



С.М. Ткач

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Эффективность ингибиторов протонной помпы у больных с ларингофарингеальным рефлюксом

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ, ларингофарингеальный рефлюкс, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, новый алгоритм ведения.

Как известно, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), определяемая как наличие симптомов или повреждений, связанных с рефлюксом желудочного содержимого в пищевод, может манифестировать как пищеводными, так и внепищеводными проявлениями. Когда эффекты гастроэзофагеального рефлюкса распространяются за пределы пищевода, говорят об экстраэзофагеальном рефлюксе (ЭЭР). Наиболее частой манифестацией ЭЭР являются различные ларингофарингеальные расстройства. Этот феномен известен как ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР).

Установление корреляции между ГЭРБ, ЛФР и ларингофарингеальными расстройствами затруднено, поскольку эти состояния широко распространены в общей популяции и большинство больных с ЛФР не сообщают о таких классических симптомах как изжога и регургитация [15, 16]. Тем не менее, в большом исследовании типа случай – контроль, в котором сравнивались 101 366 пациентов с ГЭРБ и 101 366 лиц контрольной группы, была обнаружена сильная связь между эзофагитами или стриктурами и некоторыми ларингофарингеальными расстройствами [8]. Еще одно исследование типа случай – контроль 1980 детей с ГЭРБ и 7920 лиц контрольной группы выявило схожую связь между ГЭРБ и педиатрическими ларингофарингеальными симптомами [5]. Третье подобное исследование показало повышение риска рака гортани и глотки у пациентов с ГЭРБ [6].

Спектр ларингофарингеальных расстройств при ГЭРБ

Наиболее частыми ГЭРБ-зависимыми ларингофарингеальными расстройствами являются хронический ларингит, охриплость голоса, кашель, глобус, боли в горле, чрезмерное откашливание и отхаркивание, синдром постназального затекания, неприятный запах изо рта [9, 20, 21, 42]. Реже встречаются такие ларингофарингеальные расстройства как пароксизмальный ларингоспазм, поверхностная ulcerация и гранулемы, гортанный и подглоточный стеноз, карцинома глотки и гортани [6, 9, 28]. Подсчитано, что около 10 % ЛОР-пациентов могут иметь расстройства или симптомы, связанные с ГЭРБ [42]. Персистирующие боли в горле и хронические ларингиты ассоциируются с ГЭРБ не менее чем в 60 % случаев [39]. Глобус, определяемый как чувство комка в горле, может быть вызван ЛФР более чем у 50 % больных [26, 35].

ЛФР считается одной из основных причин возникновения различных патологий гортани. Большинство гастроэнтерологов рассматривают ЛФР как экстраэзофагеальное проявление ГЭРБ, в то время как отоларингологи считают, что ЛФР и ГЭРБ являются двумя совершенно разными заболеваниями с разными механизмами и клиническими проявлениями [41]. По-видимому, правильнее будет утверждать, что ЛФР является ларингофарингеальным осложнением ГЭРБ. ЛФР считается причиной ощущения ком-

ка в горле, охриплости голоса, хронического кашля и частых простудных заболеваний горла у 60–70 % населения западных стран [39, 48]. Однако эти же симптомы могут быть вызваны и другими факторами, такими как перенапряжение голосовых связок, курение, прием медикаментов или аллергия [21]. Появление зернистости задней стенки гортани, эритемы и отека могут также определяться у здоровых людей.

Ранние экспериментальные исследования показали, что повторяющееся воздействие желудочного сока на заднюю стенку гортани приводит к ее прогрессирующему воспалению, контактной ulcerации и в итоге — к развитию гранулем [17, 20, 42]. Наиболее частые ларингеальные расстройства, связанные с ГЭРБ, вовлекают в процесс заднюю стенку гортани и включают отек и эритему слизистой оболочки, распространяющуюся на черпаловидные хрящи, межчерпаловидные пространства и часто — на заднюю треть голосовых связок (задний ларингит). До недавнего времени эти признаки рассматривались как клинические критерии «рефлюкс-ларингита». Была предложена специальная шкала рефлюксных признаков (ШРП), предназначенная для оценки эффективности лечения ларингеальных расстройств, связанных с ГЭРБ [2]. Однако даже у пациентов с ларингеальными симптомами, у которых при ларингоскопии никаких изменений не находили, внутрипищеводный рН-мониторинг и верхняя эндоскопия нередко фиксировали наличие ГЭРБ [20, 21].

Диагностика ЛФР

Для диагностики ЛФР необходимо, чтобы в течение последних 4 недель отсутствовали инфекции верхних дыхательных путей или аллергические причины ларингита. Клиническими критериями рефлюкс-ларингита обычно считают наличие по крайней мере одного из таких симптомов, как охриплость голоса, ощущение комка, постоянного дискомфорта в горле и частые простудные заболевания горла в течение не менее 1 месяца в предыдущем году [18].

При подозрении на ЛФР отправной точкой является начальная ларингоскопия. При осмотре гортани у таких пациентов могут быть обнаружены как незначительные, так и выраженные изменения. Повреждения гортани и глотки, часто рассматриваемые как связанные с ГЭРБ, включают отек и гиперемии гортани, гиперемии и лимфоидную гиперплазию задней стенки глотки (формирование узловатых уплотнений), изменения межхрящевой части полости гортани, гранулемы/узелки на голосовых связках, контактные язвы, полипы гортани, полипозную дегенерацию

(отек Рейнке), подгортанный стеноз, задний гортанный стеноз [42].

