

Otolaryngologia Polska

Polish Journal of Otolaryngology (Otolaryngol Pol)

Organ Polskiego Towarzystwa Otorhinolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi
Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons



Tom 73 Nr 6 Listopad - Grudzień 2019



Reprint artykułu

Rola doustnego preparatu kwasu hialuronowego i siarczanu chondroitynyw leczeniu pacjentów z refluksem krtaniowo-gardłowym

Jolanta Chmielecka-Rutkowska, Bartłomiej Tomasik, Wioletta Pietruszewska

Otolaryngologia Polska 2019; 73 (6): 10.5604/01.3001.0013.5776

DLA
PRENUMERATORÓW
5
PUNKTÓW
EDUKACYJNYCH

DLA AUTORÓW
80
PUNKTÓW
EDUKACYJNYCH

DLA AUTORÓW
40
PUNKTY MNISW

ISSN 0030-6657

www.otolaryngologypl.com



ESOXX[®] ONE

dla pacjentów cierpiących
z powodu **zgagi i regurgitacji**

ESOXX[®] ONE

Do stosowania u pacjentów:

- cierpiących pomimo stosowania leków – jako **terapia dodana**³,
- w okresie odstawienia leków – jako **terapia pomostowa**.



Chroni śluzówkę przełyku²



Szybko znosi objawy refluksu¹



Jedyny zawierający kwas hialuronowy, który działa w przełyku¹



Dodany do IPP^{} u pacjentów z NERD[‡] statystycznie znamienne zmniejsza nasilenie objawów, m.in. w zakresie zgagi i regurgitacji vs sam IPP i poprawia jakość życia pacjentów³**



WSKAZANIA: ESOXX[®] ONE to wyrób medyczny o działaniu miejscowo-ostaniającym, który pozwala na szybkie złagodzenie objawów związanych z refluksiem żołądkowo-przełykowym, takich jak zgaga, ból w nadbrzuszu, zarcucanie treści żołądkowej do przełyku, kaszel podrażnieniowy, dysfonia (chrupka). Choroba refluksowa przełyku charakteryzuje się objawami takimi jak zgaga, zarcucanie treści żołądkowej do przełyku, kaszel podrażnieniowy, dysfonia, które mogą, choć nie muszą, być powiązane z występowaniem zapalnych zmian nadżerkowych błony śluzowej przełyku. Objawy GERD są zazwyczaj bardziej odczuwalne w pozycji leżącej i mogą nasilać się w trakcie snu. ESOXX[®] ONE to połączenie kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny, które ze względu na swój oryginalny i innowacyjny mechanizm działania chronią błonę śluzową przełyku. ESOXX[®] ONE zawiera także poloxamer 407 – składnik o wysokiej zdolności przylegania do błony śluzowej przełyku. Dzięki niemu kwas hialuronowy i siarczan chondroityny dłużej powlekają śluzówkę, chroniąc ją przed działaniem kwasu solnego wytwarzanego w żołądku. Siarczan chondroityny ma również działanie wspomagające w procesie gojenia błony śluzowej przełyku. **SKŁAD:** Kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, poliwinylpiperolidon, ksylitol C, benzoesian sodu, sorbinian potasu, aromaty, woda demineralizowana, poloxamer 407. **OPAKOWANIE:** 14 ESOXXetec (saszetek jednodawkowych) po 10 ml. **DAWKOWANIE I SPOSÓB UŻYCIA:** 1 ESOXXetka (pojedyncza saszetka) 10 ml po głównych posiłkach i/lub przed snem lub zgodnie z zaleceniami lekarza. Końcówkę saszetki należy odciąć nożyczkami lub oderwać w miejscu zaznaczonym przerywaną linią. Syrop można wypić bezpośrednio z saszetki. Syrop nie wymaga rozcieńczenia. **PRZECIWSKAZANIA:** Brak jest szczególnych przeciwwskazań, z wyjątkiem przypadków nadwrażliwości na którykolwiek ze składników. W takiej sytuacji należy przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem. Pomimo że nie są znane działania niepożądane, nie zaleca się stosowania ESOXX[®] ONE w okresie ciąży lub w pierwszych miesiącach karmienia. W każdym przypadku należy najpierw skonsultować się z lekarzem. **OSTRZEŻENIA:** Nie należy przekraczać zalecanej dawki. Jeżeli dolegliwości nie ustępują, należy skonsultować się z lekarzem. Nie należy stosować produktu po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Przechowywać w chłodnym, suchym miejscu, z dala od źródeł ciepła. Nie zamrażać. Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci. **WYTWÓRCA:** Apharm srl, via Roma 26, 28041 Arona, Włochy **DYSTRYBUTOR:** Alfasigma Polska Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 96, 00-807 Warszawa; tel.: +48 22 8240364

* ESOXX[®] ONE znosi objawy refluksu u 60% pacjentów w czasie ≤30 minut. ** IPP (Inhibitor Pompy Protonowej). ‡ NERD (Non-erosive Reflux Disease).

1. Palmieri B et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. 2013; 17:3272–3278.

2. Di Simone MP et al. Clin. Exp. Gastroenterol. 2012; 5:103–107.

3. Savarino V et al. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid–chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. Aliment. Pharmacol. Ther. 2017 Mar; 45(5):631–642.

ALFASIGMA

Rola doustnego preparatu kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny w leczeniu pacjentów z refluksem krtaniowo-gardłowym

The role of oral formulation of hyaluronic acid and chondroitin sulphate for the treatment of the patients with laryngopharyngeal reflux

Jolanta Chmielecka-Rutkowska¹, Bartłomiej Tomasiak², Wioletta Pietruszewska¹

¹ Katedra Otolaryngologii, Klinika Otolaryngologii, Onkologii Głowy i Szyi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Katedra Pediatrii, Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE: **Wprowadzenie:** Inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitor*; PPI) są ważnym przełomem w leczeniu choroby refluksowej przełyku (*gastroesophageal reflux disease*; GERD). Jednak u pacjentów z refluksem krtaniowo-gardłowym (*laryngopharyngeal reflux*; LPR), jednym z zespołów pozaprzętkowych tego schorzenia, skuteczność terapii PPI jest częściowa lub ograniczona, a złagodzenie objawów wymaga podania dodatkowych leków. Obecnie podkreśla się dużą rolę kwasu hialuronowego (*hyaluronic acid*; HA) oraz siarczanu chondroityny (*chondroitin sulphate*; CS) i ich ważny udział w procesie gojenia uszkodzeń błony śluzowej, przede wszystkim krtani.

Cel: Celem pracy była ocena wyników leczenia pacjentów z LPR doustnym preparatem złożonym kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny (HA+CS) na nośniku bioadhezyjnym (poloxamer 407).

Materiał i metody: Badaniem objęto 51 chorych (18 mężczyzn i 33 kobiety) w wieku od 25–75 lat zgłaszających objawy LPR, potwierdzone w badaniu laryngowideoskopowym. Pacjentów zakwalifikowano do badania na podstawie wskaźnika objawów refluksu (*reflux symptom index*; RSI) powyżej 13 pkt oraz skali refluksowych objawów morfologicznych LPR w badaniu laryngofiberoskopowym (*reflux finding score*; RFS) powyżej 7 pkt. Zalecono im stosowanie preparatu złożonego HA+CS + poloxamer 407 przez 14 dni z następczą oceną.

Wyniki: Objawy wskazujące na poważny lub ciężki problem (4 lub 5 pkt w skali RSI) przed leczeniem to: chrząkanie (48 chorych; 90,19%), chrypka (29 osób; 56,86%) i kaszel po jedzeniu/położeniu się (37 osób; 72,50%). Po leczeniu chorzy wskazali, że powyższe dolegliwości ograniczają ich codzienne funkcjonowanie w stopniu umiarkowanym ($p < 0,001$). Objawy, takie jak: obecność śluzu w gardle, dokuczliwy kaszel, uczucie przeszkody w gardle, określane wyjściowo jako umiarkowane (3 pkt), po zastosowaniu leczenia wspomagającego zmniejszyły się do poziomu niewielkiego (1 pkt) ($p < 0,001$). Łączną wartość RSI po leczeniu oceniono na graniczną dla rozpoznania LPR (mediana 13, zakres 12–15). Chory nie był wolny od objawów choroby refluksowej, jednak osiągnięto istotne zmniejszenie dolegliwości w całej grupie badanej. Do zmian morfologicznych krtani przed leczeniem należały najczęściej: zaczerwienienie/przekrwienie, obrzęk fałdów głosowych oraz przerost spoidła tylnego. Stwierdzono je u wszystkich pacjentów. Po leczeniu zaobserwowano wartość łącznego RFS poniżej granicy rozpoznania LPR (mediana 6, zakres 5–7), co w porównaniu do RFS (mediana 9, zakres 8–10) przed leczeniem wskazało na istotne ograniczenie zmian w krtani w niemal całej grupie badanej ($N = 50$; 98,04%) ($p < 0,001$).

Wnioski: Preparat złożony kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny na nośniku bioadhezyjnym (poloxamer 407), działając miejscowo, w znacznym stopniu zmniejsza dolegliwości refluksu krtaniowo-gardłowego, głównie u pacjentów z: przewlekłym kaszlem, chrząkaniem oraz chrypką. Ponadto, poprzez pokrycie błony śluzowej krtani ochronną warstwą, umożliwia jej lepsze nawilżenie oraz przyspiesza proces gojenia i regenerację błony śluzowej, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie lub wycofanie się zmian morfologicznych w krtani.

SŁOWA KLUCZOWE: endoskopia krtani, kwas hialuronowy, leczenie, refluks krtaniowo-gardłowy, refluks żołądkowo-przełykowy, siarczan chondroityny, poloxamer 407

ABSTRACT: **Introduction:** Proton Pump Inhibitors (PPI) are an important breakthrough in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). However, in patients with laryngopharyngeal reflux (LPR), one of the extraesophageal syndromes of this disease, the effectiveness of PPI therapy is partial or limited, and additional treatment is required to alleviate the symptoms. Cur-

rently, the important role of hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) and their important role in the healing of mucosal damage, primarily the larynx, is emphasized. The aim of the study was to evaluate the results of treatment of patients with LPR by the oral combination preparation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate (HA + CS) on a bioadhesive carrier.

Material and methods: The study included 51 patients (18 men and 33 women) aged 25–75 years reporting symptoms of LPR, confirmed in the laryngovideoscope study. Patients were qualified for the study on the basis of reflux symptom index (RSI) above 13 points and the scale of reflux morphological symptoms of LPR in laryngofiberscopic examination (reflux finding score; RFS) above 7 points. They were recommended to use the HA + CS combination for 14 days with subsequent evaluation.

