitidou, u kterých bylo provedeno 24hodinové monitorování orofaryngeálního pH systémem Restech. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin: skupina s chronickou rinosinuitidou bez nosní polypózy a bez bronchiálního astmatu, skupina s chronickou rinosinuitidou s nosní polypózou bez bronchiálního astmatu a skupina s chronickou rinosinuitidou s nosní polypózou a s bronchiálním astmatem.

Mimojícnový reflux byl prokázán signifikantně častěji ve skupině s nosní polypózou a bronchiálním astmatem v porovnání s dalšími dvěma skupinami (97 % vs. 57 % vs. 20 %) Kromě toho byla v této skupině zjištěna signifikantně vyšší přítomnost více než 2 funkčních endoskopických endonazálních operací provedených v posledních 5 letech.

Závěry

- pacienti s chronickou rinosinuitidou s nosní polypózou a současným bronchiálním astmatem mají velmi často patologický mimojícnový reflux;
- nejvhodnějšími kandidáty k antirefluxní léčbě jsou pacienti s anamnézou chronické rinosinuitidy trvající déle než 10 roků, kteří v posledních 5 letech absovovali více než 2 funkční endoskopické endonazální operace.

3.5 Mimojícenový reflux a recidivující respirační papilomatóza

Úvodní shrnutí problematiky

Recidivující respirační papilomatóza (RRP) je benigní virové onemocnění charakterizované vznikem exofyticky rostoucích papilomů na sliznicích dýchacích cest, zvláště hrtanu. Je způsobeno lidskými papilomaviry (HPV). Zatím bylo popsáno více než 90 typů HPV, přičemž RRP je nejčastěji způsobena typem 11, méně často typem 6, vzácně pak typy 16, 18, 31 a 33 (Cogliano 2005). Protože latentní viry lze nalézt u mnoha pacientů, kteří netrpí RRP, předpokládá se, že do patogeneze musí být zapojeny další faktory jako např. imunodeficience, extraezofageální reflux nebo postižení dalšími viry (Holland 2002, McKenna 2005). Je zvažována také genetická predispozice ke vzniku papilomatózy (Buchinsky 2005).

Vlastní výsledky

- Formánek M., Jančatová D., Komínek P., Matoušek P., Zeleník K.: *Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study)*. *Clin Otolaryngol.* 2017 Jun;42(3):597-601 IF 2,696 (Příloha 13)
- Formánek, M., Tomanová, R., Zeleník, K., Komínek, P.: *Recidivující respirační papilomatóza – nové rizikové faktory*. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/,* 67, 2017, č. 1, s. 23-27. (Příloha 14)

Cílem studie bylo zjistit, jestli je u pacientů s RRP ve sliznici hrtanu častěji diagnostikována infekce Herpes simplex 2, infekce Chlamydia trachomatis a jak často je přítomný mimojícenový reflux. Do studie bylo zařazeno 20 dospělých pacientů s RRP, do kontrolní skupiny bylo zařazeno 20 pacientů s cystou hlasivky, kteří podstoupili mikrochirurgické odstranění cysty hlasivky při mikrolaryngoskopii. Imunohistochemicky byla vyšetřována přítomnost HPV, Herpes simplex 2, Chlamydie trachomatis a pepsinu v odstraněných papilomech a v mediální ploše sliznice odstraněné cysty hrtanu.

Pepsin byl prokázán v 8/20 (40 %) vzorcích pacientů s RRP a v žádném vzorku z kontrolní skupiny ($p = 0,003$). Herpes simplex 2 byl přítomný u 9/20 pacientů s RRP a v žádném vzorku z kontrolní skupiny ($p = 0,001$). U pěti pacientů byl v odebraných

papilomech pepsin i Herpes simplex 2. Chlamydia trachomatis nebyla prokázána v žádném vzorku ve studijní ani kontrolní skupině.

Závěry

- pepsin a Herpes simplex 2 jsou u pacientů s RRP signifikantně častější a je možné, že se podílí na aktivaci HPV infekce.

4 ZÁVĚR

Problematika diagnostiky a léčby mimojíciového refluxu se v posledních letech významně zlepšila. Umožnil to technicky rozvoj zařízení k celodennímu monitorování pH v oblasti jícnu, ale i orofaryngu a rozvoj imunohistochemických metod umožňujících diagnostiku pepsinu v sekretech a tkáních.

Byla prokázána přítomnost refluxátu v mnoha oblastech dýchacích cest a lze předpokládat, že chemický zánět v důsledku nízkého pH refluxátu a zejména proteolytické aktivity pepsinu zhoršuje obranyschopnost dýchacích cest a je jedním z faktorů vleklých zánětů dýchacích cest. Častější výskyt mimojíciových refluxních epizod, stejně tak jako přítomnost pepsinu v mimojíciových sekretech a tkáních, byl prokázán v četných studiích, včetně těch provedených na našem pracovišti a diskutovaných v této práci.

Proto by u pacientů s recidivujícími laryngitidami, faryngitidami, chronickým kašlem a zahleněním, ale také u pacientů s recidivujícími otitidami či rinosinitidami mělo být v diferenciálně-diagnostické rozvaze vždy pomýšleno i na mimojíciový reflux.

I když diagnostika podílu mimojíciového refluxu na problémech pacienta není často jednoduchá, měli bychom se o ni pokusit a možnosti léčby, ať už formou režimových a dietních opatření, nebo medikace podrobně probrat s pacientem.

Pro pacienty s výraznými problémy a nejednoznačným nálezem při základním vyšetření existuje celá řada možností, jak závažnost mimojíciového refluxu ověřit. Při provádění pH-metrických vyšetření a vyšetřování pepsinu je vždy nutné znát podmínky vyšetření a umět výsledky interpretovat.

Věříme, že předkládaná práce bude kolegům se zájmem o podrobnější diagnostiku mimojíciového refluxu přínosná a rovněž pomůže zájemcům, kteří se zamýšlejí věnovat výzkumu v této oblasti.

