

인후두역류의 약물치료

한림대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

주 형 로

= Abstract =

Medical Treatment of Laryngopharyngeal Reflux

Hyung Ro Chu, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Otolaryngological manifestations of acid reflux include a wide range of pharyngeal and laryngeal symptoms ; and the constellation of symptoms has been called laryngopharyngeal reflux (LPR). In the absence of definite diagnostic criteria, LPR disease remains a subjective entity. A diagnosis of LPR is usually based on response of symptoms to empirical treatment. Investigative modalities such as pH monitoring and, more recently, impedance studies are generally reserved for treatment failures. LPR usually requires more aggressive and prolonged treatment to achieve regression of both symptoms and laryngeal findings. The suppression of gastric acid and secretion with anti-secretory agents has been the mainstay of medical treatment for patients with acid-related disorders. The suppression of gastric acid secretion achieved with H₂-receptor antagonist (H₂RA) has proved suboptimal for relief of reflux symptoms. The rapid development of tolerance and rebound acid hypersecretion after the withdrawal of H₂RA limit their clinical use. Proton pump inhibitors (PPI) have been proved to be very effective for suppressing intragastric acidity, but the optimal dose and duration is unknown. Current evidence indicates that pharmacologic intervention should include, at a minimum, a 3 month trial of twice daily PPI. Symptoms of LPR improve over 2 months of therapy. The physical findings of LPR resolve more slowly than the symptoms and this continues through out at least 6 months of treatment. For most patients with LPR, twice daily dosing with a PPI is usually recommended for an initial treatment for a period of no less than 6 months treatment, and lifetime treatment may be required.

KEY WORDS : Laryngopharyngeal reflux · H₂-receptor antagonist · Proton pump inhibitor.

서 론

이비인후과를 방문하는 많은 환자들이 인두통, 음성 변화, 잦은 헛기침(throat clearing), 인후두 이물감 등의 증상을 주소로 내원한다. 환자들은 대부분 특별한 병력이 없으며 진찰 검사에서도 이상이 없는 경우가 많으므로, 일반적인 혈액검사나 위식도 조영술 등의 검사를 하게 되고 이후에는 “이상 없습니다. 암은 아닙니다.”라고 환자를 안심시키고 불안감을 덜어줄 수는 있으나 특별한 진단을 붙이지 못하기 때문에 지속적인 추적 관찰과 치료 방침을 결정하는데 문제점이 있다.

논문접수일 : 2007년 11월 10일

심사완료일 : 2007년 11월 13일

책임저자 : 주형로, 150-950 서울 영등포구 대림 1동 948-1

한림대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

전화 : (02) 829-5217 · 전송 : (02) 842-5217

E-mail : hrchu@hallym.ac.kr

이런 부류의 환자군들은 항상 임상적으로 문제가 되어왔으며, 1707년 Purcell은 그 원인으로 피대근(strap muscle)의 경련을 제시하였다.¹⁾ 이후 윤상인두근(cricopharyngeal muscle)의 경련이 원인으로 주장되기도 하였으며, 동일 증상의 환자에서 자주 발견되는 만성 부비동염, 설편도염, 만성 갑상선질환, 정신과적 문제 등도 유발 인자로 추정하였다. 최근 들어 인두 증상을 유발하는 기저 원인으로 위식도역류가 밀접하게 결부된 것으로 밝혀지면서 적극적인 진단법의 개발과 치료에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 1968년 후두의 접촉성 궤양의 원인이 위산의 역류라는 주장이 대두되었으며, 1970년대에는 위산의 역류에 의한 후두 후방의 염증성 병변을 ‘posterior laryngitis’라는 새로운 질병군으로 분류하였다.^{2,3)} 1980년대 들어 Koufman이 이비인후과 영역에서 위산 역류의 중요성을 강조하면서 인후두역류(laryngopharyngeal reflux ; LPR)라는 병명을 처음으로 사용하였다.⁴⁾⁵⁾