Как указывалось выше, существует специальная оценочная шкала рефлюксных признаков, в соответствии с которой многие авторы документируют эффективность лечения ларингеальных расстройств, связанных с ГЭРБ [2]. Она включает 8 признаков ЛФР, а именно: заглоточный отек, вентрикулярную облитерацию, эритему/гиперемии, отек голосовых связок, диффузный отек гортани, гипертрофию задней комиссуры, гранулемы/грануляции, утолщение слизистой оболочки.

Добавление к этим признакам минимальных изменений позволило повысить чувствительность ларингоскопии в обнаружении ларингологических нарушений, ассоциированных с ГЭРБ, но снизило специфичность метода. Недавнее исследование показало, что отоларингологи устанавливают диагноз ЛФР, основываясь в основном на таких признаках как эритема и отечность гортани, — показателях, являющихся субъективными и неспецифичными для ГЭРБ [20, 23]. Исследования, посвященные проведению ларингоскопии у здоровых людей без наличия ГЭРБ, свидетельствуют о том, что нормальная ткань гортани — относительно редкое явление, а отклонения от нормы обнаруживаются у 87 % «здоровых добровольцев» [21]. Клинические исследования показывают, что многие пациенты с ларингеальными симптомами не отвечают на антирефлюксную терапию и не имеют патологического рефлюкса при пищеводном или гипофарингеальном рН-мониторинге. В одном из исследований было показано, что большинство (86 %) из 105 здоровых добровольцев имели один или более ларингоскопических симптомов, включенных в оценочную ШРП, а некоторые из симптомов встречались с частотой 70 %, позволяя установить диагноз ЛФР [9]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном Vaезi и соавт., менее 30 % из 145 пациентов с предполагаемым симптомным «рефлюкс-ларингитом» имели патологические результаты первичного рН-мониторинга, а наличие ларингеальных признаков или симптомов не коррелировало с патологическими значениями рН [42]. Поэтому на сегодняшний день не существует общепринятых повреждений гортани, трактуемых как признаки ЛФР [41]. В связи с этим в последние годы специфичность ларингоскопических находок и их оценка с помощью существующей оценочной ШРП пересматриваются.

Наиболее чувствительным практическим тестом для диагностики патологического кислотного рефлюкса является суточный внутрипище-

водный рН-мониторинг, когда проводится постоянная регистрация внутрипищеводного рН на расстоянии 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера [1]. В качестве стандартного теста для диагностики ЛФР в последнее время предложено амбулаторное 24-часовое рН-мониторирование с применением двух рН-датчиков. При этом второй рН-датчик для фиксации супраэзофагального рефлюкса как причины ЛОР-расстройств устанавливают на 5 см ниже верхнего пищеводного сфинктера [3, 46]. Для проксимального датчика показатель рН менее 4,0 в течение более 0,7 % от общего времени, более 1,1 % времени в вертикальном положении или более чем 0,5 % времени в положении лежа на спине считается признаком ЛФР [11, 46]. Хотя начальные исследования показали, что гипофарингеальный рН-мониторинг кислотного рефлюкса является более чувствительным тестом для идентификации пациентов с ГЭРБ-индуцированными ЛОР-расстройствами, его отрицательные результаты не могут исключить ЛФР из-за непостоянного характера заболевания и вариабельности. К сожалению, эта методика связана с существенными техническими трудностями и пока не может применяться широко [15].

Таким образом, на сегодняшний день ни один из перечисленных выше методов не стал «золотым стандартом» диагностики ЛФР в связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью. Поэтому пока «золотым стандартом» определения связи между симптомами пациента и данными ларингоскопии с рефлюксной болезнью остается эмпирическая терапия. Большое количество клинических случаев показали как эффективность лечения ЛФР ингибиторами протонной помпы (ИПП), так и отсутствие эффекта кислотоснижающей терапии в сравнении с плацебо, чем обусловлен неоднозначный подход к нарушениям, обусловленным ГЭРБ и ЛФР.

Эффективность ИПП в лечении ЛФР

Как и в лечении классической ГЭРБ, основным методом лечения ЛФР на сегодняшний день считается применение ИПП по различным схемам. Основным рекомендованным лечением больных с ЛФР является 3–6-месячный курс приема двойных доз ИПП [12, 13]. Имеется достаточно много исследований, посвященных различным аспектам применения ИПП при лечении ЛФР и связанных с ним расстройств, демонстрирующих как положительные, так и негативные эффекты. В большинстве случаев они имеют низкий доказательный уровень. Действительно, РКИ таких пациентов малочисленны, охватыва-

ют небольшое количество больных, их результаты противоречивы.