5 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 Otolology, Rhinology & Laryngology*, 2006, 115, s. 563-570.
3. ASAOKA, D., NAGAHARA, A., MATSUMOTO, K. et al. Current perspectives on reflux laryngitis. *Clin J Gastroenterol*, 2014, 7, s. 471-475.
4. AVIV, E. J., LIU, H., PARIDES, M. et al. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *The Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*, 2000, 109, s. 1000-1006.
5. 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 Otolology, Rhinology & Laryngology*, 2001, 110, s. 1099-1108.
6. AYAZI, S., DEMEESTER, T. R. Surgical antireflux therapy for patients with extraesophageal reflux. In *Effects, Diagnosis and Management of extra-esophageal reflux*. Editors: Johnston, N., Toohill, R. J., Nova Science Publishers, 2010, s. 165-193.
7. AYAZI, 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.
8. 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.
9. 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.
10. BELAFSKY, C. P., POSTMA, G. N., KOUFMAN J. M. The validity and reliability of the reflux finding score. *Laryngoscope*, 2001, 111, s. 1313-1317.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. BUCHINSKY, F. J., DERKAY, C. S., LEAL, S. M. et al. Multicenter initiative seeking critical genes in respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*, 2004, 114, s. 349-357.
15. CALVO-HENRÍQUEZ, C., RUANO-RAVINA, A., VAAMONDE, P. et al. Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 157, s. 385-391.
16. CAMPBELL, R., KILTY, S. J., HUTTON, B., BONAPARTE, J. P. The Role of Helicobacter pylori in Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156, s. 255-262.
17. CARROLL, T. L., NAHIKIAN, K., ASBAN, A., WIENER, D. Nissen Fundoplication for Laryngopharyngeal Reflux After Patient Selection Using Dual pH, Full Column Impedance Testing: A Pilot Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2016, 125, s. 722-728.
18. CHERRY, J., MARGULIES, S. I. Contact ulcers of the larynx. *Laryngoscope*, 1968, 78, s. 1937-1940.
19. COGLIANO, V., BAAN, R., STRAIF, K. et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*, 2005, 6, s. 204.
20. 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.
21. 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>> .
22. 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.
23. CUMPSTON, E. C., BLUMIN, J. H., BOCK, J. M. Dual pH with Multichannel Intraluminal Impedance Testing in the Evaluation of Subjective

- Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 155, s.1014-1020.
24. DAĞLI, Ü., KALKAN, İ. H. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(Suppl 1), S53-S56.
 25. DE BORTOLI, N., NACCI, A., SAVARINO, E. et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol*, 2012, 18, 4363–4370.
 26. DELAHUNTY, J. E. Acid laryngitis. *J Laryngol Otol*, 1972, 86, s. 335-342.
 27. DELGAUDIO, J. M. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2005, 115, s. 946-957.
 28. 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.
 29. DEVELOGLU, O. N., YALCIN, E., BULUT, E. et al. Histopathologic changes in the middle ear mucosa after exposure to pepsin and unconjugated bile acid. *J Craniofac Surg*, 2014, 25, e536-e540.
 30. 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.
 31. DOLINA, J., KALA, Z., KROUPA, R. et al. Impedance a pH-metrie jícnu – staronová vyšetřovací metoda? *Folia Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6, s. 6-9.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. EHERER, A. J., NETOLITZKY, F., HÖGENAUER, C. et al. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107 s. 372-378.

36. 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.
37. FOKKENS, W., LUND, V., MULLOL, J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*, 2007, 20, s. 1-136.
38. 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.
39. GALLI, J., CAMMAROTA, G., VOLANTE, M. et al. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2006, 26, s. 260-263.
40. 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.
41. GLICKSMAN JT, MICK PT, FUNG K, CARROLL TL. Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. *Laryngoscope*, 2014, 124, s. 2375–2379.
42. HARTMAN, J. Adult Laryngopharyngeal Reflux. In *Evidence-Based Otolaryngology*. 1st ed., Springer, 2008, s. 517-524.
43. 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.
44. HICKSON, CH., SIMPSON, C. B., FALCON, R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2001, 111, s. 1742-1745.
45. HOLLAND, B. W., KOUFMAN, J. A., POSTMA, G. N. et al. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope*, 2002, 112, s. 1926–1929.
46. HOPPO, T., SANZ, A. F., NASON, K. S. et al. How much pharyngeal exposure is “normal”? Normative data for laryngopharyngeal reflux events using hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance (HMII). *J Gastrointest Surg*, 2012, 16, 16–25.
47. JECKER, P., ORLOFF, L. A., MANN, W. J. Extraesophageal reflux and upper aerodigestive tract diseases. *ORL*, 2005, 67, s. 185-191.

48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. JOHNSTON, N., BULMER, D., GILL, G. A. et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *The Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*, 2003, 112, s. 481-491.
52. 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.
53. 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 Otolology, Rhinology & Laryngology*. 2006, 115, s. 47-58.
54. JOHNSTON, N., DETTMAR, P. W., STRUGALA V. et al. Laryngopharyngeal reflux and GERD. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1300, s. 71-79.
55. JOHNSTON, N., ONDREY, F., ROSEN, R. et al. Airway reflux. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1381, s. 5-13.
56. JOHNSTON, N., WELLS, C. W., SAMUELS, T. L. et al. Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. *The Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*, 2009, 118, s. 677-685.
57. 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.
58. KARKOS, P. D., WILSON, J. A. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. *Laryngoscope*, 2006, 116, s. 144-148.
59. 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.