위산과 관련된 질환의 치료는 1970년대에 H₂ 수용체 차단제(H₂-receptor antagonist ; H₂RA), 1980년대에 양

성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor ; PPI)가 개발되면서 획기적인 전기가 마련되고 많은 환자에서 수술을 피하고 약물로 완치가 가능하게 되었다.⁶⁻⁸⁾ 인후두 역류와 관련하여 제산제(antacid), 점막 보호제, 위장관 운동촉진제(prokinetics) 등도 치료제로 사용할 수 있고, 일부에서는 유의한 효과를 기대할 수 있지만, 여기서는 위의 산도를 조절함으로써 치료효과를 나타내는 H₂RA와 PPI에 대해 알아보고자 한다. 현재까지의 연구와 임상실험의 결과는 위산 분비의 억제, 위 십이지장궤양의 치료, 식도염, 인후두 역류 및 위산과 관련된 증상의 치료에서 H₂RA에 비하여 PPI가 유의하게 효과적인 치료결과를 나타내는 것으로 밝혀져 있다. 하지만 이 두 약제는 서로 다른 기전으로 작용하며 각각의 장점과 단점, 그리고 한계점을 가지고 있다.

H₂ 수용체 차단제 (H₂-Receptor Antagonist ; H₂RA)

H₂RA인 cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine 은 벽세포(parietal cell)의 H₂ 수용체를 경쟁적이고 가역적으로 차단하여 산의 분비를 억제하며, 주로 기저 산분비(basal acid secretion)를 효과적으로 억제한다.⁹⁾ 기저 산분비는 야간에 가장 오래 지속되므로 약제의 투여는 저녁식사 후 또는 취침 전에 복용하는 것이 효과적이다. 이러한 야간 산분비 억제는 PPI 제제인 omeprazole보다 더 우수하여, PPI의 단점인 nocturnal acid breakthrough(NAB)의 보완을 위한 복합 투여의 실질적인 근거가 되고 있다.¹⁰⁾

H₂RA는 경구 투여 후 급속히 흡수되어 1~3시간 내에 혈중 최대농도에 도달한다. 일부(<10~30%)가 간에서 대사되고, 나머지는 신장으로 배출되므로, 신장 기능이 저하된 환자에서는 투여량을 조절하여야 한다. 모든 H₂RA들은 경구 투여 및 근육과 혈관주사가 가능하며, 치료 농도에 신속히 도달하기 때문에 효과의 발현이 빠르고, 그 효과는 4시간에서 12시간 정도 지속된다. 그러므로 약제의 효과 지속시간에 따라 하루 3~4회의 복용이 필요하다. 부작용은 3% 이하로 드물게 발생한다. 주로 설사, 두통, 피로감, 근육통, 변비 등의 가벼운 증상이지만, cimetidine을 고용량으로 장복하는 경우에는 남성에서 여성형유방증(Gynecomastia), 여성에서 젖 분비과다(galactorrhea) 등이 발생할 수 있다. 또한 정자수의 감소와 가역적인 발기불능도 보고된 바 있다.

약제 내성(tolerance)은 H₂RA의 가장 중요한 치료실패의 원인으로 강조되고 있다. 일반적인 정의에 의하면, 내성이란 초기 저용량의 약제로 얻을 수 있는 효과와 동일한 효과를 얻기 위하여 이후의 투여 용량을 늘려야 하는 경우를