До недавнего времени было проведено несколько наблюдательных и контролируемых исследований, продемонстрировавших улучшение симптоматики возможного рефлюкс-ларингита, контактных гранулем и приобретенного подглоточного стеноза под влиянием антирефлюксной терапии [4, 7, 19, 24]. В РКИ, проведенном El-Serag и соавт. [7], у 6 из 12 пациентов, получавших лансопризол в дозе 30 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес, полностью исчезли ларингеальные симптомы по сравнению с 1 из 10 пациентов в группе плацебо ($p = 0,04$). Однако в других РКИ у пациентов, отобранных на основании патологических результатов гипофарингеального рН-мониторинга, ларингеальные симптомы улучшались как в экспериментальной группе (высокие дозы ИПП), так и в группе плацебо. Был сделан вывод, что при лечении рефлюкс-эзофагита имеет место выраженный плацебо-эффект, и что преимущества длительного применения ИПП у таких больных не доказаны [22, 30, 40, 44]. И хотя во многих исследованиях ИПП при лечении ЛФР не показали никакого преимущества по сравнению с плацебо, справедливости ради следует отметить, что большинство из этих исследований имели относительно небольшой размер выборки и, самое главное, у них отсутствовали единые критерии диагностики ЛФР, а также мониторинга динамики лечения. Кроме того, в этих исследованиях существенно отличались дозировка ИПП и продолжительность лечения.

В последние годы было проведено 8 РКИ [4, 7, 19, 22, 37, 40, 44, 47] и 2 больших метаанализа [12, 30], которые не продемонстрировали какого-либо значительного клинического преимущества ИПП над плацебо. Однако все эти РКИ проведены на небольшой выборке, за исключением исследования Vaezi и соавт., которое включало 145 пациентов [44]. К сожалению, несмотря на то, что выборка в исследовании Vaezi и соавт. была больше, авторы также не использовали стандартизированные характеристики для документирования симптомов ЛФР. Следует подчеркнуть, что этот недостаток характерен для большинства РКИ, включенных в проведенные метаанализы, кроме исследования Wo и соавт. [47], в котором для составления отчета об эффективности лечения ИПП использован индекс симптомов рефлюкса (ИСР). Этот индекс, рекомендуемый для оценки эффективности приема ИПП, характеризует динамику таких показателей как охриплость или проблемы с голосом, першение в горле, скопление слизи в горле и носоглотке, трудности с проглатыванием твердой

и жидкой пищи, а также медикаментов, кашель после еды или в положении лежа, затрудненное дыхание или приступы удушья, надсадный кашель, ощущение предмета, застрявшего в горле или комка в горле, изжога, боль в грудной клетке, диспепсия. Как ИСР, так и упомянутая выше оценочная ШРП до настоящего времени широко применяются во всем мире и считаются достоверными методами документации исходов лечения пациентов с ЛФР.

В 5 из 8 РКИ, рассмотренных в упомянутых выше метаанализах, в качестве конечных точек эффективности лечения рассматривалось 50 % и более разрешение ларингеальных симптомов, в то время как в других РКИ — 50 % и более разрешение или уменьшение основного симптома. Ни в одном из исследований, за исключением одного, при документировании симптомов ЛФР не использован ИСР; в основном они все использовали оценки симптомов, разработанные самими исследователями, что обусловило гетерогенность оценки исходов в этих РКИ.

Еще одной причиной различий в результатах указанных РКИ могут быть неадекватные критерии включения пациентов в исследование. В большинство РКИ включались пациенты только с единичными ларингоскопическими признаками ЛФР по оценочной ШРП, что в дальнейшем могло повлиять на результаты исследования. Действительно, в 2 РКИ [18, 31], которые не были включены в метаанализы и результаты которых коренным образом отличаются от других исследований, в исследование включали только пациентов с наличием более 7 ларингоскопических признаков по ШРП, что с 95 % точностью свидетельствовало о наличии у пациента ЛФР. Так, в РКИ, проведенном Reichel и соавт. [31], в котором обследовано 62 пациента с ЛФР, имевших по ШРП больше 7 баллов, а ИСР — больше 13 баллов, было показано значительное улучшение по обоим методам оценки при приеме 20 мг эзомепразола 2 раза в сутки на протяжении 12 нед по сравнению с плацебо. Эти данные свидетельствуют о необходимости ограничения критериев отбора участников в последующие РКИ, оценивающие эффективность ИПП при ЛФР.

Большой интерес вызывают результаты РКИ, опубликованные в 2010 году в журнале *Clinical Gastroenterology & Hepatology* [18]. Lam и соавт. провели современное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование влияния кислотоснижающей терапии рабепразолом на пациентов с хроническим ларингитом, предположительно обусловленным ГЭРБ. В этом исследовании принимали участие пациенты с такими хроническими симптомами

как охриплость голоса, ощущение комка и постоянный дискомфорт в горле, периодическое покашливание, и больные с ларингитом, подтвержденным видеостробоскопическим методом. Данные ларингеальных проявлений объективно оценивали с помощью ШРП, причем все исследование проводил один специалист, который не знал, чем лечится больной; пациенты, которые набирали 7 баллов и выше, становились кандидатами для исследования. Участников оценивали по результатам проведенной верхней гастроинтестинальной эндоскопии, манометрии пищевода и рН-мониторинга. Пациентов выбирали в соотношении 1 : 1 из тех, кто принимал рабепразол 20 мг дважды в сутки ($n = 42$) или плацебо ($n = 40$) в течение 12 нед. Оценка результата включала изучение изменения симптомов с помощью утвержденной анкеты, ИРС, слепого анализа изменений ШРП при видеоларингоскопическом исследовании в период между 6-й и 12-й неделями лечения и через 6 нед после прекращения терапии. У пациентов, которые принимали рабепразол, Lam и соавт. обнаружили значительное улучшение показателя ИРС, но не ларингеальных проявлений, и пришли к выводу, что кислотоснижающая терапия имеет позитивный эффект при симптоматике хронического ларингита, если использовать более подходящую систему оценки, например, ИРС.