60. KAVITT, R. T., YUKSEL, E. S., SLAUGHTER, J. C. et al. The role of impedance monitoring in patients with extraesophageal symptoms. *Laryngoscope*, 2013,123, s. 2463-2468.
61. 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.
62. KIA, L., PANDOLFINO, J. E., KAHRILAS, P. J. Biomarkers of Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14, s. 790-797.
63. 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.
64. 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.
65. KOPŘIVOVÁ H. Reflux finding score, atestační práce. IPVZ Praha, 2010, 25 s.
66. KOUFMAN, J. A. Laryngopharyngeal reflux 2002: A new paradigm of airway disease. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002, 81, s. 2-6.
67. KOUFMAN, J. A. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002, 81, s. 7-9.
68. KOUFMAN, J. A. Low-Acid Diet for Recalcitrant Laryngopharyngeal Reflux: Therapeutic Benefits and Their Implications. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2011, 120, s. 281-287.
69. KOUFMAN, J. A., BURKE, A. J. The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Oto Clin N A*, 1997, 30, s. 1-19.
70. KOUFMAN, J., STERN, J., BAUER, M. Dropping acid. The reflux diet. Cookbook & Cure. Reflux Cookbooks 2010, 200 s.
71. KUNG, Y. M., HSU, W. H., WU, M. C. et al. Recent Advances in the Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci*, 2017, 62, s. 3298-3316.
72. 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.
73. LEIMAN, D. A., RIFF, B. P., MORGAN, S. et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*, 2017, 30, s. 1-9.

74. 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.
75. 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.
76. LITERATURA
77. LUKÁŠ, K. a kol. *Refluxní choroba jícnu*. Druhé vydání. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2003, 209 s.
78. 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.
79. LUKÁŠ, K., MAREČEK, P. Etiopatogeneze refluxní choroby jícnu. *Časopis lékařů českých*, 2000, 139, s. 455-459.
80. MACERI, D. R., ZIM, S. Laryngospasm: an atypical manifestation of severe gastroesophageal reflux disease (GERD). *Laryngoscope*, 2001, 11, s. 1976-1979.
81. MADANICK, R. D. Extraesophageal presentations of GERD: where is the science? *Gastroenterol Clin North Am*, 2014, 43, s. 105-120.
82. 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.
83. MARTINUCCI, I., ALBANO, E., MARCHI, S., BLANDIZZI, C. Extraesophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2017, 63, s. 221-234.
84. 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.
85. MCKENNA, M., BRODSKY, L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69, s. 597-605.
86. 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.

87. MERATI, A. L. Reflux and cough. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43, s. 97-110
88. MERATI, A. L., LIM, H. J., ULUALP, S. O., TOO HILL, 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.
89. 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.
90. 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.
91. NA, S. Y., KWON, O. E., LEE, Y. C. et al. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2016, 126, s. 2770-2773.
92. NEHRA, A. K., ALEXANDER, J. A., LOFTUS, C. G., NEHRA, V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93, s. 240-246.
93. 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.
94. 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.
95. O'REILLY, R. C., SOUNDAR, S., TONB, D. et al. The role of gastric pepsin in the inflammatory cascade of pediatric otitis media. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 141, s. 350-357.
96. 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.
97. 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.
98. OELSCHLAGER, B. K., QUIROGA, E., ISCH, J. A. et al. Gastroesophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in

- asymptomatic subjects: defining the normal environment. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10, s. 54–62.
99. 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.
100. 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.
101. PARSONS, J. P., MASTRONARDE, J. G. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16, s. 60–63.
102. PATEL, D. A., HARB, A. H., VAEZI, M. F. Oropharyngeal Reflux Monitoring and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016, 18, s. 12.
103. 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.
104. 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.
105. POELMANS, J., TACK, J. Extraoesophageal manifestations of gastrooesophageal reflux. *Gut*, 2005, 54, s. 1492-1499.
106. 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.
107. 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.
108. PORTNOY, J. E., GREGORY, N. D., CERULLI, C. E. et al. Efficacy of super high dose proton pump inhibitor administration in refractory laryngopharyngeal reflux: a pilot study. *J Voice*, 2014, 28, s. 369-377.
109. POSTMA, G. N. Ambulatory pH monitoring methodology. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2000, 109, s. 10-14.

110. POSTMA, G. N., BELAFSKY, P. C., AVIV, J. E., KOUFMAN J. A. Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002, 81, s. 14-18.
111. POSTMA, G. N., JOHNSON, J. F., KOUFMAN J. A. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose & Throat Journal*, 2002, 81, s. 24-26.
112. 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.
113. QUA, C. S., WONG, C. H., GOPALA, K. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in chronic laryngitis: prevalence and response to acid-suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25, s. 287–295.
114. QUARTARONE, G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol*, 2013, 65, s. 541-549.
115. REAVIS, K. M., MORRIS, C. D., GOPAL, D. V. et al. Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. *Ann Surg*, 2004, 239, s. 849–856.
116. 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.
117. REICHEL, O., ISSING, W. J. Should patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux routinely undergo oesophagogastroduodenoscopy? A retrospective analysis. *J Laryngol Otol*, 2007, 121, s. 1165–1169.
118. 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.
119. RICHARDSON, B. E., HEYWOOD, B. M., SIMS, H. S. et al. Laryngopharyngeal reflux: trends in diagnostic interpretation criteria. *Dysphagia*, 2004, 19, s. 248-255.
120. RICHTER, J. E. Review article: extraesophageal manifestation of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22 (Suppl. 1), s. 70-80.

121. ROSENFELD, R. M., SCHWARTZ, S. R., PYNNONEN, M. A. et al. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(1 Suppl), S1-35.
122. ROŽMANIC, V., VELEPIC, M., AHEL, V. et al. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanal disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2002, 34, s. 278-280.
123. SAMUELS, T. L., JOHNSTON, N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141, s. 559–563.
124. SARITAS YUKSEL, E., HONG S. K., STRUGALA, V. et al. Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope*, 2012, 122, 1312–1316.
125. 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.
126. SATO, K., UMENO, H., CHITOSE, S., NAKASHIMA, T. Patterns of laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux. *The Journal of Laryngology & Otology* 2009, 123, (Suppl. S31), s. 42-47.
127. SAVARINO, E., ZENTILIN, P., SAVARINO, V. et al. Functional testing: pharyngeal pH monitoring and high-resolution manometry. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1300, s. 226-235.
128. 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.
129. SEREG-BAHAR, M., JERIN, A., JANSKA, R. et al. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux - a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol*, 2015, 40, s. 234-239.
130. SIDHWA, F., MOORE, A., ALLIGOOD, E., FISICHELLA, P. M. Diagnosis and treatment of the extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg*, 2017, 265, s. 63–67.
131. SIFRIM, D., ZERBIB, F. et al. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*, 2012, 61, s. 1340–1354.
132. SIUPSINSKIENE, N., ADAMONIS, K., TOOLHIL, R. J. et al. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patient. *Laryngoscope*, 2007, 117, s. 480-484.