Results: Symptoms indicating a serious or severe problem (4 or 5 points on the RSI scale) before treatment are: grunting (48 patients; 90.19%), hoarseness (29 people; 56.86%) and coughing after eating/lying down (37 people; 72.50%). After treatment, the patients indicated that the above conditions limit their daily functioning to a moderate extent ($p < 0.001$). Symptoms such as the presence of mucus in the throat, a nagging cough, a feeling of obstruction in the throat, defined initially as moderate (3 points), after the supportive treatment decreased to a low level (1 point) ($p < 0.001$). The total RSI value after treatment was assessed as borderline for LPR diagnosis (median 13, range 12–15). The patient was not free of GERD symptoms, however, a significant reduction of discomfort was achieved in the whole study group. Morphological changes of the larynx before treatment most often included: redness/hyperemia, swelling of the vocal folds and hypertrophy of the posterior commissure. They were found in all patients. After treatment, the total RFS value below the LPR diagnosis limit (median 6, range 5–7) was observed, which compared to RFS (median 9, range 8–10) before treatment indicated a significant reduction of larynx changes in almost the entire study group ($N = 50$; 98.04%) ($p < 0.001$).

Conclusions: A combined preparation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate on a bioadhesive carrier, acting locally, significantly reduces the symptoms of laryngopharyngeal reflux, mainly in patients with: chronic cough, grunting and hoarseness. In addition, by covering the laryngeal mucosa with a protective layer, it allows better hydration and accelerates the healing process and regeneration of the mucosa, which in turn causes a reduction or withdrawal of morphological changes in the larynx.

KEYWORDS:

chondroitin sulphate, endoscopy of the larynx, gastroesophageal reflux, hyaluronic acid, laryngopharyngeal reflux, treatment, poloxamer 407

WYKAZ SKRÓTÓW

CS – siarczan chondroityny
GERD – choroba refluksowa przełyku
HA – kwas hialuronowy
LPR – refluks krtaniowo-gardłowy
MII – wielokanałowy pomiar impedancji
NERD – nienadżerkowa postać choroby refluksowej
POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPI – inhibitory pompy protonowej
RFS – skala refluksowych objawów morfologicznych LPR
RSI – wskaźnik objawów refluksu

WSTĘP

Choroba refluksowa przełyku (ang. *gastroesophageal reflux disease*; GERD) od wielu lat należy do najczęstszych schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ze względu na narastającą częstość oraz rozpowszechnienie, w niektórych regionach świata GERD przybiera rozmiary swoistej epidemii i jest nazywana „chorobą nowego Millenium”. W Europie Zachodniej i Ameryce Północnej około 20% populacji cierpi z powodu objawów refluksu, w Ameryce Południowej – 10%, zaś w Azji zaledwie 2,3–6,2% ludności [1]. W krajach wysoko rozwiniętych występują one codziennie u około 7–10% populacji, raz na tydzień u około 20%, a raz w miesiącu u około 40% jej części [2]. Częstość występowania refluksu u dzieci wynosi średnio 8%. W Polsce u 34% pacjentów zgłaszających się do przychodni medycyny rodzinnej pojawiają się objawy choroby refluksowej, będące podstawą do jej rozpoznania lub leczenia. Ponadto szacuje się, że częstość GERD wzrosła trzykrotnie w stosunku do lat 90. XX wieku [3].

GERD to zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, powodujące kłopotliwe objawy i/lub powikłania negatywnie wpływające na samopoczucie pacjenta, z dolegliwościami występującymi częściej niż raz w tygodniu. Zgodnie z klasyfikacją montrealską, chorobę refluksową dzieli się na: zespoły przełykowe (typowe) i pozaprzełykowe (nietypowe) [1, 4]. Do pierwszych z wymienionych zalicza się: zespoły objawowe (typowy zespół refluksowy, ból w nadbrzuszu i zaburzenia snu wywołane refluksiem) oraz zespoły będące konsekwencją uszkodzenia przełyku (zapalenie przełyku, zwężenia przełyku, przełyk Barretta, rak gruczołowy). Wśród zespołów pozaprzełykowych wyróżnia się: te o udowodnionym związku przyczynowo-skutkowym z refluksiem (zespół kaszlowy, krtaniowy, astmatyczny, nadżerek zębowych) oraz takie, w których związek ten nie został dostatecznie udowodniony (zapalenie gardła, zatok obocznych nosa, włóknienie płuc, nawracające zapalenie ucha środkowego). Kliniczne objawy choroby mogą mieć różne nasilenie – od sporadycznych epizodów do bardzo uporczywych dolegliwości.

Jedną z postaci zespołu pozaprzełykowego GERD to refluks krtaniowo-gardłowy (ang. *laryngopharyngeal reflux*; LPR), zwany również: *refluksem atypowym, żołądkowo-gardłowym, krtaniowym lub gardłowo-przełykowym*. Jest on szczególną postacią refluksu żołądkowo-przełykowego, ponieważ LPR i GERD stanowią jednostki chorobowe o odmiennych: czynnikach ryzyka, patofizjologii, objawach i leczeniu [5]. Mianem LPR określa się zjawisko zarzucania treści żołądkowej do górnych dróg oddechowych (krtani, gardła, nosowej części gardła, zatok, ucha środkowego) z wtórnym uszkodzeniem błony śluzowej, która jest znacznie bardziej wrażliwa na działanie kwasu solnego i pepsyny niż błona śluzowa przełyku w sytuacji zaburzenia działania mechanizmów ochronnych. Bezpośredni kontakt treści żołądkowej z krtanią i drogami oddechowymi powoduje wtórne podrażnienie i uszkodzenie błony śluzowej

krtani i gardła, które ma charakter nieodwracalny, odmiennie niż błony śluzowej przełyku. Biorąc pod uwagę odrębności anatomiczne oraz czynnościowe nabłonka oddechowego i nabłonka przewodu pokarmowego, tylko niewielki refluks przełykowo-krtaniowy może spowodować zapalenie błony śluzowej krtani, utrzymując się nawet kilka tygodni. W następstwie patologicznego refluksu powstaje zespół objawów klinicznych i zmian morfologicznych. Do aspiracji drażniącej treści żołądkowej może dochodzić zwłaszcza w nocy, podczas relaksacji zwieraczy. Dowiedziono, że krtań jest znacznie bardziej wrażliwa na substancje kwaśne niż przełyk i już trzy epizody mogą spowodować silny stan zapalny oraz uszkodzenie nabłonka tego narządu [6]. Czynnikiem ryzyka choroby są: częste używanie głosu, palenie tytoniu, częste infekcje dróg oddechowych, alergia, posiadanie zwierząt domowych, przewlekłe przebywanie w pobliżu klimatyzatorów, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła (objawy przewlekłego zapalenia zatok przynosowych), nowe warunki środowiskowe, dodatni wywiad w kierunku GERD [7, 8].

Symptomatologia LPR jest dużo bardziej zróżnicowana w porównaniu do GERD i obejmuje szereg nietypowych objawów, takich jak: poranne zaburzenia głosu, kaszel – po posiłku i w godzinach porannych, uczucie suchości w gardle, uczucie ciała obcego/przeszkody w gardle, stałe pochrząkiwanie, uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, ból gardła, nieprzyjemny zapach z ust, dławienie, duszność nasilająca się w godzinach nocnych. Skutkuje to często: skurczem głośni, procesami zapalnymi w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych (zapalenie gardła, krtani, zatok przynosowych, oskrzeli, idiopatyczne zwłóknienie płuc, POChP, aspiracyjne zapalenie płuc), wysiękowym zapaleniem uszu, chorobami zębów i przyzębia, zespołem bezdechu sennego [9]. Najczęściej występującymi objawami w przebiegu LPR są: spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, kaszel, chrypka i uczucie obecności ciała obcego w gardle. Chrypka ma zmienny charakter, z dużym nasileniem w godzinach rannych, zaraz po przebudzeniu, ze znaczną poprawą w trakcie dnia.

Diagnostyka laryngologiczna LPR opiera się na dokładnie zebranych wywiadzie, badaniu laryngologicznym uzupełnionym opcjonalnie o diagnostykę gastrologiczną. Podkreśla się rolę badania wideolaryngoendoskopowego, bowiem pacjenci z refluksiem krtaniowo-gardłowym w większości przypadków mają prawidłowy wynik badania ezofagogastroskopowego. Nasilenie ewentualnych zmian zapalnych w przełyku nie koreluje z ciężkością zmian patologicznych w krtani. W przebiegu LPR w ocenie laryngoskopowej obserwuje się: rozpułchnienie i zaróżowienie okolic nalewek i międzynałekowej, obrzęk spoidła tylnego, zaróżowienie i zmiany obrzękowe strun głosowych, obrzęki podgłośniowe (*pseudosulcus*), ziarniniaki w okolicy wyrostków głosowych nalewek, owrzodzenia kontaktowe, gromadzenie się gęstego śluzu, spływanie kieszonek Morgagniego.

Dotychczas nie udało się stworzyć złotego standardu rozpoznawania choroby refluksowej i dlatego używane są różne metody diagnostyczne. Oprócz klinicznej oceny objawów choroby i badania videoendoskopowego należą do nich: próbne leczenie farmakologiczne inhibitorami pompy protonowej (ang. *Proton Pump Inhibitor*; PPI) oraz monitorowanie pH w przełyku za pośrednictwem

24-godzinnej pH-metrii oraz wielokanałowy pomiar impedancji (ang. *multichannel intraluminal impedance*; MII). [10]. Badaniem wykorzystywanym przed każdą procedurą pomiaru śródprzełykowego jest manometria przełykowa.

Leczeniem pacjentów z chorobą refluksową powinien zająć się zespół specjalistów, składający się z: gastrologa, laryngologa, foniatry, a niekiedy również psychologa. Terapia choroby refluksowej opiera się na postępowaniu niefarmakologicznym, dotyczącym w dużej mierze modyfikacji stylu życia, szczególnie sposobu odżywiania. Ma ono na celu wyeliminowanie sytuacji sprzyjających powstawaniu refluksu i obejmuje: dietę przeciwrefluksową (wprowadzając do diety regularne posiłki o mniejszej objętości 4–5 razy na dobę, unikanie ostrych i słodkich pokarmów oraz napojów gazowanych, ostatni posiłek nie powinien być spożywany później niż 2–3 godziny przed snem), unikanie wysiłku fizycznego zaraz po posiłkach, redukcję masy ciała u osób z nadwagą i otyłością [11].