Lam и соавт. в своем исследовании попытались ответить на вопрос: возможно ли, что в других клинических исследованиях, показавших отрицательные результаты, не проводилось их адекватное оценивание? Например, самое большое РКИ хронического ларингита и ГЭРБ включало 145 субъектов. Отмечено отсутствие улучшения ларингеальных симптомов как после лечения эзомепразолом в дозе 40 мг дважды в сутки, так и после плацебо [44]. В этой работе авторы использовали индекс заднего хронического ларингита для оценки данных ларингоскопии. Эта система базируется на распределении степени тяжести десяти наиболее распространенных ларингеальных симптомов, которые были определены ларингоскопистами у пациентов с хроническим ларингитом, предположительно связанным с ГЭРБ. Показателями результативности были индекс заднего хронического ларингита и улучшение или ухудшение симптомов первичного поражения горла.

На сегодняшний день основной смысл проведения ларингоскопии у пациентов с хроническими симптомами поражения горла состоит не в обнаружении признаков ЛФР, а в выявлении злокачественного процесса. Как уже указывалось выше, при проведении ларингоскопии у 80—90 %

пациентов обнаруживается повышенная раздражимость гортани даже при отсутствии симптоматики, которая поэтому считается физиологическим состоянием. К сожалению, достоверных критериев диагностики ГЭРБ и ЛФР при ларингоскопии не существует. Исследование Lam и соавт. свидетельствует о недостаточности наличия специфических признаков поражения гортани под влиянием рефлюксной болезни при ларингоскопии. В этом исследовании показатель ШРП снизился в обеих группах (принимавших ИПП и плацебо), а при лечении кислотоснижающими препаратами не наблюдалось улучшения повышенной раздражимости гортани. Это еще раз подтверждает неспецифичность данного признака как критерия ЛФР. Более того, слабая взаимосвязь между ИРС и ШРП в этом исследовании заставляет задуматься о значимости этих показателей для оценки симптомов и повышенной раздражимости гортани, предположительно обусловленных ЛФР. Более того, последние исследования ставят под вопрос пользу от этих двух показателей. Так, при изучении 57 пациентов с ощущением комка в горле Park и соавт. обнаружили низкую специфичность показателей ИРС и ШРП и пришли к выводу о том, что эти два показателя не играют никакой роли для диагностики хронического ларингита [26].

Относительно недавно было проведено исследование 72 пациентов с хроническими симптомами поражения горла (охриплость, кашель, першение, ощущение комка в горле и нарушение глотания) и 10 пациентов, которым провели видеоэндоскопическую диагностику и суточный рН-мониторинг [15]. У всех субъектов исследования учитывали ИРС и ШРП. Согласно полученным результатам, эти два показателя не соответствуют друг другу.

В исследовании Lam и соавт. было обнаружено улучшение симптомов при терапии ИПП, это были те же симптомы, которые поддавались лечению кислотоснижающими препаратами. Два типичных симптома рефлюксной болезни — изжога и першение (ощущение чужеродного тела в горле) — в данном исследовании действительно уменьшились в течении 6 нед. Через 12 нед после лечения было обнаружено уменьшение изжоги и ощущения постназального затекания, что в свою очередь улучшило показатель ИРС. При этом большинство исследованных пациентов с хроническим ларингитом жаловались на похожие симптомы — охриплость, першение, наличие избыточной слизи в горле, кашель или одышку. В исследовании Reichel и соавт. уменьшение изжоги было выявлено в группе пациентов, которые принимали ИПП, в отличие от группы пла-

цебо. Исходя из этих двух работ, следует подчеркнуть, что улучшение состояния пациентов с хроническим ларингитом после приема ИПП касается не всех симптомов, а только изжоги и регургитации, потому что именно эти симптомы хорошо поддаются терапии ИПП.

Выше уже было сказано, что в более ранних РКИ с отрицательными результатами не всегда учитывались тип ИПП, его дозировка и продолжительность лечения. В исследовании Lam и соавт. применялся рабепразол, который является быстрым и на сегодняшний день одним из наиболее мощных и безопасных ИПП, позволяющих большую часть суток поддерживать внутрижелудочную кислотность на необходимом для достижения лечебного эффекта уровне. Согласно рекомендациям Объединенного центра фармакоэпидемиологии и методологии ВОЗ, 20 мг рабепразола по своему кислотоснижающему и терапевтическому эффекту при ГЭРБ эквивалентны 20 мг омепразола, 30 мг эзомепразола, 30 мг лансопразола и 40 мг пантопразола [32]. Доказанными преимуществами рабепразола являются быстрый антисекреторный эффект, стабильный 24-часовой контроль кислотности, дополнительный неферментный путь метаболизации, снижающий вероятность нежелательных межлекарственных взаимодействий в системе цитохрома P450, оптимальный профиль безопасности [10, 14, 25, 36]. Скорость действия рабепразола сочетается со стабильностью его первоначально кислотоснижающего эффекта при минимальном риске межлекарственных взаимодействий. При приеме 1 стандартной дозы (20 мг) рабепразола 1 раз в сутки в течение 1 мес отмечено не только полное устранение изжоги, но и заживление большинства рефлюкс-эзофагитов. При тяжелых рефлюкс-эзофагитах, в осложненных случаях, а также при внепищеводных, в том числе ларингофарингеальных проявлениях ГЭРБ, обычно применяют двойные дозы рабепразола в течение нескольких месяцев.