133. SMIT, C. F., VAN LEEUWEN, J. M. A., MATHUS-VLIEGEN L. H. M. et al. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126, s. 827-830.
134. SMIT, C., TAN, J., DEVRIESE, P. et al. Ambulatory pH Measurements at the Upper Esophageal Sphincter. *Laryngoscope*, 1998, 108, 299-302.
135. SOUTHWOOD, J. E., HOEKZEMA, C. R., SAMUELS, T. L. The Impact of Pepsin on Human Nasal Epithelial Cells In Vitro: A Potential Mechanism for Extraesophageal Reflux Induced Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015, , s. 957-964.
136. SPYRIDOULIAS, A., LILLIE, S., VYAS, A., FOWLER, S. J. et al. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir Med*, 2015, 109, s. 963-969.
137. 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.
138. STRUGALA, V., AVIS, J., JOLLIFFE, I. G. et al. The role of 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.
139. 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.
140. STRUGALA, V., WOODCOCK A.D., DETTMAR, P.W. et al. 2016. Detection of pepsin in sputum: a rapid and objective measure of airways reflux. *Eur. Respir. J*, 47, s. 339–341.
141. 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.
142. 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.
143. TSENG, W. H., TSENG, P. H., WU, J. F. et al. Double-blind, placebo-controlled study with alginate suspension for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2018 Feb 5. doi: 10.1002/lary.27111. [Epub ahead of print]

144. 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.
145. VAILATI, C., MAZZOLENI, G., BONDI, S. et al. Oropharyngeal pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: is it a reliable test before therapy? *J Voice*, 2013, 27, s. 84-89.
146. VAKIL, N., VAN ZANTEN, S. V., KAHRILAS, P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101, s. 1900–1920.
147. VASHANI, K., MURUGESH, M., HATTIANGADI, G. et al. Effectiveness of voice therapy in reflux-related voice disorders. *Dis Esophagus*, 2010, 23, s. 27-32.
148. VELEPIC, M. M., VELEPIC, S. M., STARCEVIC, R. et al. Gastroesophageal reflux and sequelae of chronic tubotympanic disorders in children. *Acta otolaryngol*, 2004, 124, s. 914-917.
149. 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.
150. 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.
151. WAN, Y., YAN, Y., MA, F. et al. LPR: how different diagnostic tools shape the outcomes of treatment. *J Voice*, 2014, 28, s. 362-368.
152. WEBER, B., PORTNOY, J. E., CASTELLANOS, A. et al. Efficacy of anti-reflux surgery on refractory laryngopharyngeal reflux disease in professional voice users: a pilot study. *J Voice*, 2014, 28, s. 492-500.
153. 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.
154. 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.

155. 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
156. 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.
157. XUE, S., KATZ, P. O., BANERJEE, P. et al. Bedtime H₂ blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15, s. 1351–1356.
158. YADLAPATI, R., ADKINS, C., JAIYEOLA, D. M. et al. Abilities of Oropharyngeal pH Tests and Salivary Pepsin Analysis to Discriminate Between Asymptomatic Volunteers and Subjects With Symptoms of Laryngeal Irritation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14, s. 535-542.
159. YADLAPATI, R., PANDOLFINO, J. E., LIDDER, A. K. et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111, s. 1517-1524.
160. YLITALO, R., BAUGH, A., LI, W., THIBEAULT, S. Effect of acid and pepsin on gene expression in laryngeal fibroblasts. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2004, 113, s. 866-871.
161. YLITALO, R., THIBEAULT, S. L. Relationship between time of exposure of laryngopharyngeal reflux and gene expression in laryngeal fibroblast. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2006, 115, s. 775-778.
162. ZELENÍK K, KOMÍNEK P, STÁREK I. et al. Extraesofageální reflux (1. část) Epidemiologie, patofyziologie a diagnostika. *Otorinolaryng a Foniatrie (Prague)*, 2008 57, s. 143-150.
163. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I. et al. Diagnostika a léčba globus pharyngeus. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2010, 64, s. 27-33.
164. ZELENÍK, K., KOMÍNEK, P., STÁREK, I., MACHYTKA, E. Extraesofageální reflux (2. část) ORL manifestace a léčba. *Otorinolaryng a Foniatrie (Prague)*, 2008, 57, s. 151-158.
165. ZELENÍK, K., KOPŘIVOVÁ, H., STÁREK, I. et al. Reflux finding score. *Otorinolaryng a Foniatrie (Prague)*, 2010, 59, s. 28-31.

166. 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.
167. ZERBIB, F., ROMAN, S., BRULEY DES VARANNES, S. et al. Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11, 366–372.

6 SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1

Zeleník K, Kajzrlíková IM, Vitek P, Urban O, Hanousek M, Komínek P. There is no correlation between signs of reflux laryngitis and reflux esophagitis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2017;37:401-405 IF 1,196

Příloha 2

Zeleník, K., Kopřivová, H., Komínek, P.: Extraesofageální reflux: porovnání základních diagnostických metod (Reflux symptom index, Reflux finding score, diagnosticko – terapeutický test, pH-metrie). *Otorinolaryng. a Foniatick. (Prague)*, 60, 2011, č. 2, s. 71 – 77. ISSN 1210-7867

Příloha 3

Zelenik K, Matousek P, Tedla M, Syrovatka J, Komínek P.: Extraesophageal Reflux: What Is the Best Parameter for pH-Monitoring Data Analysis from the Perspective of Patient Response to Proton Pump Inhibitors? *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:736486. doi: 10.1155/2013/736486 IF 1,502

Příloha 4

Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Tomanová R, Zeleník K. Comparison of Impedance and Pepsin Detection in the Laryngeal Mucosa to Determine Impedance Values that Indicate Pathological Laryngopharyngeal Reflux. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(10):e123. IF 4,621