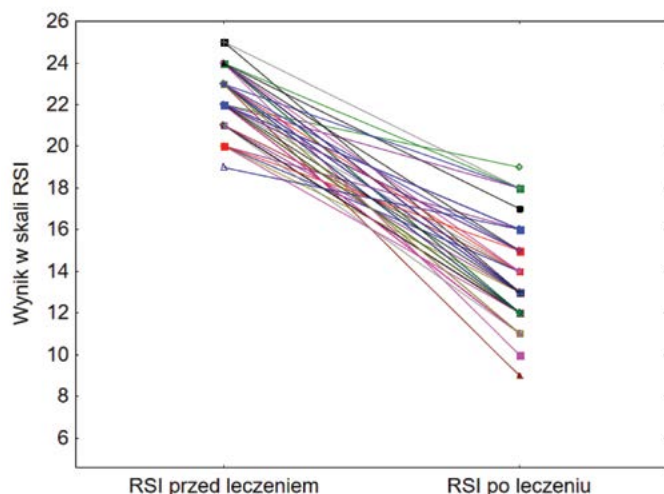
W zależności od nasilenia objawów LPR, kierunki farmakoterapii obejmują: supresję wydzielania kwasu w żołądku, działanie prokinetyczne, ochronę błony śluzowej oraz leki zmniejszające odczucie bólu trzewnego. Podstawową grupą leków stosowanych w leczeniu GERD są inhibitory pompy protonowej (PPI), będące najskuteczniejszymi lekami blokującymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku. U większości chorych powodują one: szybkie ustąpienie objawów klinicznych niezależnie od stopnia zapalenia przełyku, poprawę jakości życia oraz doprowadzają do wygojenia błony śluzowej w przełyku. Szybka poprawa kliniczna potwierdza prawidłowość rozpoznania oraz pozwala na ograniczenie badań diagnostycznych [3]. W leczeniu choroby refluksowej podkreśla się duże znaczenie leków wspomagających terapię, do których zaliczamy antagonistów receptorów H2 i leki alkalinizujące dostępne bez recepty (alginy, sukralfat, związki glinu, związki magnezu, związki wapnia) oraz preparaty kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny [12, 13, 39]. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, przy częstych nawrotach objawów refluksu, współistniejącej przepuklinie rozworu przełykowego i potwierdzeniu istotnego klinicznie refluksu niekwaśnego, należy rozważyć wskazania do laparoskopowej fundoplikacji.

CEL

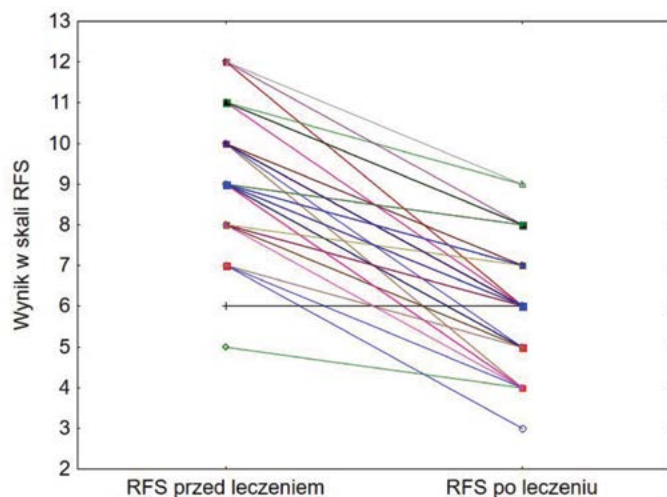
Celem pracy była ocena nasilenia/zaawansowania objawów podmiotowych i przedmiotowych (zmiany morfologiczne w krtani) u chorych przed oraz 2 tygodnie po zastosowaniu preparatu złożonego z kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny i nośnika termoadhezyjnego (ang. *Hyaluronic Acid+Chondroitin Sulphate*; HA+CS z nośnikiem termoadhezyjnym) u pacjentów z refluksiem krtaniowo-gardłowym.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 51 chorych, 18 mężczyzn i 33 kobiety w wieku od 25–75 lat (średnia $45,4 \pm 14,98$), zgłaszających objawy choroby refluksowej, potwierdzone następnie w badaniu laryngowideoskopowym. Kryteria włączenia obejmowały: wiek powyżej 18 r.ż., brak procesów nowotworowych i zapalnych górnych dróg oddechowych



Ryc. 1. Zmiana łącznego wyniku oraz linie trendu w skali RSI u indywidualnych pacjentów z refluksem krtaniowo-gardłowym (N = 51) przed i po leczeniu preparatem łączonym kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny.



Ryc. 2. Łączne wyniki RFS oraz linie trendu u indywidualnych chorych uzyskane przed i po leczeniu preparatem łączonym z kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny u pacjentów z refluksem krtaniowo-gardłowym (N = 51).

wych i górnego odcinka drogi pokarmowej, brak alergii wziewnej i pokarmowej, występowanie objawów sugerujących LPR, co najmniej od 3 miesięcy oraz minimum 3 razy w tygodniu, oraz zmian morfologicznych krtani. Dwudziestu czterech (47,05%) pacjentów w czasie włączenia do badania przyjmowało leki z grupy inhibitorów pompy protonowej. Dołączyli oni do swojej terapii preparat złożony, będący mieszaniną kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny (HA+CS) w bioadhezyjnej zawieszynie polimeru poloxamer 407, która ułatwia przyczepność produktu do błony śluzowej górnego odcinka drogi pokarmowej. Pozostali chorzy nie byli leczeni z powodu refluksu w czasie poprzedzającym badanie lub w okresie powyżej 3 miesięcy zaprzestali przyjmowania PPI z powodu ich nieskuteczności. W przebiegu obecnego badania pacjenci włączyli do leczenia tylko powyższy preparat złożony.

Przy kwalifikacji do badania u każdego chorego przeprowadzano ankietę i określano wskaźnik objawów refluksu (ang. *reflux symp-*

tom index; RSI) opracowany przez Belavsky'ego i wsp. [14]. Do badania zakwalifikowano pacjentów z wartością łączną RSI powyżej 13 punktów. Przy ocenie każdego z objawów zadawano choremu pytanie, w jakim stopniu w ciągu ostatniego miesiąca dotyczył go problem występowania danej dolegliwości w skali od: jego braku (0 punktów), poprzez niewielkie (1 pkt), lekkie (2 pkt), umiarkowane (3 pkt), poważne (4 pkt) do ciężkiego nasilenia (5 pkt).

Dla oceny stopnia zaawansowania zmian w krtani zastosowano skalę refluksowych objawów morfologicznych LPR (ang. *reflux finding score*; RFS) [6]. Wynik z badania laryngowideoendoskopowego powyżej 7 pkt traktowano jako dodatni dla rozpoznania LPR.

Grupa badana objęła pacjentów ze zmianami morfologicznymi w badaniu wideofiberoskopowym krtani i gardła pod postacią: zaczerwienienia/przekrwienia błony śluzowej krtani, obrzęku fałdów głosowych, obrzęku podgłośniaowego, przerostu spoidła tylnego, rozlanego obrzęku krtani, ziarniniaków, obliteracji przedsionka czy gęstego śluzu wewnątrz krtani.

Zalecono stosowanie wyrobu leczniczego trzykrotnie w ciągu dnia do 1 godziny po spożytym posiłku (po śniadaniu, obiedzie i kolacji) oraz bezpośrednio przed wypoczynkiem nocnym.

Otrzymano zgodę Komisji Bioetycznej na realizowanie badania (RNN/396/19/KE).

Wyniki poddano analizie statystycznej. Zmienne porządkowe zostały przedstawione jako mediany i rozstępy międzykwartylowe (25–75%) i przeanalizowane za pomocą nieparametrycznego testu Wilcozona. Przy jego pomocy porównano zmianę poszczególnych składowych skal oraz ich łącznych wyników, porównując rezultaty przed i po leczeniu. Całość analizy statystycznej przeprowadzono za pomocą pakietu Statistica 13.1 (StatSoft). Wynik $p < 0,05$ uznawano za istotny statystycznie.

WYNIKI

Zmiany w odczuwaniu objawów refluksu krtaniowo-gardłowego przed i po 2-tygodniowym leczeniu preparatem złożonym kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny zamieszczono w Tab. I. oraz w podziale na płeć badanych w Tab. II. Najczęściej podawanym objawem w badanej grupie było chrząkanie, które jako poważny (43 osoby; 84,31%) i ciężki (5 chorych; 5,88%) problem zgłosiło łącznie 48 chorych (90,19%). Następnie dominowała chryпка, która przez 26 (50,98%) pacjentów określana była jako poważny problem, przez 17 (33,33%) jako umiarkowany. Tylko 5 osób (9,80%) odczuwały występowanie tej dolegliwości jako lekkiej, w przeciwieństwie do trzech kolejnych (5,88%), które wskazały ją jako ciężki problem. U tych ostatnich zaobserwowano jednak największy zysk terapeutyczny ze stosowania preparatu łączonego, ponieważ po leczeniu wskazali oni na zmniejszenie się chryпки do poziomu umiarkowanego, tym samym akceptowalnego przez pacjentów. Objawy wskazujące na poważny lub ciężki problem (4 lub 5 pkt w skali RSI) przed leczeniem stanowiły zatem: chrząkanie (48 osób; 90,19%), chryпка (29 osób; 56,86%) i kaszel po jedzeniu/położeniu się (37 osób; 72,50%). Po leczeniu chorzy wskazali, że powyższe

Tab. I. Porównanie wyników uzyskanych w poszczególnych domenach skali RSI oraz jej wyniku łącznego u chorych z refluksem krtaniowo-gardłowym (N = 51).

ZMIENNE	PRZED LECZENIEM [MEDIANA (25–75%)]	PO LECZENIU [MEDIANA (25–75%)]	POPRAWA (N)	P
chrypka	4 (3–4)	2 (1–2)	39	<0,001
chrząkanie	4 (4–4)	2 (2–3)	40	<0,001
śluz w gardle	3 (3–4)	2 (2–3)	29	<0,001
dysfagia	1 (1–2)	1 (0–2)	17	<0,001
kaszel po jedzeniu/położeniu się	4 (3–4)	2 (2–3)	37	<0,001
duszność	0 (0–0)	0 (0–0)	1	0,317
kaszel dokuczliwy	3 (3–4)	1 (1–2)	42	<0,001
uczucie przeszkody w gardle	3 (2–3)	1 (1–2)	42	<0,001
zgaga, uczucie kwasu w gardle	0 (0–1)	0 (0–0)	3	0,109
łączny RSI	22 (22–24)	13 (12–15)	51	<0,001

Tab. II. Porównanie wyników uzyskanych w poszczególnych domenach skali RSI oraz wyniku łącznego w zależności od płci chorych z refluksem krtaniowo-gardłowym (N = 51).

ZMIENNE	MĘŻCZYŹNI				KOBIETY			
	PRZED LECZENIEM [MEDIANA (25–75%)]	PO LECZENIU [MEDIANA (25–75%)]	POPRAWA (N)	P	POPRAWA (N)	PRZED LECZENIEM [MEDIANA (25–75%)]	PO LECZENIU [MEDIANA (25–75%)]	P
chrypka	4 (3–4)	2 (2–2)	16	<0,001	23	4 (3–4)	2 (1–2)	<0,001
chrząkanie	4 (4–4)	3 (2–3)	13	0,001	27	4 (4–4)	2 (2–2)	<0,001
śluz w gardle	3 (3–4)	2 (2–3)	13	0,001	16	3 (3–4)	3 (2–3)	<0,001
dysfagia	1 (1–1)	1 (0–1)	6	0,028	11	2 (1–2)	1 (0–2)	0,003
kaszel po jedzeniu/położeniu się	4 (3–4)	2 (2–2)	15	0,001	22	4 (4–4)	2 (2–3)	<0,001
duszność	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1	1	0 (0–0)	0 (0–0)	0,317
kaszel dokuczliwy	3 (3–4)	1 (1–2)	17	<0,001	25	3 (3–4)	1 (1–2)	<0,001
uczucie przeszkody w gardle	3 (2–3)	1 (1–2)	15	0,001	27	3 (2–3)	1 (1–2)	<0,001
zgaga, uczucie kwasu w gardle	0 (0–1)	0 (0–1)	1	0,317	2	0 (0–0)	0 (0–0)	0,18
łączny RSI	22 (21–23)	13 (12–14)	18	<0,001	33	23 (22–24)	13 (12–15)	<0,001

dolegliwości ograniczają ich codzienne funkcjonowanie w stopniu umiarkowanym. Objawy, takie jak: obecność śluzu w gardle, dokuczliwy kaszel, uczucie przeszkody w gardle, określane były wyjściowo przez chorych jako umiarkowane (3 pkt). Natomiast po zastosowaniu leczenia wspomagającego gojenie błony śluzowej, poziom odczuwania powyższych objawów istotnie się zmniejszył do poziomu niewielkiego ich odczuwania (1 pkt) ($p < 0,001$).