Исследования проводились на оригинальных препаратах.

Ведение больных с ларингофарингеальными манифестациями ГЭРБ

В большинстве РКИ преимуществ кислотоснижающей терапии ИПП в отношении хронических ларингеальных симптомов показано не было, однако выявлен позитивный эффект в отношении изжоги и симптомов диспепсии.

Большинство руководств и обзоров при лечении больных с ларингофарингеальными проявлениями ГЭРБ как первичную диагностическую и лечебную стратегию до сих пор рекомендуют

емпіричне призначення подвійних доз ІПП на протязі по крайній мірі 3 міс [12, 13]. В більш ранніх рекомендаціях тем пацієнтам, котрі не відповідають на емпіричне 3-місячне лікування ІПП, рекомендувалося проведення 24-годинного езофагального рН-моніторингу на фоні продовження терапії ІПП [1].

Застосування такого алгоритму обґрунтовувалося декількома причинами. По-перше, передбачалося, для того, щоб отримати відповідь на терапію ІПП у хворих з ларингофарингеальними проявами ГЕРБ, вимагається застосування більш високих доз і більш тривалого лікування порівняно з класичною ГЕРБ. В основному ці дані ґрунтувалися на результатах відкритих спостережливих досліджень, показавших, що езофагальні прояви піддаються лікуванню швидко, в той час як заживлення ларингітів відзначається тільки через 8 нед лікування [27]. Однак контрольованих досліджень цього питання недостатньо. Існують всього 2 невеличких РКІ, вивчаючи високі дози ІПП і показавши зняття ларингіту через 3 міс і зменшення хронічного кашлю через 8–16 нед [13, 34]. По-друге, передбачалося, що рН-моніторинг при високих дозах ІПП є оптимальним способом для демонстрації особливостей ГЕРБ у пацієнтів, погано реагуючих на первинне стандартне лікування. Встановлено, що приблизно у 50 % пацієнтів з персистируючим езофагітом або рефлюксними симптомами, незважаючи на застосування стандартних доз ІПП, рефлюкс кислоти зберігається [32, 34]. По-третє, цей алгоритм не вимагав проведення діагностичної ендоскопії езофагу. Це пов'язано з тим, що частота виявлення якоїсь патології в езофагу при ендоскопії у хворих з ЛФР низька, хоча ці передположення були ґрунтовані на результатах досліджень з невеликим числом пацієнтів або застосування неточних діагностичних досліджень, таких як контрастна рентгенологія езофагу [16, 27].

Однак в останні роки класичний алгоритм був переглянутий. Це пов'язано з тим, що опубліковані результати досліджень, котрі ставлять під сумнів застосування рН-моніторингу на фоні прийому ІПП як методу підтвердження існуючої ГЕРБ. Так, в одному з досліджень рН-моніторинг в час прийому стандартних доз ІПП показав патологічні відхилення у 37 % хворих з типовими симптомами ГЕРБ, і тільки 12 % мали позитивну зв'язь симптомів з рефлюксом [1, 23]. В іншому дослідженні було виявлено, що тільки 14 % пацієнтів мають патологі-

чні дані рН-моніторингу при лікуванні стандартними дозами ІПП [33]. Vaezi і Charbel, вивчивши результати 250 рН-моніторингових у пацієнтів, отримавших подвійні дози ІПП, виявили, що тільки 7 % з типовими і 10 % — з атипичними симптомами ГЕРБ мали патологічні відхилення [43]. Незважаючи на такий низький відсоток, нормальні дані рН-моніторингу не виключають рефлюкса як причини симптомів. Моніторинг жовчних кислот або імпеданс-рН-метрія на фоні прийому ІПП дозволяють виявити існування некіслотного рефлюкса як причини персистенції симптомів у більшості пацієнтів з типовою ГЕРБ, рефрактерною до ІПП [29, 45]. У пацієнтів з ларингофарингеальними проявами ГЕРБ наявність некіслотних рефлюксів вважається предиктором неповного терапевтичного ефекту на застосування ІПП [34].

Ці дослідження свідчать про те, що оцінка рефлюкса в час терапії ІПП вимагає комбінованого моніторингу як кислотних, так і некіслотних рефлюксів, шляхом застосування рН- і імпеданс-рН-моніторингу або моніторингу рефлюкса жовчі в езофаг. Враховуючи обмежені можливості застосування цих тестів, на практиці більш цілеспрямовано проводити езофагальний рН-моніторинг не на фоні лікування ІПП, а поза його прийому — не раніше ніж через 7 днів [43]. У пацієнтів з нормальною кислотністю наявність рефлюкса і зв'язі між ним і симптомами краще підтверджуються, коли стандартний езофагальний рН-моніторинг проводиться без пригнічення кислототворення.

Крім того, в останні роки переглянуто застосування ендоскопії як діагностичного методу. Так, при порівняльному вивченні наявності і тяжкості езофагіту у 405 пацієнтів з можливими ГЕРБ-залежними ларингофарингеальними симптомами і у 545 хворих з типовою ГЕРБ встановлено, що частота ерозивних езофагітів (52 % проти 38 %; $p < 0,05$) і пептичних язв (8 % проти 4 %; $p < 0,05$) була достовірно вище у пацієнтів першої групи, а відповідь на застосування ІПП була достовірно вище у пацієнтів з ерозивним езофагітом, особливо в час перших 8 нед лікування [16, 27].