의미한다. 하지만 H₂RA의 경우에는 장기 투여하면 용량을 증가시켜도 초기의 효과만큼의 산 분비 억제 효과를 얻을 수 없으며, 그럼에도 불구하고 임상적으로는 궤양 치료에서 유지 용량의 약제를 장기간 투여하는 경우라도 질병의 완치를 위하여 약제의 용량을 늘릴 필요가 없기 때문에 일반적인 내성의 정의와는 차이가 있다.¹¹⁾¹²⁾ 그러므로 H₂RA의 이러한 현상을 정확하게 표현한다면, 초기 투여에 대한 과도한 효과의 발현으로 보는 것이 옳다고 주장하고 있다. 또 다른 H₂RA의 특성이 반항성 산 과다분비(rebound acid hypersecretion)이다. 이는 H₂RA의 투약을 갑자기 중단하는 경우 일시적으로 위산의 분비가 치료전 수준으로 돌아가는 것을 의미하며 궤양 증상의 재발현과 궤양 재발의 원인이 될 수 있다. 기저 원인은 확실히 밝혀져 있지 않지만, 최근의 동물실험에 의하면 벽세포의 H₂ 수용체와 adenylate cyclase의 상승효과가 원인으로 밝혀지고 있다.¹³⁾¹⁴⁾

양성자 펌프 억제제 (Proton Pump Inhibitor ; PPI)

양성자 펌프 억제제인 omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole은 벽세포의 산 분비 과정에서 최종 단계를 차단하는 효과적인 산분비 억제제이다. 모든 약제가 약염기성을 띠며, pKa는 4 정도로 유사한 작용기전과 효과를 나타낸다. 인체에 투여된 약제는 그 자체로는 활성을 나타내지 못하고, 벽세포 세관(canalculus)에 있는 산과 반응하여 tetracyclic cationic sulphenamide로 변환되어야만 양성자 펌프의 특정 cysteine과 결합하여 양성자 펌프의 기능을 차단함으로써 산 분비를 억제하게 된다.¹⁵⁾ 이때의 결합은 공유결합으로 이루어져 비가역적이기 때문에 위산 억제작용이 다른 약제에 비하여 우수하고 오래 지속된다. 하지만 PPI 제제는 활성화된 양성자 펌프에만 반응할 수 있으므로, 이미 존재하고 있는 세포질 내의 비활성 양성자 펌프에는 작용할 수 없다. 그러므로 약제 투여 후 최대 효과를 나타내기 위해서는 많은 양의 양성자 펌프를 억제할 수 있도록 여러 번의 투약이 이루어져야 한다.¹⁶⁾ 또한 약제의 특성상 양성자 펌프가 최대한 활성화되는 음식 섭취 이전에 약제를 투여하는 것이 가장 효과적이기 때문에, 아침 식사 30분 또는 1시간 전에 투여하도록 권유하고 있다. 가장 흔한 합병증으로는 오심, 복부통, 변비, 복부팽만, 설사 등이 드물게 발생할 수 있으며, 아급성 근육병증, 관절통, 두통, 피부발적 등이 보고되고 있다. Omeprazole을 장기 투여하면 5~10%에서 고가스트린혈증(hypergastrinemia)이 나타난다. 가스트린은 상피세포의 성장인자이기 때문에 이론적으로는 가스트

린의 상승이 위장관계의 종양을 유발할 가능성이 있다. 실제로 실험동물에서는 약제의 장기 투여 후 enterochromaffin-like 세포의 증식과 위장의 carcinoid 종양의 발생이 확인되었다.¹⁷⁾ 인체에서의 가능성은 간과할 수 없지만 20여 년간의 약제사용 결과를 볼 때 고가스트린혈증에 따른 염려로 약제를 중단할 필요는 없지만 장기 투여 환자에서 가스트린 수준에 대한 검사와 관찰은 필요하다.