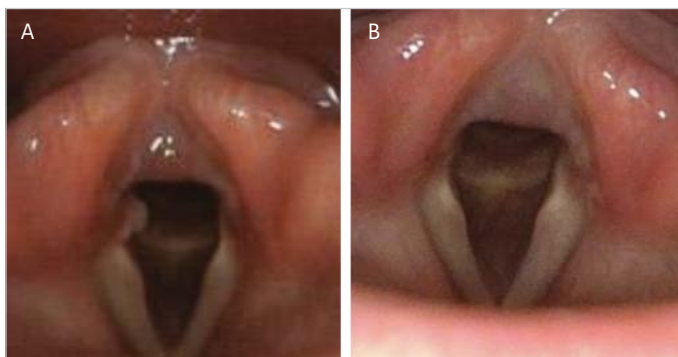
Zaburzenia połykania, określane w badanej grupie jako uczucie suchości i drapania, chorzy w ciągu ostatniego miesiąca zgłosili na poziomie niewielkim (1 pkt; 25 chorych; 49,01%). Najrzadziej pacjenci podawali występowanie zgagi (14 chorych; 27,45%) i duszności (2 chorych; 3,92%). Zgagę występującą incydentalnie i zawsze na poziomie niewielkim (1 pkt) zgłosiło 14 pacjentów (27,45%). Poprawę, interpretowaną przez chorych jako brak tego objawu w ciągu 2 tygodni leczenia, podały 3 osoby. Pozostałe wskazały na obecność jednego incydentu o niewielkim nasileniu.

Po leczeniu stwierdzono wartość łącznego RSI graniczną dla rozpoznania LPR (mediana 13, zakres 12–15), powyżej której rozpoznaje się refluks. Nadal więc chory nie był wolny od objawów choroby refluksowej, jednak osiągnięto istotne zmniejszenie dolegliwości w całej grupie badanej (N = 51). Nie stwierdzono różnic odczuwania poszczególnych objawów refluksu krtaniowo-gardłowego ze względu na płeć (Tab. II.). Zmianę łącznego wyniku oraz linie

trendu w skali RSI u indywidualnych pacjentów z LPR (N = 51) przed i po leczeniu preparatem kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny zamieszczono na Ryc. 1. Wskazują one na zmniejszenie dolegliwości w zakresie każdej ze składowych wskaźnika RSI, chociaż nie zawsze są to różnice istotne statystycznie (Tab. I.).

Największą korzyść z zastosowanego preparatu złożonego HA+CS na podłożu bioadhezyjnym mieli chorzy, u których dołączono go do stosowanej terapii PPI. Zgłaszali oni znaczące ograniczenie dolegliwości, zwłaszcza w zakresie uczucia suchości i przeszkody w gardle, chrząkania oraz kaszlu.

Zmiany morfologiczne w krtani u pacjentów z LPR przed i po 2-tygodniowym leczeniu preparatem łączonym zamieszczono w Tab. III. oraz w podziale na płeć badanych w Tab. IV. W badanej grupie najczęściej stwierdzonymi zmianami w wideoendoskopii krtani były: zaczerwienienie/przekrwienie tylnego odcinka krtani, obrzęk fałdów głosowych oraz przerost spoidła tylnego, które łącznie wystąpiły u wszystkich 51 pacjentów (100%). Zaczerwienienie fałdów głosowych przed leczeniem o rozlanym charakterze (4 pkt) stwierdzono u 40 pacjentów (78,43%), natomiast u 11 (21,57%) zmiany ograniczone były do chrząstek nalewkowatych (2 pkt). Zmiany, które wyjściowo miały charakter rozlany, po leczeniu ograniczyły się do chrząstek nalewkowatych u 35 chorych (68,63%), natomiast u pozostałych 10 (19,60%) nie uległy zmianie.



Ryc. 3. Obraz z badania fiberoaryngoskopowego, wskazujący na zmiany w obrębie spoidła tylnego o charakterze przekrwienia błony śluzowej i ziarniniaka na wyrostku głosowym prawej nalewki: (a.) przed leczeniem oraz (b.) po leczeniu preparatem łączonym kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny w monoterapii przez 14 dni czterokrotnie w ciągu dnia. Widoczna regresja ziarniniaka oraz zblednięcie przekrwionej uprzednio błony śluzowej tylnej części krtani (b.).

Z kolei u 5 pacjentów (9,80%) zmiany w postaci zaczerwienienia fałdów głosowych wyjściowo ograniczone do chrząstek nalewkowatych ustąpiły całkowicie.

Następnie dominował obrzęk fałdów głosowych, który przed leczeniem u 32 osób (62,75%) określany był jako znacznie nasilony (3 pkt), a u 19 (37,25%) jako średnio ciężki (2 pkt). Po leczeniu preparatem łączonym HA+CS przez 2 tygodnie, zmiany o charakterze znacznie nasilonym utrzymały się u 7 chorych (13,72%), natomiast u pozostałych 25 chorych zmniejszyły się do obrzęku średniociężkiego oraz łagodnego. Zmiany wyjściowo określane jako średniociężkie zmniejszyły się w połowie przypadków do łagodnych, jednak nadal występowały. U żadnego z pacjentów leczenie nie spowodowało całkowitego ustąpienia obrzęku fałdów głosowych.

Przerost spoidła tylnego stwierdzono u wszystkich pacjentów, jednak nie miały one charakteru zmian ciężkich ani obturacyjnych, tylko średniociężkich, które występowały u 38 (74,51%) pacjentów, lub łagodnych u 13 chorych (25,49%). Po leczeniu, u 18 pacjentów (35,29%) zmiany o nasileniu średniociężkim (2 pkt) ograniczyły się do łagodnego przerostu, pozostając niezmiennymi u 20 chorych (39,21%). Kolejną zmianą zaobserwowaną w grupie badanej były ziarniniaki, które wystąpiły u 5 pacjentów (9,80%), a po leczeniu zaobserwowano ich ustąpienie u 2 chorych. Należy jednak podkreślić, że były one niewielkie, o średnicy ok. 3 mm (Ryc. 3.).

Inne zmiany: gęsty śluz w obrębie krtani pojawił się u 7 (13,73%) chorych, natomiast rozlany obrzęk krtani w stopniu łagodnym (1 pkt) u 13 pacjentów (25,49%). Po leczeniu nie uległy one zmniejszeniu i występowały na stałym poziomie. W badanej grupie nie stwierdzono zaawansowanych zmian, takich jak: obrzęk podgłośnia i obliteracja przedsionka krtani.

Po leczeniu preparatem złożonym z HA+CS stwierdzono wartość łącznego RFS poniżej granicy rozpoznania LPR (mediana 6, zakres 5–7), co w porównaniu do RFS (mediana 9, zakres 8–10) przed leczeniem wskazało na istotne zmniejszenie zmian w krtani w niemal całej grupie badanej (N = 50; 98,04%) ($p < 0,001$). Nie zaobserwowano różnic w obrazie zmian morfologicznych w przebiegu refluksu krtaniowo-gardłowego ze względu na płęć (Tab. IV.). Zmianę

łącznego wyniku oraz linie trendu w skali RFS u indywidualnych pacjentów z LPR (N = 51) przed i po leczeniu preparatem HA+CS zamieszczono na Ryc. 4. Wskazują one na zmniejszenie zmian morfologicznych w krtani w zakresie wszystkich składowych skali, chociaż nie zawsze są to różnice istotne statystycznie (Tab. III.).

DYSKUSJA

U pacjentów z refluksem krtaniowo-gardłowym, pod wpływem zarzucanej treści żołądkowej w krtani, dochodzi do zmian morfologicznych pod postacią: rozszerzenia naczyń krwionośnych w błonie śluzowej i podśluzowej, wybroczyn, obrzęku podścieliska, przesięku zapalnego, nacieku fibroblastów, co prowadzi do: włóknienia, pogrubienia i zniekształcenia struktur krtani, z następową metaplastją nabłonka urzęsionego w płaskonabłonkowy oraz przerostem i wtórnym zanikiem gruczołów śluzowych. Zmiany te objawiają się jako: suchość w gardle z uczuciem palenia lub drapania, chrząkanie, kaszel oraz zmiana barwy głosu [38]. Zmiany morfologiczne w krtani w przebiegu LPR cechują się wielopostaciowością. Warto zauważyć, że dotychczas nie określono jednego, charakterystycznego obrazu zmian krtani w laryngoskopii pośredniej. LPR może występować pod postacią: ostrego lub przewlekłego zapalenia błony śluzowej, zapalenia błony śluzowej w obrębie spoidła tylnego i tylnych odcinków fałdów głosowych (ang. *laryngitis posterior*), przekrwienia w okolicy wcięcia międzynałkowego, obrzęku nalewek, przerostu w spoidle tylnym, ziarniniaków w okolicy wyrostków głosowych, owrzodzenia kontaktowego, zwężenia kieszonek Morgagniego, guzków głosowych, ograniczenia ruchomości w stawach pierścienno-nalewkowych, obrzęku podgłośnia (*pseudosulcus*), a także zwężenia podgłośnia czy – w ostateczności – raka krtani [38]. Do najczęściej obserwowanych zmian należą zaczerwienienie i obrzęk tylnego odcinka krtani, ograniczonego głównie do nalewek, któremu towarzyszyć może pogrubienie i zmatowienie okolicy międzynałkowej [2]. W badaniach własnych najczęściej stwierdzono: obrzęk/przekrwienie błony śluzowej tylnego odcinka krtani, obrzęk zwłaszcza tylnych odcinków fałdów głosowych i nalewek oraz zmiany przerostowe spoidła tylnego krtani.

Patogenetyczny wpływ LPR na układ oddechowy ma związek z reakcją zapalną w obrębie błony śluzowej, co wywołane jest przez kompleks kwas solny–pepsyna, który aktywuje neutrofile, doprowadzając do nagromadzenia się wolnych rodników, co w konsekwencji może stymulować proces kancerogenezy. Dotychczasowe badania wskazują, że refluks żołądkowo-przełykowy jest niezależnym czynnikiem ryzyka raka krtani zarówno u osób palących długotrwale, jak i u niepalących [39]. Palenie powoduje zmniejszenie napięcia dolnego zwieracza przełyku, opóźnia proces opróżniania żołądka oraz stymuluje wydzielanie kwasu solnego, co może przyczynić się do nasilania zjawiska refluksu [40].