Příloha 5

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: 2160 – 2164. ISSN 1531-4995 IF 2,096

Příloha 6

Schindler A, Mozzanica F, Alfonsi E, Ginocchio D, Rieder E, Lenglinger J, Schoppmann SF, Scharitzer M, Pokieser P, Kuribayashi S, Kawamura O, Kusano M,

Zelenik K. Upper esophageal sphincter dysfunction: diverticula-globus pharyngeus. *Ann N Y Acad Sci.* 2013, 1300: 250-60. doi: 10.1111/nyas.12251. IF 4,039

Příloha 7

Zeleník, K., Komínek, P., Stárek, I., Machytka, E., Schwarz, P.: Diagnostika a léčba globus pharyngeus. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2010, 64 (1), s. 27 – 33. ISSN-1213-323X

Příloha 8

Formánek, M., Zeleník, K., Komínek, P., Matoušek, P.: Diagnosis of extraesophageal reflux in children with chronic otitis media with effusion using Peptest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015, 79: 677-679 IF 1,125

Příloha 9

Formánek, M., Komínek, P., Matoušek, P., Tomanova, R., Urban, O., Zeleník, K.: Comparison of Three Methods Used in the Diagnosis of Extraesophageal Reflux in Children with Chronic Otitis Media with Effusion. *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2015, Article ID 547959, 5 pages, 2015. doi:10.1155/2015/547959 IF 1,742

Příloha 10

Syrovátka, J., Komínek, P., Matoušek, P., Tomanová, R., Zeleník, K., Formánek, M.: Diagnostika extraezofageálního refluxu u dětí se sekretorickou otitidou. *Otorinolaryng. a Foniatick.* (Prague), 63, 2014, č. 2, s. 68-74.

Příloha 11

Zeleník, K., Formánek, M., Matoušek, P., Komínek P.: Chronic rhinosinusitis and extraesophageal reflux: Who is the candidate for antireflux treatment? *Am J Rhinol Allergy.* 2016 Mar;30(2):5-9. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4286. IF 1,955

Příloha 12

Zeleník, K., Matoušek, P., Formánek, M, Urban, O., Komínek, P.: Patients with chronic rhinosinusitis and simultaneous bronchial asthma suffer from significant extraesophageal reflux. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015, 5:944–949. IF 2,350

Příloha 13

Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Matoušek P, Zeleník K. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study). Clin Otolaryngol. 2017 Jun;42(3):597-601 IF 2,696

Příloha 14

Formánek, M., Tomanová, R., Zeleník, K., Komínek, P.: Recidivující respirační papilomatóza – nové rizikové faktory. Otorinolaryng. a Foniat. /Prague/, 67, 2017, č. 1, s. 23-27.

7 PŘEHLED PUBLIKACÍ AUTORA K TÉMATU HABILITAČNÍ PRÁCE

Monografie

1. **Zeleník, K.**, Čáp, P., Chlumský, J., Vítek, P. a kolektiv. Mimojícnové projevy refluxní choroby. Havlíčkův Brod:Tobiáš 2013, 328 s. ISBN 978-80-7311-138-0

Učebné texty

2. **Zeleník, K.**, Komínek, P., Matoušek, P., Formánek, M. Extraezofageální reflux – základy diagnostiky a léčby. Ostravská univerzita, Lékařská fakulta, tisk: AMOS repro, první vydání, 2014, 162 s. ISBN 978-80-7464-506-8

Kapitoly v monografických publikacích

1. Dršata, J., Vydrová, J., **Zeleník, K.**, Komínek, P., Dubová, J.: Zánětlivá onemocnění hrtanu. In Jakub Dršata a kolektiv: Foniatrie Hlas. Tobiáš 2010, s. 163. – 179. ISBN 978-80-7311-116-8
2. **Zeleník, K.**, Komínek, P., Urban, O.: Dysfagie a gastroezofageální reflux. In Miroslav Tedla a kolektiv: Poruchy polykání. Tobiáš, 2009, s. 179 – 186. ISBN978-80-7311-105-2

Publikace v časopisech s IF

1. **Zeleník K.**, Kajzrlíková IM, Vítek P, Urban O, Hanousek M, Komínek P. There is no correlation between signs of reflux laryngitis and reflux esophagitis. Acta Otorhinolaryngologica Italica 2017;37:401-405 **IF 1,196**
2. Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Tomanová R, **Zeleník K.** Comparison of Impedance and Pepsin Detection in the Laryngeal Mucosa to Determine Impedance Values that Indicate Pathological Laryngopharyngeal Reflux. Clin Transl Gastroenterol. 2017;8(10):e123. **IF 4,621**
3. Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Matoušek P, **Zeleník K.** Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study). Clin Otolaryngol. 2017 Jun;42(3):597-601 **IF 2,696**

4. **Zeleník, K.**, Formánek, M., Matoušek, P., Komínek P.: Chronic rhinosinusitis and extraesophageal reflux: Who is the candidate for antireflux treatment? *Am J Rhinol Allergy*. 2016 Mar;30(2):5-9. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4286. **IF 1,955**
5. **Zeleník, K.**, Matoušek, P., Formánek, M, Urban, O., Komínek, P.: Patients with chronic rhinosinusitis and simultaneous bronchial asthma suffer from significant extraesophageal reflux. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015, 5:944–949. **IF 2,350**
6. Formánek, M., Komínek, P., Matoušek, P., Tomanova, R., Urban, O., **Zeleník, K.:** Comparison of Three Methods Used in the Diagnosis of Extraesophageal Reflux in Children with Chronic Otitis Media with Effusion. *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2015, Article ID 547959, 5 pages, 2015. doi:10.1155/2015/547959 **IF 1,742**
7. Formánek, M., **Zeleník, K.**, Komínek, P., Matoušek, P.: Diagnosis of extraesophageal reflux in children with chronic otitis media with effusion using Peptest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015, 79: 677-679 **IF 1,125**
8. Schindler A, Mozzanica F, Alfonsi E, Ginocchio D, Rieder E, Lenglinger J, Schoppmann SF, Scharitzer M, Pokieser P, Kuribayashi S, Kawamura O, Kusano M, **Zelenik K.** Upper esophageal sphincter dysfunction: diverticula-globus pharyngeus. *Ann N Y Acad Sci*. 2013, 1300: 250-60. doi: 10.1111/nyas.12251. **IF 4,039**
9. **Zelenik K**, Matousek P, Tedla M, Syrovatka J, Kominek P.: Extraesophageal Reflux: What Is the Best Parameter for pH-Monitoring Data Analysis from the Perspective of Patient Response to Proton Pump Inhibitors? *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:736486. doi: 10.1155/2013/736486 **IF 1,502**
10. **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: 2160 – 2164. ISSN 1531-4995 **IF 2,096**