PPI는 매우 효과적이고 안전한 약제이지만 현재 사용되고 있는 PPI 제제들도 여전히 이상적인 산 억제제라고 볼 수는 없다. 이상적인 산 억제제가 되기 위해서는 24시간 동안 고르게 산도의 조절이 완전히 이루어져야 하며, 농도 따라 일정한 약제효과와 약역학능, 임상적으로는 환자들에게 재현성이 있어야 하고, 높은 생체이용률, 빠른 효과를 필요로 하며, 다른 약제와의 반응이나 음식 섭취에 따른 유의한 상호작용이 거의 없어야 한다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 하지만 PPI의 제1세대 약물인 omeprazole, pantoprazole, lansoprazole은 한계점을 가지고 있다. 이 약제들은 투약 환자들에게서 개인에 따라 효과가 일정하지 않고 다양하게 나타나며, 다른 약제와의 상호작용으로 인한 부작용의 가능성도 있다. 또한 약역학능도 투여시간과 음식물 섭취에 상당한 영향을 받으며, 약제의 효과 발현이 느리고, 최대의 효과를 얻기 위해서는 반복적인 약제 투여가 필요하다. 산도 유지에 있어서도 지속적인 효과를 나타내지 못하는 한계점이 있다. 그 대표적인 현상이 NAB이다. NAB의 정의는 하루에 1시간 이상 위장관 내의 pH가 4 이하로 떨어지는 것인데, omeprazole 20 mg을 하루 두번 복용하는 환자의 90% 이상에서 야간에 발생하는 것으로 보고되고 있다.¹⁰⁾ 치료에 대한 저항성은 PPI가 H₂RA에 비하여 드물지만 위식도역류환자의 5~10%, 위궤양 환자의 2~8%에서 보고되고 있다. PPI 저항성 환자들의 경우 일부는 야간의 불충분한 위산 조절이 원인이 될 수 있으며, 이때는 H₂RA의 취침전 추가 복용이 필요하다. 이 외에 omeprazole 투여에도 불구하고 24시간 중 50% 이상의 시간 동안 pH가 4 이하로 떨어지는 'true omeprazole-resistance'를 보이는 경우가 있으며, 약제의 활성화된 sulfenamide가 결합하는 양성자 펌프의 cysteine 813과 822의 변이가 원인이다.²⁰⁾ 일반적으로 H₂RA로 조절되지 않는 위식도역류증의 많은 경우가 PPI에는 충분히 반응하지만, 고용량 omeprazole로 조절되지 않는 일부 환자들에서 고용량의 H₂RA에 반응하는 경우도 보고되고 있다.²¹⁾

인후두역류증 환자의 약물치료

인후두역류의 치료 약제에는 제산제, 점막보호제, 소화관

운동 촉진제, H₂RA, PPI가 있다. 제산제는 위산 중화작용에 관여하여 역류 질환의 전형적인 증상이 간헐적으로 나타나는 환자에서 증상 완화에 도움을 줄 뿐만 아니라, 지속적인 약물치료를 받고 있는 환자에서 증상이 악화되었을 때 보조제로 사용할 수 있다.²²⁾ 점막 보호제인 sucralfate는 펩신과 산에 의해 손상 받은 점막의 치유와 보호를 위해 보조 약제로 사용하면 도움이 될 수 있다.²³⁾ H₂RA 중에서는 ranitidine이 cimetidine에 비하여 더 강력한 위산 분비 억제가 증명되었으며, LPR 치료에는 가장 유효한 H₂RA이다.²⁴⁾ 과거에 주로 시행되었던 초기 치료 방법은 생활양식의 조절과 함께 제산제 또는 H₂RA의 투여로 증상을 조절하며, 이에 반응이 없을 경우 단계적으로 치료 강도를 높이는 것이었으나, 최근에는 PPI를 일차적으로 사용하는 것이 일반적인 추세이다. 하지만 여기에도 객관적이 증거나 합의는 부족한 실정이다.