Typowe objawy GERD u chorych z LPR są rzadkie. Według Ossakowa, jedynie 6% pacjentów z LPR ma zgagę w porównaniu z 89% pacjentów z GERD [47]. Jak podaje Koufman, częstotliwość występowania objawów LPR przedstawia się następująco: dysfonia lub chryпка u 71% pacjentów, kaszel u 51%, uczucie ciała obcego w gardle u 47%, odchrząkiwanie u 42% i dysfagia u 35% [16, 17].

Do oceny objawów ukierunkowanych na LPR stosuje się wskaźnik objawów refluksu (ang. *reflux symptom index*; RSI) zaproponowany przez Belafsky'ego i wsp., wprowadzony w 2002 r. i obecnie rutynowo stosowany jako przesiewowe narzędzie diagnostyczne do wykrywania tej postaci choroby refluksowej [14]. Wskazuje się na ograniczenia zastosowania RSI z uwagi na brak specyficzności objawów dla jednoznacznego rozpoznania LPR oraz wykluczenia innych czynników sprawczych. Osoby zdrowe mogą bowiem demonstrować objawy będące składowymi RSI. Wskazano również na słabą korelację pomiędzy objawami LPR, obrazem klinicznym krtani a wynikiem pH-metrii. Z drugiej strony, zastosowanie wskaźnika ułatwia postawienie rozpoznania choroby oraz samo jej monitorowanie podczas leczenia, będąc powtarzalnym i usystematyzowanym narzędziem do oceny objawów klinicznych choroby. W badaniach własnych jego użycie pokrywało się z objawowym przebiegiem choroby i leczenia, wskazując na swą dużą przydatność. W badanej grupie występowanie uczucia zarzucania zawartości żołądka do gardła miało charakter incydentalny i o miernym nasileniu, tym samym bez wpływu na przebieg LPR. Potwierdza to doniesienia innych autorów, wskazując na inny przebieg LPR w porównaniu do typowego refluksu żołądkowo-przelykowego, w którym regurgitacje mogą być objawem dominującym. Według Nowaka i wsp., 100% pacjentów z LPR informuje o chrypcie, podczas gdy tylko 6% z nich skarży się na zgagę. Dla porównania, 89% pacjentów z GERD zgłasza zgagę, natomiast żaden z nich nie ma objawów chrypki [3]. Obecnie wskazuje się, że najczęstszą przyczyną zapalenia krtani może być choroba refluksowa. Koufman i wsp. podają, że aż u 50% pacjentów zgłaszających zaburzenia głosu współistniał refluks [15, 16, 17].

Dla oceny stopnia zaawansowania zmian w krtani Belafsky i wsp. opracowali skalę refluksowych objawów morfologicznych LPR (ang. *reflux finding score*; RFS) zawierającą najczęstsze zmiany stwierdzone w badaniu klinicznym videoendoskopowym u pacjentów z LPR [6]. Przydatność powyższych skal do oceny objawów podmiotowych i przedmiotowych potwierdzono w badaniach własnych i innych autorów. Nunes i wsp. [31] przeprowadzili ocenę przydatności wskaźników RSI i RFS u chorych z refluksem krtaniowo-gardłowym i wykazali, że ich zastosowanie wiąże się z: niskim kosztem, łatwością użycia i wysoką, w związku z tym, praktycznością. Na podstawie indeksu klinicznego specjalista może ocenić potrzebę dalszej diagnostyki i leczenia. Badania przeprowadzono u 126 pacjentów z podejrzeniem LPR, a głównymi dolegliwościami były: kaszel, uczucie przeszkody w gardle i chrypka. Cel badania stanowiło zminimalizowanie liczby niezdiagnozowanych pacjentów z objawami LPR i włączenie u nich odpowiedniego leczenia na podstawie porównania wyniku RFS ze RSI w praktyce otorynolaryngologicznej. Wskaźniki RFS i RSI u większości pacjentów były dodatnie, wykazały wysoką powtarzalność i w 94% przypadków potwierdziły wystąpienie LPR [31]. W badaniach własnych potwierdzono występowanie wartości wskaźników na poziomach upoważniającym rozpoznanie LPR. Po leczeniu uległy one istotnemu obniżeniu, zarówno w grupie mężczyzn, jak i kobiet. Objawy wskazujące na LPR zgodnie z wartością wskaźnika RSI potwierdziły występowanie morfologicznych zmian w krtani charakterystycznych dla LPR. Uważa się, że wskaźniki RSI i RFS nie zastępują pH-metrii, która pozostaje podstawowym narzędziem diagnostycznym, jednak pomagają zarówno w rozpoznawaniu LPR, jak i monitorowaniu odpowiedzi pacjentów na leczenie.

Tab. III. Porównanie wyników uzyskanych w poszczególnych domenach skali RFS oraz łącznego wyniku u chorych z refluksem krtaniowo-gardłowym (N = 51).

ZMIENNE	PRZED LECZENIEM [MEDIANA (25–75%)]	PO LECZENIU [MEDIANA (25–75%)]	POPRAWA (N)	P
obrzęk podgłośniaowy				
0 – nieobecny,	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1
2 – obecny				
obliteracja przedsionka krtani				
0 – brak,	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1
2 – częściowa,				
4 – całkowita				
zaczerwienienie/przekrwienie				
0 – brak,				
2 – tylko chrząstka należkowata,	4 (4–4)	2 (2–2)	35	<0,001
4 – rozlane				
obrzęk fałdów głosowych				
0 – brak,				
1 – łagodny,	3 (2–3)	1 (1–2)	33	<0,001
2 – średniociężki,				
3 – znacznie nasilony,				
4 – polipowaty				
rozlany obrzęk krtani				
0 – brak,				
1 – łagodny,	0 (0–1)	0 (0–1)	0	1
2 – średniociężki,				
3 – ciężki,				
4 – obturacyjny				
przerost spoidła tylnego				
0 – brak,				
1 – łagodny,	2 (1–2)	1 (1–2)	15	<0,001
2 – średniociężki,				
3 – ciężki,				
4 – obturacyjny				
ziarniniaki				
0 – nieobecne,	0 (0–0)	0 (0–0)	2	0,18
2 – obecne				
gęsty śluz w krtani				
0 – nieobecny,	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1
2 – obecny				
łączny RFS	0 (0–0)	6 (5–7)	50	<0,001

Leczenie LPR przysparza problemów diagnostycznych i leczniczych. Chorzy często wskazują na nieskuteczność stosowania samych leków z grupy PPI. Poszukuje się więc leków i preparatów skuteczniejszych w zwalczaniu objawów choroby. W ostatnich latach wzrasta znaczenie leków wspomagających podstawowe leczenie choroby refluksowej przełyku i refluksu krtaniowo-gardłowego. Podkreśla się dużą rolę kwasu hialuronowego (ang. *hyaluronic acid*; HA) i jego ważny udział w procesie gojenia uszkodzeń

Tab. IV. Porównanie wyników uzyskanych w poszczególnych domenach skali RFS oraz łącznego wyniku w zależności od płci chorych z refluksem krtaniowo-gardłowym (N = 51).

ZMIENNE	MĘŻCZYŹNI				KOBIECY			
	PRZED LECZENIEM [MEDIANA (25–75%)]	PO LECZENIU [MEDIANA (25–75%)]	POPRAWA (N)	P	PRZED LECZENIEM [MEDIANA (25–75%)]	PO LECZENIU [MEDIANA (25–75%)]	POPRAWA (N)	P
obrzęk podgłośniaowy	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1
obliteracja przedsionka krtani	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1
zaczerwienienie/przekrwienie	4 (2–4)	2 (2–2)	14	0,001	4 (4–4)	2 (2–2)	21	<0,001
obrzęk fałdów głosowych	2,5 (2–3)	1,5 (1–2)	10	0,005	3 (2–3)	1 (1–2)	23	<0,001
rozłany obrzęk krtani	0 (0–1)	0 (0–1)	0	1	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1
przerost spoidła tylnego	2 (1–2)	1 (1–2)	7	0,018	2 (2–2)	1 (1–2)	11	0,003
ziarniniaki	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1	0 (0–0)	0 (0–0)	2	0,18
gęsty śluz w krtani	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1	0 (0–0)	0 (0–0)	0	1
łączny RFS	9 (8–10)	6 (5–6)	17	<0,001	9 (9–10)	6 (5–7)	33	<0,001

blony śluzowej przede wszystkim krtani. Jest on glikoaminoglikanem złożonym z kwasu glukuronowego i jednostek disacharydowych N-acetyloglukozaminy i występuje prawie we wszystkich tkankach człowieka stanowiąc, wraz z elastyną i kolagenem, podstawowe składniki budowy tkanki łącznej. Największa ilość HA znajduje się w: płynie stawowym, cieple szklistym oka, ścianie jelit, skórze, chrząstce, pochwie i jajnikach, ośrodkowym układzie nerwowym, mniejsze jego ilości stwierdza się w błonie śluzowej układu pokarmowego i oddechowego. Wraz z wiekiem jego zawartość w organizmie zmniejsza się [22]. HA cechuje się dużą masą cząsteczkową (do 10⁷Da), a właściwość ta ma wpływ na odpowiednie uwodnienie skóry, błon śluzowych oraz innych tkanek, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w stanie zapalnym [19]. Specyficzna zdolność do wiązania wody przez HA wynika z nietypowej budowy cząsteczkowej, dzięki której wykazuje ona istotne właściwości reologiczne, takie jak: lepkość, plastyczność oraz sprężystość. Właściwości hydrofilowe kwasu oraz zdolność do tworzenia wyjątkowo plastycznego żelu umożliwiają szybką dyfuzję związków i migrację komórek. Dodatkowo HA pobudza migrację i aktywność limfocytów i innych mediatorów reakcji zapalnej, jak również komórek tkanki łącznej, poprzez łączenie się z ich powierzchniowymi receptorami [20, 21]. Ma to istotne znaczenie nie tylko dla szybko rozwijających się tkanek, ale także w procesie gojenia uszkodzeń skóry i błon śluzowych. Udowodniono działanie przeciwzapalne, przeciwwysięgowe i antyoksydacyjne HA oraz jego zróżnicowany wpływ na angiogenezę [7, 8]. Odgrywa on istotną rolę we wszystkich fazach procesu gojenia ran i uszkodzeń skóry oraz błon śluzowych [22, 23] (Ryc. 4.).

