

Эффективность лечения ларингофарингеального рефлюкса ингибиторами протонной помпы в зависимости от полиморфизма CYP2C19

И.Б. Анготоева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, angotoeva@mail.ru

Н.П. Денисенко², <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>, natalypilipenko3990@gmail.com

Д.А. Сычев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, dmitry.alex.sychev@gmail.com

Е.В. Щепкина^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, elenaschepkina@gmail.com

М.М. Магомедова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4326-2548>, madina.02.98@gmail.com

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2

³ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82

⁴ ООО «Техдепартамент»; 141407, Россия, Химки, ул. Германа Титова, д. 2, корп. 1

Резюме

Введение. Лечение ЛФР ингибиторами протонной помпы (ИПП) считается основным средством терапии, хотя превосходство ИПП над плацебо все еще остается спорным. При критическом анализе необходимо учитывать соответствующие фармакологические свойства используемых лекарств. Особое клиническое значение имеет скорость метаболизма ИПП в гепатоцитах с помощью системы цитохрома P450 с участием изофермента CYP2C19 и частично CYP3A4.

Цель. Изучить эффективность омепразола в дозе 20 мг при лечении симптомов ЛФР без пищевода синдрома у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭРБ) в зависимости от полиморфизма генотипа CYP2C19.

Материалы и методы. В исследование было включено 100 человек, закончило исследование 94 человека. Пациенты получали омепразол 20 мг за 30 мин до еды утром в течение 6 нед. Пациентам провели анкетирование по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» (ИСР) и прямую ларингоскопию с оценкой изменений гортани по шкале рефлюксных признаков (ШРП), а также генотипирование CYP2C19 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. По результатам исследований 26,6% пациентов (жители Москвы и Московской области) с симптомами ЛФР без пищевода синдрома принадлежат к быстрым метаболизаторам по CYP2C19, 4,2% – к сверхбыстрым метаболизаторам, 52,1% – к нормальным метаболизаторам, 16% – к промежуточным метаболизаторам и 1,1% – к медленным по CYP2C19.

Выводы. Омепразол в дозе 20 мг 1 раз в день утром за 30 мин до еды в течение 6 нед. статистически значимо уменьшает симптомы ЛФР без пищевода синдрома. У пациентов с сопутствующей патологией желчевыводящих путей симптомы ЛФР статистически значимо снижаются хуже. Пациентам с ЛФР необходимо увеличить количество приема омепразола 20 мг до 2 раз в сутки утром и вечером, но срок лечения уменьшить до 6 нед.

Ключевые слова: ларингофарингеальный рефлюкс, лечение, ингибиторы протонной помпы, CYP2C19, метаболизм ингибиторов протонной помпы

Для цитирования: Анготоева И.Б., Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Щепкина Е.В., Магомедова М.М. Эффективность лечения ларингофарингеального рефлюкса ингибиторами протонной помпы в зависимости от полиморфизма CYP2C19. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):35–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-35-43>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors depending on the CYP2C19 polymorphism

Irina B. Angotoeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, angotoeva@mail.ru

Natalia P. Denisenko², <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>, natalypilipenko3990@gmail.com

Dmitry A. Sychev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, dmitry.alex.sychev@gmail.com

Elena V. Schepkina^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, elenaschepkina@gmail.com

Madina M. Magomedova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4326-2548>, madina.02.98@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Research Institute of Molecular and Personalised Medicine; 7, Bldg. 2, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia

³ Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation; 82, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia

⁴ Limited Liability Company "Techdepartament"; 2, Bldg. 1, Herman Titov St., Khimki, 141407, Russia

Abstract

Introduction. A treatment for LFR for many years, the superiority of PPIs over placebos is still controversial. Of particular clinical importance is the metabolic rate of PPIs in hepatocytes using the cytochrome P450 system with the participation of the isoenzyme CYP2C19 and partially CYP3A4

Aim. We set a goal to study the efficacy of omeprazole 20 mg in the treatment of LFR symptoms without esophageal syndrome in patients with gastroesophageal reflux (GERD), depending on the polymorphism of the CYP2C19 genotype.

Materials and methods. After the exclusion criteria, 100 people took part in the study, 94 people completed the study.

Results. According to the results, 26.6% of patients in the study group (residents of the Moscow region) with LFR symptoms without esophageal syndrome belong to fast metabolizers of CYP2C19, 4.2% to ultrafast metabolizers, 52.1% to normal metabolizers, 16% to intermediate metabolizers and 1.1% to slow CYP2C19.