PPI 약제에 대한 임상 증거를 위한 최근의 prospective randomized placebo-controlled double blind 연구들을 분석해 보면, 2~3개월의 omeprazole 40mg bid, rabeprazole 20mg bid, pantoprazole 40mg qd를 투여한 결과, 위약(placebo) 군이나 투약군 상관 없이 모두 증상의 호전을 보였으나 위약 군과 투약군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.²⁵⁻²⁷⁾ 이러한 결과의 원인은 결과의 해석과 분석이 주관적인 증상에 의존하는 경우, 위약에 의한 반응이 높게 나타나는 경향이 뚜렷하기 때문이다. 또한 LPR의 정확한 진단에도 문제가 있다. 이미 가장 좋은 진단방법으로 알려진 이중탐침 pH 검사도 그 정확성에서 많은 문제점을 안고 있다. 이제까지의 연구결과를 종합해 보면 연구자마다 탐침의 위치가 다를 뿐 아니라 LPR이 의심되는 환자를 검사한 결과에서 50% 전후의 양성률을 보이 것이 이 검사의 민감도가 떨어지거나 증상에 따른 진단에 초과진단(over-diagnosis)됨을 의미한다.²⁸⁾ 진단 검사의 부정확성과 주관적 판단 요소는 최근의 치료에서 경험적 치료(empiric therapy)가 우선시 되는 이론적 근거로 작용하고 있다. 또한 LPR의 기저 원인에 있어서도, 질환의 원인이 위산 뿐 아니라 점막 보호작용, 위 식도의 운동성 및 괄약근의 문제, 산 이외의 물질에 의한 자극 등 여러 원인들의 복합 작용으로 인한 것일 가능성이 많기 때문에 단지 위산의 분비만을 억제하는 PPI만으로 증상의 호전과 병변의 완치에 부족하여 치료 결과의 모순을 초래하게 된다고 추측하고 있다.²⁹⁾

투여량과 투여 기간에서도 많은 논란이 있다. 그럼에도 불구하고 최근의 임상 연구들이 어느 정도 치료 방침을 제시하고 있다. Park 등의 연구에서는 PPI를 2개월간 투여하여, 하루 한번 투여한 군에서는 28% 만이 치료에 반응을 보인 반면, 하루 2회 투여한 군에서는 50%의 반응을 보였

다.³⁰⁾ 이 환자들을 하루 2회씩 2개월간 더 투여한 결과, 반응이 없었던 환자들 중 50%에서 반응을 보여 결과적으로 PPI를 4개월 동안 하루 2회 투여로 총 70%의 치료 반응을 보고하고 있다. 또한 NAB의 극복으로 위한 H₂RA의 복합 투여는 치료 효과에 있어서 PPI 단독 투여군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. PPI 투여와 함께 H₂RA의 취침 전 투약은 야간의 산분비 억제에 목적이며, 여러 연구에서 서로 다른 결과를 보고하고 있으나 결론적으로는 투여 초기에는 효과를 나타내지만 장기적으로 사용하는 경우에는 약제 내성으로 인하여 유의한 효과가 없는 것으로 판단된다.³¹⁾³²⁾ Belafsky 등은 40명의 환자에 대하여 pH 검사, reflux symptom index(RSI), reflux finding score(RFS)로 LPR을 진단하고 하루 2회의 PPI를 6개월 동안 투여하면서 2개월, 4개월, 6개월째 증상과 후두소견을 관찰하였다. 여기에서 RSI는 2개월째 호전을 보이고 더 이상 변화가 없었던 반면, RFS는 2, 4, 6개월에 각각 19%, 37%와 47%로 투약 기간이 길수록 호전 정도가 향상되는 것을 확인하였다. 이 실험 결과의 의미는 치료 종결의 결정을 증상 호전을 기준으로 하게 되면, 완치 이전에 투약을 중단하게 될 가능성이 많기 때문에 투약 중단의 기준을 증상으로 하지 말고, 적어도 6개월간은 지속적으로 투여하면서 후두의 소견이 정상화 되는 것을 확인하는 것이 필요하다는 것이다.³³⁾