Proces gojenia z udziałem egzogennej HA przebiega bez etapu powstawania blizn. Związane jest to z pobudzeniem przez cząsteczki kwasu, syntezy kolagenu typu III, a nie kolagenu typu I, który jest typowy dla procesu włóknienia i bliznowacenia [7, 24]. Badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania HA w profilaktyce oraz leczeniu ran skóry i błon śluzowych o różnej etiologii, m.in. u pacjentów z: oparzeniami II stopnia, odleżynami, przetokami, poddanych radioterapii, z ranami porazowymi i pooperacyjnymi [24, 25]. Miejscowo stosowany HA znacznie przyspiesza czas gojenia zarówno drobnych uszkodzeń skóry i błon śluzowych, jak i rozległych ran, opornych na leczenie. Tworzy on na powierzchni błon ochronny film izolujący od niekorzystnych warunków zewnętrznych i chroniący przed po-

nowym uszkodzeniem i nadkażeniem. W ten sposób uniemożliwia przenikanie drobnoustrojów do rany, co wpływa korzystnie na proces gojenia oraz zapewnia odpowiednie uwodnienie między komórkami. Kwas hialuronowy zmniejsza również odczucie bólu wywołanego uszkodzeniem ciągłości tkanek oraz wpływa na zmniejszenie ryzyka powstawania blizn [26].

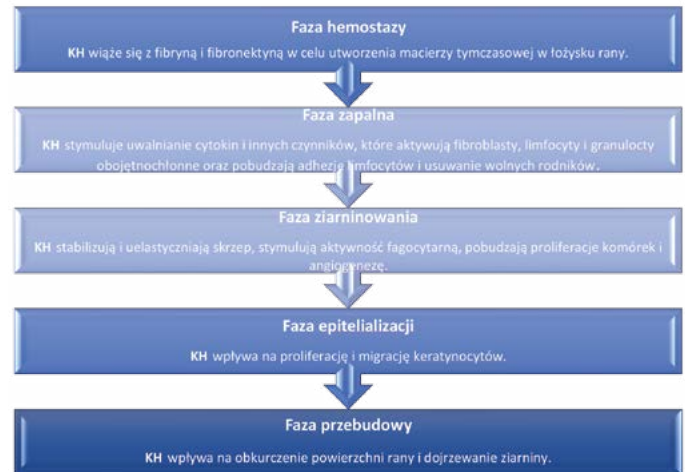
Od niedawna w leczeniu choroby refluksowej z objawami pozaprzełykowymi można stosować preparat złożony zawierający kwas hialuronowy, siarczan chondroityny (ang. *Hyaluronic Acid+Chondroitin Sulfate*; HA+CS) oraz poloxamer 407, dostępny pod nazwą handlową Esoxx One. Oprócz HA, zawarty jest w nim siarczan chondroityny (CS), będący naturalnym glikoaminoglikanem obecnym w macierzy pozakomórkowej otaczającej komórki, szczególnie w: chrząstce, skórze, naczyniach krwionośnych, więzadłach i ścięgnach, gdzie tworzy niezbędny składnik proteoglikanów, powstający w wyniku wiązania 1–3 kwasu D-glukuronowego z N-acetylogalaktozaminą. Siarczan chondroityny spełnia ważne funkcje biologiczne w stanach zapalnych: bierze udział w proliferacji, różnicowaniu i migracji komórek, morfogenezie tkanek, organogenezie oraz w procesie gojenia ran. Efekty jego działania związane są ze zdolnością do interakcji z czynnikami wzrostu, inhibitorami proteaz, cytokinami, chemokinami i cząsteczkami adhezyjnymi. Substancja ta ma dodatkowo właściwości: immunomodulujące, przeciwzapalne i przeciwutleniające [27]. Kolejny składnik Esoxx One, poloxamer 407 (związek tlenu etylenu i tlenu propylenu) to hydrofilowy niejonowy środek powierzchniowo czynny, który wykazuje właściwości termoadhezyjne, w celu przedłużenia czasu przebywania preparatu na błonie śluzowej.

Sekino i Murata [41] wskazali na krańcowo różną zawartość glikoaminoglikanów, w tym HA i CS, w tkankach przełyku pobranych podczas autopsji w zależności od wieku. Wykazali, że u osób poniżej 30. r.ż. kwas hialuronowy stanowił 62% wszystkich sześciu badanych glikoaminoglikanów. Następnie autorzy zaobserwowali 5-krotny spadek HA w tkankach przełyku u pacjentów w wieku 30–60 lat, a powyżej 60. r.ż. stwierdzili jedynie 3,5% jego zawartość w tkankach, a więc prawie 18-krotny spadek w porównaniu do osób młodych [41]. Można dalej wnioskować, że im starszy pacjent z refluksem i zmianami w przełyku, tym wolniejsza będzie naturalna regeneracja błony śluzowej wskutek fizjologicznego niedoboru HA i wolniejsze ustępowanie objawów choroby. Szczególnie ta

grupa pacjentów wydaje się mieć korzyść terapeutyczną z zastosowania preparatu HA+CS z podłożem bioadhezyjnym. Wymaga to jednak dalszych badań, które w tym aspekcie nie były jeszcze udokumentowane.

Dotychczas, skuteczność zastosowania nowego doustnego preparatu złożonego HA+CS z podłożem bioadhezyjnym było przedmiotem pojedynczych opublikowanych badań [28, 29, 30]. Di Simone i wsp. [28] przeprowadzili doświadczenia laboratoryjne na błonie śluzowej przełyku świń, których celem była ocena potencjalnego działania barierowego Esoxx. Próbkę błony śluzowej przełyku oceniono histologicznie z zastosowaniem barwnika – błękitu Evansa, aby ocenić jej przepuszczalność po uszkodzeniu chemicznym (HCl, pH 1,47) z lub bez pepsyny (2000 U/ml). Wykazano, że uszkodzenie błony śluzowej przełyku jest związane z czasem perfuzji i obecnością pepsyny, a w konsekwencji zwiększoną przepuszczalnością błony śluzowej, udokumentowaną zastosowaniem barwnika. Użycie preparatu Esoxx zmniejszyło przepuszczalność uszkodzonej chemicznie błony śluzowej przełyku świń, wykazując efekt ochronny. Badania te potwierdziły, że preparat HA+CS wykazuje działanie ochronne błony śluzowej drogi pokarmowej, i wyznaczyły drogę dalszym badaniom klinicznym na ludziach w leczeniu objawów GERD i NERD. Palmieri i wsp. [29] ocenili wpływ nowego wyrobu łączonego HA+CS u pacjentów z objawami NERD i z małą odpowiedzią na leczenie PPI. Badaniem objęto 20 pacjentów z NERD potwierdzonego badaniem endoskopowym przełyku, którzy zgłaszali zgagę i/lub zarzucanie kwasu przez co najmniej 3 dni podczas 7-dniowego okresu obserwacji poprzedzającego włączenie do badania. W trakcie 14-dniowej terapii stosowali preparat łączony HA+CS w czterech doustnych dawkach podzielonych. Autorzy stwierdzili zmniejszenie znacznego stopnia lub ustąpienie objawów NERD u pacjentów przyjmujących HA+CS w stosunku do grupy otrzymującej placebo, zarówno w odczuwaniu zgagi ($p < 0,03$), jak i zarzucania zawartości żołądka do przełyku ($p < 0,03$). Szybkość działania preparatu doustnego poniżej 30 min była częściej zgłaszana przez pacjentów otrzymujących HA+CS w porównaniu do grupy z placebo (60% vs 30%; $p = 0,05$). Całkowite ustąpienie objawów zaobserwowano u 50% pacjentów leczonych HA+CS w porównaniu do 10% przyjmujących placebo ($p = 0,01$). Terapia preparatem złożonym HA+CS okazała się skuteczna w kontroli refluksu żołądkowo-przełykowego z szybkim początkiem działania [29].

Savarino i wsp. [30] przeprowadzili wielośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą u 154 pacjentów z NERD przyjmujących PPI, u których do terapii podstawowej PPI dodano losowo preparat bioadhezyjny na bazie kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny lub placebo w standardowej dawce przez 2 tygodnie. Celem pracy była ocena, czy leczenie skojarzone polegające na ochronie błony śluzowej oraz supresji wydzielania kwasu żołądkowego (HA+CS oraz PPI) zmniejszy objawy w porównaniu do terapii tylko PPI. Po dwutygodniowym leczeniu ocena jakości życia w grupie przyjmującej Esoxx dołączony do PPI zbliżyła się do tej w populacji osób zdrowych. Wykazano istotną poprawę w zakresie zmniejszenia objawów NERD u pacjentów, u których stosowano połączenie Esoxx z PPI w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i PPI. Ponadto tolerancja i bezpieczeństwo preparatu były wysokie, ponieważ całkowi-



Ryc. 4. Udział kwasu hialuronowego w kolejnych fazach gojenia ran (KH – kwas hialuronowy).

ta liczba zdarzeń niepożądanych była porównywalna z grupą otrzymującą placebo. Wykazano synergiczne działanie produktu Esoxx z leczeniem PPI, sugerując, że ochrona błony śluzowej dodana do supresji kwasu może zmniejszyć objawy i poprawić jakość życia u pacjentów z NERD. Autorzy wskazali na konieczność dalszych badań, aby lepiej ocenić wpływ preparatu HA+CS na barierę błony śluzowej przełyku, a zwłaszcza jego właściwości bioadhezyjne i czas trwania tego działania [30]. Istotnym czynnikiem jest możliwość doraźnego stosowania preparatu, związanego np. z błędem dietetycznym, w celu złagodzenia objawów refluksu. Wykazano, że Esoxx One jest produktem bezpiecznym, dostępnym bez recepty i może stanowić alternatywę dla alkaliów w procesie samoleczenia [29, 30].

Carrasco i wsp. oceniali skuteczność preparatu łączonego HA+CS pod nazwą handlową Ziverel w ostrym zapaleniu przełyku wywołanym radioterapią (RT) lub radiochemioterapią (RT-CH) z powodu: raka płuca, przełyku lub żołądka u 41 chorych. U 38 (92,68%) osób zaobserwowano zmniejszenie objawów po 2-tygodniowym leczeniu preparatem łączonym HA+CS kończącym leczenie zasadnicze. U części chorych był on zastosowany jako jedyne leczenie, a u pozostałych jako uzupełnienie terapii PPI. Autorzy wnioskowali, że preparat łączony HA+CS jest dobrze tolerowany i odgrywa kluczową rolę w łagodzeniu objawowego zapalenia przełyku wywołanego promieniowaniem w wyniku leczenia onkologicznego [39].

Obecne badania są pierwszymi, w których oceniono zastosowanie preparatu łączonego HA+CS z nośnikiem bioadhezyjnym u pacjentów z refluksiem krtaniowo-gardłowym. Dotychczasowe prace dotyczyły leczenia pacjentów z GERD i NERD [29, 30]. Analiza danych na podstawie wskaźnika RSI u pacjentów z LPR wykazała istotną poprawę po zastosowaniu preparatu w zakresie głównych objawów, takich jak: chrypka, chrząkanie, kaszel, dysfagia, śluz oraz uczucie ciała obcego w gardle (Tab. I. i II.). Wiodące objawy: chrząkanie, chrypka i kaszel po jedzeniu/położeniu się, które wskazywały na poważny lub ciężki problem przed leczeniem, uległy zmniejszeniu do poziomu umiarkowanego, tym samym akceptowalnego przez chorego. Do zmian morfologicznych, wskazujących na poważny problem (RFS > 7) przed leczeniem, należały: zaczerwienienie/przekrwienie, obrzęk fałdów głosowych oraz przerost spoidła

tylnego, a stwierdzono je u wszystkich pacjentów. Uległy one natomiast znamiennej zmniejszeniu po zastosowanym leczeniu.