Publikace v dalších recenzovaných časopisech

1. Formánek, M., Tomanová, R., **Zeleník, K.**, Komínek, P.: Recidivující respirační papilomatóza – nové rizikové faktory. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 67, 2017, č. 1, s. 23-27.

2. Syrovátka, J., Komínek, P., Matoušek, P., Tomanová, R., **Zeleník, K.**, Formánek, M.: Diagnostika extraezofageálního refluxu u dětí se sekretorickou otitidou. Otorinolaryng. a Foniatic. (Prague), 63, 2014, č. 2, s. 68-74.
3. Komínek, P., Matoušek, P., Formánek, M., **Zeleník, K.**: Alergie nebo reflux? Extraezofageální reflux z pohledu otorinolaryngologa. Alergie, 3, 2013, s. 176 - 182
4. Bužgová, R., Zeleníková, R., **Zeleník, K.**, Komínek, P.: Kvalita života pacientů s extraezofageálním refluxem. Otorinolaryng. a Foniatic. (Prague), 61, 2012, č. 3, s. 184 – 188. ISSN 1210-7867
5. **Zeleník, K.**, Vitek, P., Kajzrlíková I. M., Hanousek, M., Urban, O., Kuchař, J., Chalupa, J., Komínek, P.: Flexibilní ezofagogastroskopie – jakých nálezů si má všimnout gastroenterolog v hypofaryngu a hrtanu? Gastroent Hepatol, 2012, 66(4), s. 289 – 293.
6. Kopřivová H, **Zeleník K**, Syrovátka J, Komínek P. Reflux finding score hodnocení laryngoskopického nálezu ve vztahu k extraezofageálnímu refluxu. Otorinolaryngol. chir. hlavy krku 2012; 6 (1): 9-14.
7. Brandtl, P., Lukáš, K., Turzíková, J., Chlumský, J., Sedlák, V., Vydrová, J., **Zeleník, K.**, Vojtíšková, J., Seifert, B.: Extraezofageální refluxní choroba - mezioborový konsenzus. Časopis lékařů českých, 2011, roč. 150, č. 9, s. 513-518.
8. Vydrová, J., **Zeleník, K.**, Brandtl, P., Lukáš, K., Turzíková, J., Chlumský, J., Sedlák, V., Vojtíšková, J., Seifert, B.: Extraezofageální refluxní choroba. Otorinolaryng. a Foniatic. (Prague), 60, 2011, č. 2, s. 63 – 70. ISSN 1210-7867
9. **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 Foniatic. (Prague), 60, 2011, č. 2, s. 71 – 77. ISSN 1210-7867
10. **Zeleník, K.**, Komínek, P.: Extraezofageální reflux. Remedia, 2010, 20, s. 398 – 401.
11. **Zeleník, K.**, Schwarz, P., Urban, O., Vydrová, J., Komínek, P.: Extraezofageální reflux up-to-date. Čes a Slov Gastroent a Hepatol, 2010, 64 (6), s. 10 – 14. ISSN-1213-323X
12. **Zeleník, K.**, Schwarz, P., Lázníčková, M., Komínek, P.: Pepsin a slabě kyselý extraezofageální reflux. Otorinolaryng a Foniatic (Prague), 59, 2010, č. 3, s. 124 – 128. ISSN 1210-7867

13. **Zeleník, K.**, Kopřivová, H., Stárek, I., Schwarz, P., Komínek, P.: Reflux finding score. *Otorinolaryng a Foniatrie (Prague)*, 59, 2010, č. 1, s. 28 – 31. ISSN 1210-7867
14. **Zeleník, K.**, Komínek, P., Stárek, I., Machytka, E., Schwarz, P.: Diagnostika a léčba globus pharyngeus. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 2010, 64 (1), s. 27 – 33. ISSN-1213-323X
15. **Zeleník, K.**, Komínek, P., Stárek, I., Machytka, E.: Extraezofageální reflux (2. část) ORL manifestace a léčba. *Otorinolaryngologie a Foniatrie (Praha)*, 57, 2008, č. 3, s. 151 – 158. ISSN 1210-7867
16. **Zeleník, K.**, Komínek, P., Stárek, I., Machytka, E.: Extraezofageální reflux (1. část) Epidemiologie, patofyziologie a diagnostika. *Otorinolaryngologie a Foniatrie (Praha)*, 57, 2008, č. 3, s. 143 – 150. ISSN 1210-7867

Přednášky publikované ve sborníku abstrakt

1. Formanek M., **Zeleník K.**, Komínek P.: RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS AND EXTRAESOPHAGEAL REFLUX - EARLY RESULTS. 3rd Congress of European ORL-HNS, Prague, June 7 – 11, 2015, P-465
2. **Zeleník K.**, Matousek P., Formanek M., Komínek P.: DETECTION OF EXTRAESOPHAGEAL REFLUX IN PATIENTS WITH VARIOUS DEGREES OF CHRONIC RHINOSINUSITIS. 3rd Congress of European ORL-HNS, Prague, June 7 – 11, 2015, P437
3. **K. Zeleník**, P. Komínek: Nemoci dýchacích cest a reflux: co víme a co nevíme. XXIV. šumperské dny alergologie a klinické imunologie. Kouty nad Desnou, 10. - 11.4.2015
4. **Zeleník, K.**, Komínek, P.: Působení refluxu na horní cesty dýchací – shrnutí současných poznatků. *Alergie* 2014, 16, 2 Supplementum – XXXI sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů, Ostrava, 15. – 18.10. 2014, s. 64.
5. **Zeleník, K.**, Formánek, M., Matoušek, P., Komínek, P.: Diagnostika extraezofageálního refluxu u pacientů s chronickou rinosinuitidou. *Otorinolaryngologie a foniatrie*, 2014, 63, č. 2, Abstrakta 76. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, 4.-6.6.2014, Ostrava, s. 128, ISSN 1210-7867