Передположення про те, що екстраезофагальні симптоми і розлади краще відповідають на кислотнознижальну терапію, також поставлено під сумнів по результатам декількох спостережливих досліджень. Так, в одному з неконтрольованих досліджень при лікуванні ІПП 405 порівнюваних пацієнтів з можливими ГЕРБ-залежними ларингофарингеальними симптомами (хронічес-

кий кашель, охриплість голосу, болю і комок в горлі) і далі в наступному спостереженні за ними було показано, що вже після 4-тижневого застосування стандартних доз ІППП у більшості хворих основні скарги значно зменшилися. Найвищий і швидкий ефект відзначено у пацієнтів з непродуктивним кашлем. В іншому дослідженні при лікуванні стандартними дозами ІППП значне покращення або повне зняття кашлю було відзначено у 38 з 44 пацієнтів через 4 тижні, у решти — через 8 тижнів [13].

Таким чином, останні дослідження свідчать про те, що початкова терапія ІППП може проводитися стандартними дозами ІППП менше часу і ставити під сумнів переваги тривалого застосування ІППП як первинної стратегії лікування естразофагеальних проявів ГЕРБ. При проведенні діагностичних і лікувальних заходів у хворих з ЛОР-маніфестаціями ГЕРБ слід враховувати наведені вище дані.

На малюнку представлено новий алгоритм ведення хворих з ларингофарингеальними проявами ГЕРБ. Якщо стандартне ЛОР-обстеження не показує жодних інших явних причин, може бути запідозрено ЛФР. В таких випадках початковою стратегією лікування повинно бути короткотермінове призначення стандартних доз ІППП в поєднанні з модифікацією образу життя, так само як при типовій ГЕРБ. Це дозволить

уникнути тривалого застосування високих доз ІППП в випадках, коли наявність ГЕРБ точно не доведено, і діагноз ґрунтується тільки на наявності атипичних симптомів і сумнівних ларингеальних знахідках. Враховуючи високу швидкість настання кислотнознижального ефекту, препаратом вибору для початкової терапії ЛФР слід вважати рабепразол, оскільки прийом всього однієї його стандартної дози (20 мг) дозволяє контролювати секрецію вже в перший день прийому у 70–80 % хворих. Крім того, як вказувалося вище, його ефективність при ЛФР доведена в сучасних контрольованих дослідженнях [18].

В разі адекватного терапевтичного відгуку при необхідності дози ІППП можуть поступово бути зменшені до мінімальних підтримувальних. Одним з найбільш ефективних і безпечних ІППП для підтримувального лікування і тривалого ведення хворих з ЛФР також є рабепразол, оскільки він добре переноситься, а незначні побічні ефекти виникають дуже рідко. Крім того, при тривалому застосуванні рабепразолу зводиться до мінімуму ризик виникнення небажаних міжлекарствених взаємодій з іншими препаратами, які пацієнти нерідко повинні приймати з приводу супутніх гострих або хронічних захворювань, оскільки рабепразол слабо взаємодіє з ізоферментами печінкового цитохрому Р450.