Nawet u 40% pacjentów z NERD nie udaje się uzyskać ustąpienia objawów zgagi i/lub regurgitacji mimo stosowania standardowych lub ponadstandardowych dawek PPI [42]. Tak wysoki odsetek niepowodzeń monoterapii preparatami PPI może wynikać z faktu obecności u pacjentów z LPR refluksu niekwaśnego lub słabo-kwaśnego. Wykazano to u 60 pacjentów z LPR, u których w badaniu pH-metrycznym refluks słabo-kwaśny potwierdzono u 33 pacjentów (55%), niekwaśny u kolejnych 18 (30%), a refluks kwaśny jedynie u 9 osób (15%) [43]. Monoterapia z PPI może być zatem niewystarczająca, aby uzyskać pożądany efekt terapeutyczny i pacjenci z LPR prawdopodobnie potrzebują dodatkowej ochrony i skojarzenia PPI z preparatem protekcyjnym. Badania własne potwierdzają, że preparat łączony HA+CS może znaleźć zastosowanie u pacjentów z LPR jako wspomagający gojenie, umożliwiając lepsze nawilżenie błony śluzowej, zwłaszcza gardła i krtani. Wyniki leczenia LPR z zastosowaniem preparatu złożonego HA+CS dały lepsze efekty w porównaniu ze stosowaniem tylko podstawowego leczenia przeciwrefluksowego. Największy zysk terapeutyczny pod względem zmniejszenia objawów mieli chorzy, u których do dotychczas stosowanej terapii PPI dołączono preparat HA+CS z nośnikiem termoadhezyjnym. Wskazuje się, że jest to jedyny preparat, który po połknięciu tworzy warstwę ochronną na błonie śluzowej przełyku i pomaga w łagodzeniu objawów refluksu oraz taki, który można stosować doraźnie, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu np. z inhibitorami pompy protonowej.

Ograniczeniem niniejszego badania wydaje się wybrana grupa pacjentów, w której wszyscy zgłaszali: chrypkę, chrząkanie, kaszel po jedzeniu/położeniu się. Były to główne powody udania się do lekarza rodzinnego, a następnie do specjalisty laryngologa. Chrypka była najczęstszym objawem kierowania chorych na konsultację laryngologiczną. Jest to w zgodzie ze wskazaniem konsultacji laryngologicznej u każdego chorego w przypadku występowania tego objawu powyżej 3 tygodni. Wyczulenie lekarzy rodzinnych na szybkie kierowanie pacjentów z chrypką, celem wykluczenia choroby nowotworowej, było tutaj znamienne. Jest to również schorzenie, które stanowi istotne utrudnienie pracy osób zawodowo posługujących się głosem. Kolejne ograniczenie pracy to stwierdzenie zmian morfologicznych typowych dla zapalenia tylnego odcinka krtani (*laryngitis posterior*), bez innych znacznych zmian wytwórczych, takich jak: rozległe ziarniniaki krtani, zwężenia nad- i podgłośniowe, rozlane obrzęki krtani. W badanej grupie zmiany morfologiczne w krtani występowały pod postacią: zaczerwienienia/przekrwienia tylnego odcinka krtani, obrzęku fałdów głosowych oraz przerostu spoidła tylnego, które łącznie wystąpiły u wszystkich 51 pacjentów (100%). Obserwowany przerost okolicy spoidła tylnego miał zakres łagodny lub średniociężki, a po leczeniu u 18 pacjentów (35,29%) zmiany o nasileniu średniociężkim (2 pkt) ograniczyły się do łagodnego przerostu, pozostając niezmiennymi u 20 chorych (39,21%). Obejmowały one więc powierzchowne warstwy błony śluzowej, obrazujące raczej wczesne zmiany patologiczne bez istotnych zmian wytwórczych, tzn. takich, w których doszło do trwałych przerostów, często wymagających leczenia operacyjnego. Zmiany morfologiczne krtani obserwowane w badaniu własnym poddawały się leczeniu. Wydaje się zatem, że

zazwyczaj te wczesne stadia choroby łatwiej poddają się terapii. Badania powinny zatem być rozszerzone, aby z większym prawdopodobieństwem wykazać ewentualną skuteczność działania preparatu łączącego HA+CS w przewlekłej obserwacji. Ponadto zaobserwowano, że ustępowanie objawów wyprzedza cofanie się zmian miejscowych, aczkolwiek ulegają one stopniowej regresji. W tych przypadkach 2-tygodniowy okres leczenia wydaje się zbyt krótki, chociaż u jednego z chorych ze stwierdzonym ziarniniakiem wyrostka głosowego prawej nalewki był on wystarczający do uzyskania regresji zmiany (Ryc. 3.). Ponadto trzeba zadać pytania: jak długo powinno być kontynuowane leczenie? Jakich wyników należy spodziewać się po odstawieniu leczenia wspomagającego? Chorzy często sięgają po leczenie uzupełniające, stosując się ściśle do zaleceń dopiero wtedy, gdy wcześniej proponowana terapia nie przynosi efektów, a podstawę jej stanowią inhibitory pompy protonowej. W badanej grupie niespełna połowa chorych poddana była temu leczeniu i właśnie u nich obserwowano największy zysk terapeutyczny z dołączenia leczenia protekcyjnego, obserwując poprawę w zakresie wszystkich zgłaszanych objawów.

Należy zwrócić uwagę, że preparat kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny jest zalecany przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej oraz Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne w algorytmie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z typowymi objawami choroby refluksowej przełyku oraz z podejrzeniem pozaprzełykowej postaci choroby refluksowej [32]. Wskazuje się na jego miejscowe działanie na błonę śluzową przełyku i górnych dróg oddechowych jako preparatu, który w sposób szybki i skuteczny łagodzi objawy poprzez pokrycie błony śluzowej ochronną warstwą i przyspieszenie procesu gojenia oraz regenerację nabłonka przełyku, gardła i krtani. Preparat HA+CS znalazł również zastosowanie w terapii pomostowej w okresie odstawienia preparatów PPI oraz H2-blokerów na 2 tygodnie przed planowym badaniem diagnostycznym w kierunku wykrycia *Helicobacter pylori*.

Od kilku lat w literaturze mamy coraz więcej doniesień na temat niepokojącego zjawiska nieuzasadnionego przewlekłego stosowania PPI i ich szkodliwego działania. Dotyczy ono preparatów stosowanych przewlekłe, przepisywanych przez lekarzy różnych specjalizacji oraz dostępnych bez recepty. Konsekwencją przewlekłej terapii hamującej wydzielanie żołądkowe są: wzrost częstości zakażeń *Clostridium difficile*, zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (ang. *Small intestine bacterial overgrowth*; SIBO) oraz zwiększona podatność na zakażenia typu *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* czy *Listeria monocytogenes*. Do objawów niepożądanych tych leków zaliczamy: niedobór wit. B12, interakcje lekowe, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zaparcia lub biegunki, nudności, zawroty i bóle głowy, zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, wykwity skórne. Nieprawidłowe stosowanie inhibitorów pompy protonowej dotyczy 36–63% pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej oraz 27–76% pacjentów hospitalizowanych [30]. Leki te ponadto zwiększają ryzyko wielu chorób: przewlekłej niewydolności nerek, zawału mięśnia sercowego, zapalenia płuc, złamań kości, zapalenia jelit i otrzewnej oraz demencji [33, 34]. W ostatnich latach wykazano, że GERD wiąże się z większym ryzykiem rozwoju procesu nowotworowego w obrębie dróg oddechowych, w tym nowotworu krtani, nie-

spełna trzykrotnie zwiększając ryzyko zachorowania (OR, 2,86, 95%; CI, 2,65–3,09), a także gardła dolnego i części ustnej gardła (OR, 2,54, 95%; CI 1,97–3,29) [35]. Pierwszymi badaczami, którzy zwrócili uwagę na możliwość udziału refluksu krtaniowo-gardłowego na rozwój raka krtani, byli Cherry i wsp. [36]. Nadal trwają badania nad wpływem LPR na przewlekły stan zapalny oraz na pojawienie się i rozwój komórek nowotworowych w obrębie krtani. Glanz i Kleinsasser opisali 35 przypadków pacjentów z przewlekłym, przerostowym zapaleniem krtani, u których następnie rozwinął się rak [40]. U pacjentów z rakiem krtani częściej też, w porównaniu z populacją kontrolną, obserwuje się epizody patologicznego refluksu żołądkowo-przełykowego [37]. Tym bardziej należy poszukiwać nowych i skuteczniejszych metod leczenia tej jednostki chorobowej.

PODSUMOWANIE

Preparat złożony HA+CS na nośniku bioadhezyjnym, powlekając błonę śluzową krtani i gardła, chroni ją dłużej przed szkodliwym działaniem kwasu solnego i pepsyny oraz przyspiesza gojenie już zmienionej zapalnie błony śluzowej. W znacznym stopniu zmniejsza on dolegliwości związane z LPR, głównie u pacjentów z przewle-

kłym kaszlem oraz chrypką, często jako terapia wspomagająca PPI. Preparat ten: umożliwia lepsze nawilżenie błony śluzowej, zwłaszcza gardła i krtani, wspomaga gojenie zmian błony śluzowej, spowodowanych refluksiem krtani, i jest cennym uzupełnieniem leczenia inhibitorami pompy protonowej. Posiada on również działanie protekcyjne na błonę śluzową, charakteryzuje się dobrą tolerancją przez pacjentów, ponieważ nie stwierdzono objawów niepożądanych po jego stosowaniu u chorych z refluksiem krtaniowo-gardłowym. Wykazano wpływ preparatu na zmniejszenie zarówno głównych dolegliwości związanych z LPR, jak i zmian morfologicznych nim wywołanych. Jednak, aby wykazać rolę tego preparatu w tej postaci GERD, należy rozszerzyć badania na większą grupę chorych z uwzględnieniem pacjentów z bardziej zaawansowanymi zmianami morfologicznymi krtani, głównie wytwórczymi/przerostowymi, oraz ustalić optymalny czas jego stosowania. Zaproponowany okres 2 tygodni w niniejszych badaniach wskazał na istotne zmniejszenie dolegliwości związanych z LPR oraz na częściowe wycofanie się zmian wywołanych chorobą. Nie badano natomiast pacjentów po przewlekłym stosowaniu preparatu, a następnie po jego odstawieniu. Z uwagi na wielkość grupy, ograniczony zakres zmian morfologicznych w krtani, brak obserwacji w przewlekłym zastosowaniu preparatu oraz wynikające z powyższego ograniczenia, badania powinny być kontynuowane i rozszerzone.