2002년 미국 이비인후-두경부외과학회의 발성, 음성, 연하장애 위원회에서 제시하고 있는 치료법을 살펴보면 다음과 같다.³⁴⁾ H₂RA와 PPI가 GERD와 LPR에서 사용되고 있으며, 일반적으로 LPR은 적극적이고 장기간의 치료를 필요로 한다. 후두는 식도에서 나타나는 상피세포의 방어기전이 없기 때문에 간헐적인 위산 노출에도 식도와는 다르게 심각한 손상이 유발될 수 있다. 치료 계획은 증상과 역류의 정도에 기초하여 수립한다. 경미하거나 간헐적인 증상은 음식이나 생활양식을 조절과 함께 ranitidine과 같은 H₂RA를 사용한다. 그러나 대부분의 LPR 환자들은 적어도 하루 2회의 PPI의 투약이 필요로 하는데, 이는 현재까지의 어떤 PPI도 16.8시간 이상 지속적으로 pH를 4 이상으로 유지할 수 없기 때문이다. 일부 필요한 환자에 대해서는 PPI와 H₂RA를 같이 처방할 수 있다. 증상의 호전은 2~3개월 내에 나타나지만 후두 소견이 호전되기까지는 6개월이나 그 이상이 소요된다. 그러므로, PPI를 하루 2회 초기치료에 최저 6개월간 투여하는 것을 권유하고 있다.

결 론

인후두 역류 질환의 치료는 생활 양식의 조절과 함께 제

산제, H₂RA, 소화관 운동 촉진제를 사용하였으나, 최근 보힘에서 PPI의 사용이 인정되면서 초기 치료부터 적극적으로 사용되고 있다. 현재까지의 연구결과를 종합해 보면, 인후두 역류질환에서 PPI가 가장 효과적인 것으로 판단되지만 해결하여야 할 문제점은 아직도 많다. 우선 정확한 진단이 필수적인데도 불구하고, 객관적이고 확진이 가능한 진단 방법이 없기 때문에, 의사와 환자의 입장에서 장기간을 요하는 치료의 시작을 결정하기 힘들다. 병태생리학적 기전에서도 위산의 역류만이 유일하게 작용하는 것이 아니라, 점막의 방어 반사작용과 감각의 소실, 음성과용, 위산 이외의 비 산성(non-acid) 물질에 의한 후두 자극의 가능성 등 다양한 기전이 병인으로 작용한다는 증거들이 제시되고 있으며, 이러한 다양한 원인에 의한 증상과 손상을 PPI 투여만으로 완치하기에는 한계가 있다. 하지만 최근까지의 가장 경제적이고 효과적인 치료 약제인 PPI 체제를 충분한 용량을 지속적으로 투여하기 위해서는, 이에 합당한 보험 인정 기준이 만들어 질 수 있도록 하는 학회 차원의 노력도 필요하리라 생각된다.

중심 단어 : 인후두역류 · H₂수용체 차단제 · 양성자 펌프 억제제.

REFERENCES

- 1) Purcell JA. *A treatise of vapours or hysteric fits*, 2nd ed. London: 1707.
- 2) Cherry J, Siegel CI, Marguiles SI, Donner M. *Pharyngeal localization of symptoms of gastro-oesophageal reflux*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79:912-5.
- 3) Delahunty JE, Ardran GM. *Globus hystericus-a manifestation of reflux oesophagitis*. *J Laryngol Otol* 1970;84:1048-54.
- 4) Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell DO. *Chronic hoarseness secondary to Gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-hour ambulatory pH monitoring*. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1503-8.
- 5) Koufman JA. *The otolaryngologic manifestation 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.
- 6) Brimblecombe RW, Duncan WA, Durant GJ, Ganellin DR, Parsons ME, Black JW. *The pharmacology of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist*. *Br J Pharmacol* 1975;53:435-6.
- 7) Henn RM, Isenberg JI, Maxwell V, Sturdevant RA. *Inhibition of gastric acid secretion by cimetidine in patients with duodenal ulcer*. *N Engl J Med* 1975;293:371-5.
- 8) Fellenius E, Berglindh T, Sachs G, Olbe L, Elander B, Sjostarand SE, Wallmark B. *Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺-K⁺)ATPase*.
- 9) Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. *Definition and antagonism of histamine H₂-receptors*. *Nature* 1972;236:385-90.
- 10) Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. *Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:763-7.
- 11) Kurata JH, Koch GG, Nogawa AN. *Comparison of ranitidine and cimetidine ulcer maintenance therapy*. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:

- 644-50.
- 12) Hunt RH, Cedreberg C, Dent J, Halter F, Howden C, Marks IN, Rune S, et al. *Optimizing acid suppression for treatment of acid-related disease. Dig Dis Sci* 1995;40:20S-49S.
 - 13) El-Omar E, Banerjee S, Wirz A, Penman I, Ardill JE, McColl KE. *Marked rebound acid hypersecretion after treatment of ranitidine. Am J Gastroenterol* 1996;91:355-9.
 - 14) Huang JQ, Hunt RH. *Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors for practicing physician. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:355-70.
 - 15) Sachs G. *Proton pump inhibitors and acid-related diseases. Pharmacotherapy* 1997;17:22-37.
 - 16) Wolfe MM, Sachs G. *Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, Gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. Gastroenterology* 2000;118:S9-S31.
 - 17) Koh TJ, Chen D. *Gastrin as a growth factor in the gastrointestinal tract. Regul Pept* 2000;93:37-44.
 - 18) Huber R, Kohl B, Sachs G, Senn-Bilfinger J, Simon WA, Sturm E. *The continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:363-78.
 - 19) Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. *Acid suppression therapy: where do we go from here? Dig Dis* 2006;24:11-46.
 - 20) Leite LP, Lambrecht N, Sachs G, Castell D, Lagerstrom P. *Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acid pump? Gastroenterology* 1995;108:A147.
 - 21) Leite LP, Just RJ, Catell DO, Lagerstrom PO. *Control of gastric acid with high dose H2-receptor antagonists after omeprazole failure: report of two cases. Am J Gastroenterol* 1995;90:1874-7.
 - 22) Katz PO, Castell DO. *Medical therapy of supraesophageal Gastroesophageal reflux disease. Am J Med* 2000;108:170S-177S.
 - 23) Storr M, Meining A, Allescher HD. *Pathophysiology and pharmacological treatment of Gastroesophageal reflux disease. Dig Dis* 2000;18:93-102.
 - 24) Richards DA. *Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of cimetidine and ranitidine. J Clin Gastroenterol* 1983;5:81-90.
 - 25) Noordzij JP, Khidr A, Evnas BA, Desper E, Mittal RK, Reibel JF, et al. *Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. Laryngoscope* 2001;111:2147-51.
 - 26) Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, Patil MS, Schwartzbauer HR, Long JD, et al. *Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngopharyngitis: a randomized placebo-control trial. Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:342-50.
 - 27) Wo JM, Koopman J, Harrell SP, Parker K, Winstead W, Lentsch E. *Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. Am J Gastroenterol* 2006;101:1972-8.
 - 28) Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. *Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. Am J Gastroenterol* 1997;92:825-9.
 - 29) Vaezi MF. *Sensitivity and specificity of reflux-attributed laryngeal lesions: experimental and clinical evidence. Am J Med* 2003;115:97S-104S.
 - 30) Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, et al. *Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. Laryngoscope* 2005;115:1230-80.
 - 31) Ours TM, Fackler WK, Richter JE, Vaezi MF. *Nocturnal acid breakthrough: clinical significance and correlation with esophageal acid exposure. Am J Gastroenterol* 2003;98:545-50.
 - 32) Bove MJ, Rosen C. *Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:116-23.
 - 33) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. Laryngoscope* 2001;111:979-81.
 - 34) Koufman JA, Aviv JE, Caisno RR, Shaw GY. *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;127:32-5.