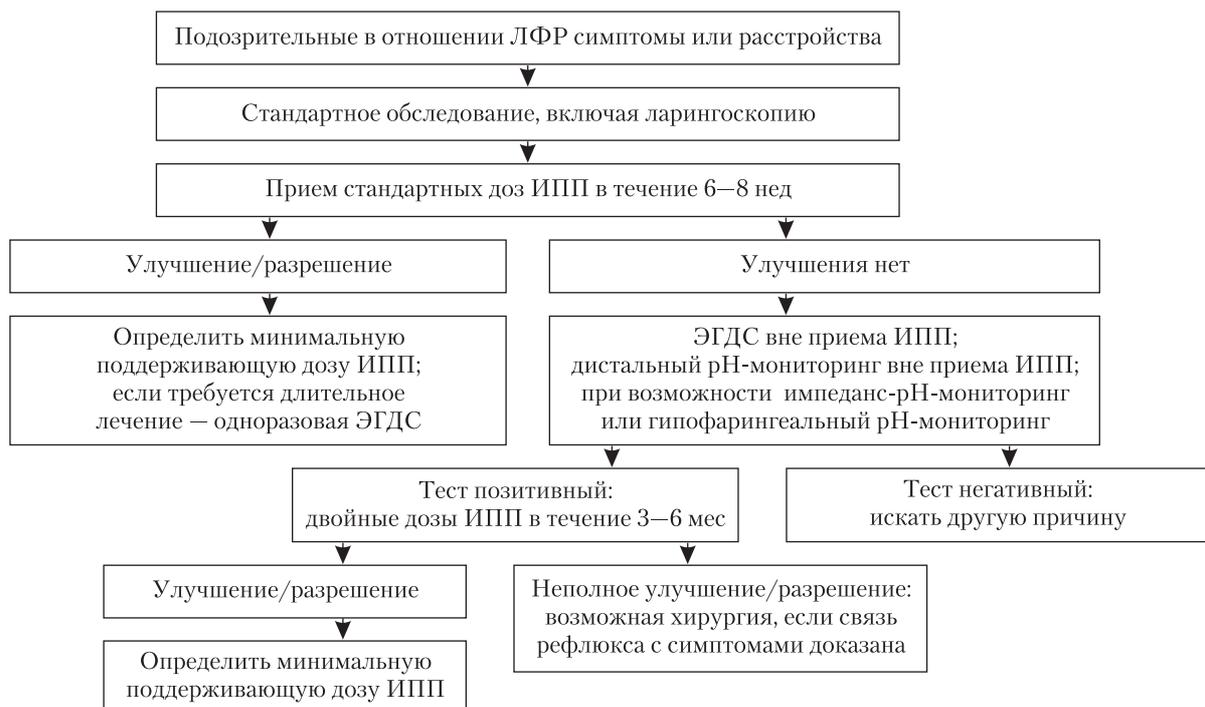


Рисунок. Алгоритм ведення хворих з ЛФР

У тих пацієнтів, хто потребує в підтримуючій терапії, для виключення пищевода Барретта повинна бути проведена одноразова ендоскопія. У пацієнтів, які адекватно не відповідають на застосування стандартних доз ІППІ, цілорозумно їх прийом припинити і провести ендоскопічне дослідження, бажано через 4 тиж. Наявність ерозивного езофагіта підтвердить діагноз ГЕРБ, хоча таке зустрічається менше ніж в половині випадків [16, 27]. У ендоскопічно-негативних пацієнтів слід провести пищеводний рН-моніторинг, також поза прийому ІППІ, який може підтвердити патологічне кислотне вплив. Такий підхід дозволяє підвищити діагностичну інформативність ендоскопії при естраезофагеальних проявах і уникнути низької інформативності рН-моніторингу, проводимого на фоні прийому ІППІ [43].

В майбутньому у таких хворих може бути застосований альтернативний підхід, що включає

в комбінованому використанні рН-моніторингу і імпедансометрії (імпеданс-рН-моніторинг) на фоні лікування ІППІ. Сьогодні також вивчається інформативність нового методу вимірювання орофарингеального рН для діагностики ЛФР з допомогою спеціального датчика Restech (система вимірювання Dx-pH; Respiratory Technology Corp, San Diego, США), але цей метод поки знаходиться на стадії розробки [38]. У пацієнтів з нормальними даними рН-моніторингу повинні бути виключені інші можливі причини. У хворих з патологічними даними рН-моніторингу доза ІППІ повинна бути удвоєнена, і терапія продовжена на 3 міс і більше. Антирефлюксна хірургія може проводитися у пацієнтів з хорошим терапевтичним відкликом на ІППІ, що вимагають їх тривалого постійного застосування, або у пацієнтів з недостатнім відкликом на ІППІ, у яких доведено зв'язок між рефлюксом і наявними симптомами або пошкодженнями.

Список літератури

- Ahmed T, Vaezi M.F. The role of pH monitoring in extraesophageal gastroesophageal reflux disease // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*— 2005.— Vol. 15.— P. 319—331.
- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS) // *Laryngoscope.*— 2001.— Vol. 111.— P. 1313—1317.
- Cool M., Poelmans J., Koek G. et al. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 99.— P. 2317—2323.
- Eherer A.J., Habermann W., Hammer H.F. et al. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis.— P. a placebo-controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 38.— P. 462—467.
- 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.— Vol. 96.— P. 979—983.
- El-Serag H.B., Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans // *Gastroenterology.*— 1997.— Vol. 113.— P. 755—760.
- El-Serag H.B., Gilger M., Kuebler M. et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurological defects // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol. 121.— P. 1294—1299.
- El-Serag H.B., Hepworth E.J., Lee P. et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 2013—2018.
- Hicks D.M., Ours T.M., Abelson T.I. et al. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers // *J. Voice.*— 2002.— Vol. 16.— P. 564—579.
- Hu W.H., Wong N.Y., Lai K.C. et al. Normal 24-hour ambulatory proximal and distal gastroesophageal reflux parameters in Chinese // *Hong Kong Med. J.*— 2002.— Vol. 8.— P. 168—171.
- Karkos P.D., Wilson J.A. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review // *Laryngoscope.*— 2006.— Vol. 116.— P. 144—148.
- Kiljander T.O. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough // *Am. J. Med.*— 2003.— Vol. 115 (suppl. 3A)— P. 65S—71.
- Kotby M.N., Hassan O., El-Makhzangy A.M.N. et al. Gastroesophageal reflux/laryngopharyngeal reflux disease: a critical analysis of the literature // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*— 2010.— Vol. 267.— P. 171—179.
- Koufman J.A., Belafsky P., Bach K. et al. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux // *Laryngoscope.*— 2002.— Vol. 112.— P. 1606—1609.
- Lam P.K.Y., Ng M.L., Wong C.Y.H. et al. Rabeprazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial // *Clinical Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 8.— P. 770—776.
- Lam P., Wei W.I., Hui Y. et al. Prevalence of pH-documented laryngopharyngeal reflux in Chinese patients with clinically suspected reflux laryngitis // *Am. J. Otolaryngol.*— 2006.— Vol. 27.— P. 186—189.
- Langevin S., Hanh N. GERD-induced ENT symptoms: a prospective placebo controlled study with omeprazole 40 mg a day // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol. 120.— P. A-16—17.
- Malagelada J.R. Review article: supra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 19 (suppl. 1)— P. 43—48.
- Morrison M., Rammage L., Emmani A.J. The irritable larynx syndrome // *J. Voice.*— 1999.— Vol. 13.— P. 447—455.
- 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.— Vol. 111.— P. 2147—2151.
- Noordzij J.P., Khidr A.K., Desper E. et al. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis // *Laryngoscope.*— 2002.— Vol. 112.— P. 2192—2195.
- Ours T.M., Kavaru M.S., Schilz R.J. et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94.— P. 3131—3138.
- Park K.H., Choi S.M., Kwon S.U. et al. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux among globus patients // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*— 2006.— Vol. 134.— P. 81—85.
- Poelmans J., Feenstra L., Demedts I. et al. The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose and throat symptoms // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 99.— P. 1419—1426.

25. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. The role of (duodeno)esophagopharyngeal reflux in chronic unexplained excessive throat phlegm // *Dig. Dis. Sci.*— 2005.— Vol. 50.— P. 824—832.
26. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Paroxysmal laryngospasm: a typical but underrecognized supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.*— 2004.— Vol. 49.— P. 1868—1874.
27. Qadeer M.A., Phillips C.O., Lopez A.R. et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a metaanalysis of randomized controlled trials // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 2646—2654.
28. Reichel O., Dressel H., Wiederanders K. et al. Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*— 2008.— Vol. 139.— P. 414—420.
29. Rirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2009.— Vol. 65.— P. 19—31.
30. Shay S., Tutuian R., Sifrim D. et al. Twenty-four hour impedance and pH monitoring (24-hr Imp-pH) in the evaluation of GERD patients with persistent symptoms despite bid proton pump inhibitors (PPI): A multicenter study // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 126.— P. A324.
31. Sifrim D., Dupont L., Blondeau K. et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour ambulatory pressure, pH, and impedance monitoring // *Gut.*— 2005.— Vol. 54.— P. 449—454.
32. Smit C.F., van Leeuwen J.A., Mathus-Vliegen L.M. et al. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*— 2000.— Vol. 126.— P. 827—830.
33. Steward D.L., Wilson K.M., Kelly D.H. et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebocontrol trial // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*— 2004.— Vol. 131.— P. 342—350.
34. Sun G., Muddana S., Slaughter J.C. et al. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: normal values // *Laryngoscope.*— 2009.— Vol. 119.— P. 1639—1643.
35. Tauber S., Gross M., Issing W.J. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease // *Laryngoscope.*— 2002.— Vol. 112.— P. 879—886.
36. Vaezi M., Richter J., Stasney C.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngopharyngeal reflux // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 126.— P. A22.
37. Vaezi M.F., Richter J.E., Stasney C.R. et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole // *Laryngoscope.*— 2006.— Vol. 116.— P. 254—260.
38. Vaezi M.F., Charbel S. On-therapy pH monitoring.— P. Usually recommended but should we do it? // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 126.— P. A82.
39. Vaezi M.F. Sensitivity and specificity of reflux-attributed laryngeal lesions.— P. experimental and clinical evidence // *Am. J. Med.*— 2003.— Vol. 115 (suppl 3A).— P. 97S-104.
40. Vaezi M.F. Laryngitis: from the gastroenterologist's point of view. In: Vaezi M.F., ed. *Extraesophageal reflux.*— San Diego: Plural Publishing, Inc, 2009.— P. 37—47.
41. Vela M.F., Camacho-Lobato L., Srinivasan R. et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol. 120.— P. 1599—1606.
42. Vincent D.A. Jr., Garrett J.D., Radionoff S.L. et al. The proximal probe in oesophageal pH monitoring: development of a normative database // *J. Voice.*— 2000.— Vol. 14.— P. 247—254.
43. Wo J.M., Koopman J.L., Harrell S.P. et al. Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 1972—1978.
44. Wong R.K., Hanson D.G., Waring P.J. et al. ENT manifestations of gastroesophageal reflux // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95 (suppl. 8).— P. S15—S22.
45. Horai Y., Kimura M., Furuie H. et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 15.— P. 805—812.
46. Stedman C.A.M., Barclay M.L. Review article: comparison of pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 963—978.
47. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 1507—1514.
48. Kirchner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors: comparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2009.— Vol. 65.— P. 19—31.

С.М. Ткач

Ефективність інгібіторів протонної помпи у хворих з ларингофарингеальним рефлюксом

Висвітлено сучасні підходи до ведення хворих з ларингофарингеальним рефлюксом. Антирефлюксну терапію можна провести у пацієнтів з доброю терапевтичною відповіддю на інгібітори протонної помпи, яка потребує їх тривалого постійного застосування, або у пацієнтів з недостатньою відповіддю на інгібітори протонної помпи, в яких доведено зв'язок між рефлюксом і наявними симптомами або пошкодженнями.

S.M. Tkach

The efficiency of proton pump inhibitors in patients with laryngeal-pharyngeal reflux

The article highlights the modern approaches to the management of patients with laryngeal-pharyngeal reflux. The antireflux therapy can be performed for patients with good therapeutic response on the proton pump inhibitors which requires a long term permanent use, or in patients with insufficient response on the proton pump inhibitors, with the proved relationship of reflux and evident symptoms or lesions.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 14 січня 2011 р.