PIŚMIENNICTWO

- Vakil N., Zanten S., Kahrilas P.: The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence – Based Consensus. *Am J Gastroenterol.*, 2006; 101: 1900–1920.
- Krogulska A., Wąsowska-Królikowska K.: Refluks żołądkowo-przełykowy a refluks krtaniowo-gardłowy – znaczenie w laryngologii. *Otaryngologia*, 2009; 8(2): 45–52.
- Nowak A., Marek T.: Choroba refluksowa przełyku. *Med Sci Rev Gastroenterol.*, 2002; 1: 24–32.
- Vaezi M.F.: Therapy insight: gastroesophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.*, 2005; 2: 595–603.
- Barry D., Vaezi M.: Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers. *Cleve Clin J Med.*, 2010; 77(5): 327–334.
- Belafsky P., Postma G., Koufman J.: The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.*, 2001; 111(8): 1313–1317.
- David-Raoudi M., Tranchepain F., Deschrevel B.: Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Repair Regen.*, 2008; 16(2): 274–287.
- Volpi N., Schiller J., Stern R., Solter L.: Role, metabolism, chemical modification and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem.*, 2009; 16(14): 1718–1745.
- Fass R., Achem S.R., Harding S.: Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease and the role of night-time gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2004; 20: 26–38.
- Czyżewska A.: Choroba refluksowa – wybrane aspekty diagnostyki i leczenia. *Terapia.*, 2015; 1(323): 7–13.
- Dore M., Maragkoudakis E., Fraley K.: Diet, lifestyle and gender in gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.*, 2008; 53(8): 2027–2032.
- Grudzień-Ziarno A., Ziarno R., Stręk P.: Chronic laryngitis as manifestation of reflux disease. *Mag Orl.*, 2018; 65:13–19.
- Gerson L., Huff F., Hila A.: Arbaclofen placarbil decreases postprandial reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.*, 2010; 105: 1266–1275.
- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A.: The validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.*, 2002; 16: 274–277.
- Koufman J.A.: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.*, 1991; 101: 1–78.
- Koufman J.A.: Low acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: Therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2011; 120(5): 281–287.
- Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y.: Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2002; 127(1): 32–35.
- Morice A.H.: Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther.*, 2002; 15(3): 253–259.
- Kogan G., Soltes L., Stern R., Gemeiner P.: Hyaluronic acid: a natural biopolymer with broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett.*, 2007; 29(1): 17–25.
- Gerdin B., Hallagren R.: Localisation of hyaluronan in the human intestinal wall. *Gut.* 1991; 32(7): 760–762.
- Prince R., Mayers S., Leigh I., Navasaria H.: The role of hyaluronic acid in wound healing. Assessment of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol.*, 2005; 6(6): 393–402.
- Sang-Kyun K., Hyung-Seok L., Kwang-Seob B., Young-Joo L., Soon-Min H.: The effect of hyaluronic acid on anti-inflammatory action on mouse. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.*, 2010; 36(1): 16–22.
- Voinchet V., Vasseur P., Kern J.: Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. *Am J Clin Dermatol.*, 2006; 7(6): 353–357.
- Prince D.R., Berry M.G., Navasaria H.A.: Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 2007; 60(10): 1110–1119.
- Liguori V., Guillemin X., Pesce G.F., Mirimanoff R.O., Bernier J.: Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.*, 1997; 42(2): 155–161.
- Koller J.: Tropical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone a double-blind, clinical study. *Drugs Exp Clin Res.*, 2004; 30(5–6): 183–190.
- Lauder R.M.: Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Ther Med.*, 2009; 17(1): 56–62.
- Simone M., Baldi F., Vasina V., Bacci M.L.: Barrier effect of Esoxx one on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model. *Clinical and Experimental Gastroenterol.*, 2012; 5: 103–107.

29. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto D. et al.: Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2013; 17: 3272–3278.
30. Savarino V., Pace F., Scarpignato C.: Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2017; 45(5): 631–642.
31. Nunes H.S., Pinto J.A., Zavanela A.R., Cavallini A.F., Freitas G.S. et al.: Comparison between the Reflux Finding Score and the Reflux Symptom Index in the Practice of Otorhinolaryngology. *Int Arch Otorhinolaryngol.*, 2016; 20(3): 218–221.
32. Gąsiorowska A., Janiak M., Waśko-Czopnik D., Skrzydło-Radomańska B., Drobniak J.: Postępowanie u pacjentów z chorobą refluksową przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ/General Practitioner.*, 2019; 3(4): 245–265.
33. Vaezi M.F.: Refractory GERD: acid, nonacid, or not Gerd? *Gastroenterology.*, 2004; 99: 989–990.
34. Targownik L.: Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol.*, 2018; 113(4): 519–528.
35. Charles A., Riley C., Wu E.L., Hsieh M.C.: Association of Gastroesophageal Reflux With Malignancy of the Upper Aerodigestive Tract in Elderly Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2018; 144(2): 140v148.
36. Cherry J., Margulies S.: Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope.*, 1968; 78(11): 1937–1940.
37. Dagli S., Dagli U., Kurtaran H.: Laryngopharyngeal reflux In laryngeal cancer. *Gastroenterol.*, 2004; 15(2): 77–81.
38. Maniecka-Aleksandrowicz B., Domarecka-Kołodziej A.: Zmiany w krtani i krtaniowej części gardła w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Otolaryngol. Pol.*, 2004; 3(3): 109–116.
39. Carrasco E., Lopez-Campos F., Sastre-Gallego S., Barrionuevo P., Martín M. et al.: How Efficacious is Ziverel for Symptomatic Relief of Acute Radiation-Induced Esophagitis? *Canc Therapy & Oncol Int J.*, 2017; 7(5): 1–6.
40. Glanz H., Kleinasser O.: Chronische laryngitis und carcinom. *Arch Otolaryngol.*, 1976; 212: 57–75.
41. Sekino T., Murata K.: Age-dependent constitutional change in acidic glycosaminoglycans in human esophagus. *Digestion.*, 1978; 18(5–6): 319–328.
42. Sifrim D., Zerbib E.: Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.*, 2012; 61(9): 1340–1354.
43. Schmidt J., Lapienis M., Stawicki M.: Laryngopharyngeal reflux--own experience in diagnosis and treatment, *Otolaryngol Pol.*, 2013; 67(3): 139–143.

Word count: 7600 Tables: 4 Figures: 4 References: 43

Access the article online: DOI: 10.5604/01.3001.0013.5776 Table of content: <https://otolaryngologypl.com/issue/12453>

Corresponding author: Wioletta Pietruszewska; I Katedra Otolaryngologii, Klinika Otolaryngologii, Onkologii Głowy i Szyi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; e-mail: wioletta.pietruszewska@umed.lodz.pl

Copyright © 2019 Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o. All rights reserved.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Cite this article as: Chmielecka-Rutkowska J., Tomasiak B., Pietruszewska W.: The role of oral formulation of hyaluronic acid and chondroitin sulphate for the treatment of the patients with laryngopharyngeal reflux; *Otolaryngol Pol* 2019; 73 (6): 10.5604/01.3001.0013.5776



ESOXX® ONE

dla pacjentów cierpiących
z powodu **zgagi i regurgitacji**

ESOXX® ONE

Do stosowania u pacjentów:

- cierpiących pomimo stosowania leków – jako **terapia dodana**³,
- w okresie odstawienia leków – jako **terapia pomostowa**.



Chroni śluzówkę przełyku²



Szybko znosi objawy refluksu¹



Jedyny zawierający kwas hialuronowy, który działa w przełyku¹



Dodany do IPP u pacjentów z NERD[†] statystycznie znamienne zmniejsza nasilenie objawów, m.in. w zakresie zgagi i regurgitacji vs sam IPP i poprawia jakość życia pacjentów³**



WSKAZANIA: ESOXX® ONE to wyrób medyczny o działaniu miejscowo-ostaniającym, który pozwala na szybkie złagodzenie objawów związanych z refluksiem żołądkowo-przełykowym, takich jak zgaga, ból w nadbrzuszu, zarcucanie treści żołądkowej do przełyku, kaszel podrażnieniowy, dysfonia (chrypka). Choroba refluksowa przełyku charakteryzuje się objawami takimi jak zgaga, zarcucanie treści żołądkowej do przełyku, kaszel podrażnieniowy, dysfonia, które mogą, choć nie muszą, być powiązane z występowaniem zapalnych zmian nadżerkowych błony śluzowej przełyku. Objawy GERD są zazwyczaj bardziej odczuwalne w pozycji leżącej i mogą nasilać się w trakcie snu. ESOXX® ONE to połączenie kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny, które ze względu na swój oryginalny i innowacyjny mechanizm działania chronią błonę śluzową przełyku. ESOXX® ONE zawiera także poloxamer 407 – składnik o wysokiej zdolności przylegania do błony śluzowej przełyku. Dzięki niemu kwas hialuronowy i siarczan chondroityny dłużej powlekają śluzówkę, chroniąc ją przed działaniem kwasu solnego wytwarzanego w żołądku. Siarczan chondroityny ma również działanie wspomagające w procesie gojenia błony śluzowej przełyku. **SKŁAD:** Kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, poliwinylpiperolidon, ksylitol C, benzoesian sodu, sorbinian potasu, aromaty, woda demineralizowana, poloxamer 407. **OPAKOWANIE:** 14 ESOXXetec (saszetek jednodawkowych) po 10 ml. **DAWKOWANIE I SPOSÓB UŻYCIA:** 1 ESOXXetka (pojedyncza saszetka) 10 ml po głównych posiłkach i/lub przed snem lub zgodnie z zaleceniami lekarza. Końcówkę saszetki należy odciąć nożyczkami lub oderwać w miejscu zaznaczonym przerywaną linią. Syrop można wypić bezpośrednio z saszetki. Syrop nie wymaga rozcieńczenia. **PRZECIWSKAZANIA:** Brak jest szczególnych przeciwwskazań, z wyjątkiem przypadków nadwrażliwości na którykolwiek ze składników. W takiej sytuacji należy przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem. Pomimo że nie są znane działania niepożądane, nie zaleca się stosowania ESOXX® ONE w okresie ciąży lub w pierwszych miesiącach karmienia. W każdym przypadku należy najpierw skonsultować się z lekarzem. **OSTRZEŻENIA:** Nie należy przekraczać zalecanej dawki. Jeżeli dolegliwości nie ustępują, należy skonsultować się z lekarzem. Nie należy stosować produktu po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Przechowywać w chłodnym, suchym miejscu, z dala od źródeł ciepła. Nie zamrażać. Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci. **WYTWÓRCA:** Apharm srl, via Roma 26, 28041 Arona, Włochy **DYSTRYBUTOR:** Alfasigma Polska Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 96, 00-807 Warszawa; tel.: +48 22 8240364

* ESOXX® ONE znosi objawy refluksu u 60% pacjentów w czasie ≤30 minut. ** IPP (Inhibitor Pompy Protonowej). † NERD (Non-erosive Reflux Disease).

1. Palmieri B et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. 2013; 17:3272–3278.

2. Di Simone MP et al. Clin. Exp. Gastroenterol. 2012; 5:103–107.

3. Savarino V et al. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid–chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. Aliment. Pharmacol. Ther. 2017 Mar; 45(5):631–642.

ALFASIGMA