6. **Zelenik, K.**, Matousek, P., Formanek, M., Komínek, P.: Extraesophageal reflux is often present in patients with chronic rhinosinusitis and simultaneous bronchial asthma. *Rhinology*, Volume 52, Supplement 25, June 2014. Abstract book 25th congress of the European Rhinologic Society, Amsterdam, Netherlands, June 22-26, 2014
7. Formánek, M., **Zelenik, K.**, Komínek, P.: Detection of extraesophageal reflux in children with chronic otitis media with effusion. Abstractband zur 85. Jahresversammlung der Deutschen Gessellschaft fur Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie, Dortmund, SRN, 28.5. 2014 – 1.6.2014, s. 13, ISBN 3938975374
8. **Zeleník, K.**, Formánek, M., Čábalová, L., Komínek, P.: Vliv znečištění ovzduší na středoušní záněty. Abstrakta. Kongres pediatriů a pediatrických sester, clarion Congress hotel Ostrava, 5. – 6. 2. 2014, s. A7, ISBN 978-80-7471057-5
9. **Zeleník, K.**, Kopřivová, H., Komínek, P.: Professional Voice Users Are Frequently Affected by Extraesophageal Reflux. Book of abstracts. 10th PAN-EUROPEAN VOICE CONFERENCE, Prague, Czech Republic, 21 . – 24. 8. 2013, s. 263
10. Komínek, P., **Zelenik, K.**, Mikoviny Kajzrlíkova, I, Hanousek, M., Urban, O., Vitek, P.: Flexible endoscopy above the upper esophageal sphincter. Abstract book – Cutting Edge laryngology 2013, London, UK, 17. – 19. 6.2013
11. **Zelenik, K.**, Matousek, P., Syrovatka, J., Komínek, P.: Detection of extraesophageal reflux in patients with different severity of chronic rhinosinusitis: first results. Abstract CD. 20th IFOS World congress, Seoul, Korea, June 1 – 5, 3013
12. **Zelenik, K.**, Mikoviny Kajzrlíkova, I., Vitek, P., Urban, O., Hanousek, M., Komínek, P.: Reflux esophagitis and reflux laryngitis: what is the relationship? Abstract CD. 20th IFOS World congress, Seoul, Korea, June 1 – 5, 3013
13. **Zelenik, K.**, Matousek, P., Syrovatka, J., Strympl, P., Komínek, P.: Possible role of extraesophageal reflux in patients with difficult to manage chronic rhinosinusitis: first results. Abstract 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE ORL-HNS, Nice, France, 27 – 30. 4. 2013, FPM04
14. **Zeleník, K.:** Mimosjícnové projevy refluxní choroby – diagnostika a léčba. Sborník abstrakt. XX. Luhačovické dny, Luhačovice 15. – 16. 3.2013

15. **Zeleník K**, Mikoviny Kajzrlíkova I, Vitek P, Hanousek M, Urban O, Komínek P.: Reflux laryngitis and reflux esophagitis: what is the relationship? Abstracts from OESO 11th World Conference, J Clin Gastroenterol, Volume 47, Number 1, January 2013
16. **Zeleník K.**, Syrovátka J, Komínek P: Comparison of the three parameters (number of refluxes, fraction time, reflux area index) used in the pH monitoring diagnosis of extraesophageal reflux. Abstracts from OESO 11th World Conference, J Clin Gastroenterol, Volume 47, Number 1, January 2013
17. Syrovátka J., **Zeleník K.**, Komínek P.: three new methods to diagnose extraesophageal reflux. Abstract 11th German-Czech ENT-Days, Lipsko, Německo, 21. – 22.9.2012
18. **Zeleník, K.**, Syrovátka, J., Komínek, P.: Vyšetření extraesofageálního refluxu pomocí systému Restech – první zkušenosti. Sborník abstrakt. XIV. Kongres mladých otorinolaryngologů, Svratka, 13. – 15. 9.2012. ISBN978-80-7311-134-2
19. Syrovátka, J., **Zeleník, K.**, Komínek, P.: Peptest – nová metoda v diagnostice extraesofageálního refluxu. Sborník abstrakt. XIV. Kongres mladých otorinolaryngologů, Svratka, 13. – 15. 9.2012. ISBN978-80-7311-134-2
20. **Zeleník K**, Mikoviny Kajzrlíkova I, Vitek P, Hanousek M, Urban O, Komínek P.: Reflux laryngitis and reflux esophagitis: what is the relationship? Abstract book OESO 11th World Conference, Como, Italy, 1. – 4. 9. 2012
21. **Zeleník K.**, Syrovátka J, Komínek P: Comparison of the three parameters (number of refluxes, fraction time, reflux area index) used in the pH monitoring diagnosis of extraesophageal reflux. Abstract book OESO 11th World Conference, Como, Italy, 1. – 4. 9. 2012
22. Mikoviny Kajzrlíková I, Vitek P, **Zeleník K**, Komínek P, Chalupa J: Ezofagogastroduodenoskopie neovlivňuje endoskopický obraz laryngu. Abstrakta na CD - 34. české a slovenské endoskopické dny, Hradec Králové, 14. – 15. 6. 2012, s. 19.
23. Vitek P, Mikoviny Kajzrlíková I, Hanousek M, Urban O, **Zeleník K**, Kuchař J, Chalupa J, Komínek P: Laryngeální a hypofaryngeální nálezy při rutinní gastrokopii. Abstrakta na CD - 34. české a slovenské endoskopické dny, Hradec Králové, 14. – 15. 6. 2012, s. 4 - 5
24. Vitek P, Kajzrlíkova IM, Hanousek M, Urban O, **Zeleník K**, Chalupa J, Komínek P. Diagnosis of Laryngeal and Hypopharyngeal Diseases Can Be Done During

Routine Upper Endoscopy, Gastrointestinal endoscopy, Volume 75, No. 4s: DDW
Abstract Issue : April 2012, AB364

25. Komínek P, **Zeleník K**, Vitek P, Urban O, Kajzrlíkova I, Hanousek, M. Can be flexible esophagogastroduodenoscopy useful for diagnosis of early laryngeal and hypopharyngeal carcinomas? 83rd Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, Mainz, 16. - 20. 05. 2012, DOI: 10.3205/12hnod124
26. Syrovátka, J., **Zeleník, K.**, Komínek, P.: The role of Extraesophageal reflux in Otitis Media. Abstract book – 10.th. Czech-German Days, Carlsbad, 21.-22.10.2011, s. 10
27. Vitek P., Kajzrlíkova, I., Hanousek, M., Urban, O., **Zeleník, K.**, Chalupa, J., Komínek, P.: Laryngeal and hypopharyngeal photographs recorded during esophagogastroduodenoscopy are useful for diagnosis of laryngeal and hypopharyngeal diseases. International Journal of gastroenterology and hepatology, 2011, vol. 60, Supplement 3:A224 (19th Congress United European Gastroenterology Federation, Stockholm)
28. Vitek, P., Kajzrlíková, I, Hanousek, M, Urban, O, **Zeleník, K**, Chalupa, J, Komínek, P.: Fotografie laryngu a hypofaryngu získané během ezofagogastroduodenoskopie jsou přínosné pro pacienta. Gastroenteologie a hepatologie. Sborník abstrakt z 32. českého a slovenského gastroenterologického kongresu. 65:2011, s. 35
29. Komínek, P., Kopřivová, H., **Zeleník, K.**: Have many patients with globus pharyngeus have substantial extraesophageal reflux? Abstract CD, 1st congress of CE-ORL-HNS, 2.-6.7.2011, Barcelona, s. 350
30. **Zeleník, K.**, Kopřivová, H., Komínek, P.: Extraesophageal reflux: what is the best parameter for pH-monitoring data analysis? Abstract CD, 1st congress of CE-ORL-HNS, 2.-6.7.2011, Barcelona, s. 331
31. Komínek, P, Kopřivová, H., **Zeleník, K.**: Reflux finding score in the diagnosis of extraesophageal reflux. Abstractband zur 82. Jahresversammlung der Deutschen Gessellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, 1. - 5. 6. 2011, Freiburg, s. 17-18. DOI: 10.3205/11hnod030
32. **Zeleník, K.**, Komínek, P.: Mimojícnové projevy refluxu – diagnostické postupy. XV. Hradecké gastroenterologické a hepatologické dny. 11. – 12. 3. 2011,

Výukové centrum lékařské fakulty UK, Sokolská 581, Hradec Králové, s. 20.
ISBN 978-890-254-9352-6

33. **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
34. **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
35. 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
36. **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 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
37. **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
38. Kopřivová, H., **Zeleník, K.**, Komínek, P.: Reflux finding score. Sborník abstrakt. XX celostátní foniatické dny Evy Sedláčkové a 7. česko-slovenský foniatický kongres, Liberec, 1. 10. 2009 – 3. 10. 2009
39. **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.
40. **Zeleník, K.**, Komínek, P., Havlíková, E., Walderová, R.: Diagnostika a léčba refluxní laryngitidy na ORL klinice FN v Ostravě Porubě. Sborník abstrakt, XIX. celostátní foniatické dny Evy Sedláčkové, 6. česko-slovenský foniatický kongres, 25. – 27. 9. 2008, Jablonné nad Orlicí, ISBN 978-80-7311-106-9
41. **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

42. **Zeleník, K.**, Komínek, P., Pniak, 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

8 SEZNAM ZKRATEK

AH ₂ R	antagonista H ₂ receptoru
DTT	diagnosticko-terapeutický test
EER	extraezofageální reflux
GP	globus pharyngeus
HPV	human papilloma virus
IPP	inhibitor protonové pumpy
OMS	otitis media secretorica (chronická sekretorická otitida)
RAI	Reflux area index
RAI4	Reflux area index pod pH 4,0
RAI5	Reflux area index pod pH 5,0
RFS	Reflux finding score (Skóre nálezů refluxu)
RSI	Reflux symptom index (Index příznaků refluxu)
RRP	recidivující respirační papilomatóza

9 PODĚKOVÁNÍ

Děkuji svému školiteli Prof. MUDr. Pavlovi Komínkovi, Ph.D., MBA za cenné rady a připomínky při psaní práce a za vedení na mé profesní chirurgické a vědecké cestě. Za pomoc při statistickém zpracování dat děkuji za dlouholetou spolupráci Ing. Haně Tomáškové, Ph.D. z Ústavu epidemiologie a veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské Univerzity. Děkuji svým spolupracovníkům z Kliniky ORL a chirurgie hlavy a krku FN a LF Ostrava za pomoc v péči a pacienty s mimojícnovými projevy refluxní nemoci jícnu, zejména MUDr. Martinovi Formánkovi, Ph.D, MUDr. Haně Kučové a MUDr. Radaně Walderové. Jejich cenné připomínky a náměty vedli nejednou ke zlepšení péče o tyto pacienty a byli inspirací k dalšímu výzkumu v oblasti mimojícnového refluxu. Za asistenci při provádění pH-metrie a impedance, při vyšetřování Peptestu a za další každodenní praktickou péči o pacienty s mimojícnovým refluxem děkuji všeobecným sestřám naší kliniky. Za podporu při psaní práce, trpělivost a vytvoření pevného a láskyplného rodinného zázemí děkuji své manželce Renátě a synu Dominikovi.