Conclusions. In patients with a rapid metabolism, within 1 month after discontinuation of omeprazole, it is necessary to increase the amount of omeprazole 20 mg intake up to 2 times a day in the morning and in the evening and reduce the duration of treatment to 6 weeks.

Keywords: laryngopharyngeal reflux, treatment, proton pump inhibitors, CYP2C19, metabolism of proton pump inhibitors

For citation: Angotoeva I.B., Denisenko N.P., Sychev D.A., Schepkina E.V., Magomedova M.M. Efficiency of treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors depending on the CYP2C19 polymorphism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-35-43>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) – это воспаление слизистой оболочки гортани и всех отделов глотки из-за повреждающего действия содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки при его ретроградном движении [1, 2]. ЛФР – это одно из внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3]. Пациенты, предъявляющие типичные для ЛФР жалобы на осиплость, ощущение комка в горле или чувство инородного тела в горле, откашливание, дисфагию, кашель, боль в горле и чрезмерное выделение мокроты [4], составляют значительную часть на амбулаторном приеме оториноларинголога – до 10% [5]. У 80% пациентов с ГЭРБ при назначении ингибиторов протонной помпы (ИПП) пищеводные симптомы уменьшаются [6]. Сложной для диагностики и лечения является проблема ЛФР без пищеводных симптомов. При отсутствии изжоги и отрыжки оториноларингологу трудно заподозрить заболевание желудочно-кишечного тракта, а у пациента снижена комплаентность из-за непонимания возникновения жалоб со стороны лор-органов при этой скрытой проблеме [7]. В результате назначаются различные схемы консервативной терапии хронического тонзиллита или фарингита, в т. ч. иммуностропными препаратами, которые в большинстве случаев являются неэффективными [8].

Хотя ИПП считаются основным средством лечения ЛФР на протяжении многих десятилетий [2], превосходство ИПП над плацебо все еще остается спорным [9]. Систематический обзор, в который были включены 76 исследований, показал, что наиболее предпочтительным лечением ЛФР по-прежнему является назначение ИПП один или два раза в день. Однако этот терапевтиче-

ский подход связан с неопределенной вероятностью успеха [10]. Неудовлетворенность лечением таких пациентов остается высокой, несмотря на значительные расходы [11]. 40% пациентов при эмпирическом назначении ИПП не избавляются от симптомов [2, 12].

При критическом анализе различных терапевтических схем и связанных с ними показателей успеха необходимо учитывать соответствующие фармакологические свойства используемых лекарств. Особое клиническое значение имеет скорость метаболизма ИПП в гепатоцитах с помощью системы цитохрома P450 с участием изофермента CYP2C19 и частично CYP3A4 [13]. Активность изофермента CYP2C19 зависит от полиморфизма его кодирующего гена, который назван также CYP2C19. Известны более 37 аллельных вариантов гена CYP2C19, которые влияют на изменения фармакологического ответа [14]. Активность фермента полностью падает при наличии медленных аллелей CYP2C19*2 до CYP2C19*8. Снижение активности фермента связано с носительством аллелей, кодирующих промежуточную активность фермента CYP2C19*9, CYP2C19*11, CYP2C19*13. Повышение его активности – с наличием CYP2C19*17 [15]. Поэтому носители полиморфизмов CYP2C19 делятся на медленные метаболизаторы – это носители двух медленных вариантов аллелей *2/*2, *2/*3 и *3/*3, у которых значительно замедлен метаболизм ИПП, промежуточные метаболизаторы – носители одного медленного аллельного варианта *1/*2, *1/*3, *17, *2/*17 и *3/*17 со сниженной скоростью метаболизма ИПП, быстрые метаболизаторы с генотипом *1/*1 и *1/*17, у которых происходит быстрый метаболизм ИПП, и сверхбыстрые метаболизаторы с генотипом *17*17 [14]. У медленных метаболизаторов концентрация ИПП в сыворотке крови выше от 3 до 13 раз,

чем у быстрых метаболизаторов, по значениям AUC [16], т. к. метаболизм лекарственных средств происходит медленнее из-за низкой активности изофермента *CYP2C19*. У промежуточных – гетерозигот с генотипами *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*1/*3* и медленных метаболизаторов – гомозигот с генотипами *CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*3/*3*, *CYP2C19*2/*3* терапия ИПП наиболее эффективна [17]. У сверхбыстрых метаболизаторов, носителей аллеля *CYP2C19*17* (генотипы *CYP2C19*1*17*, *CYP2C19*17*17*), зафиксирована низкая эффективность ИПП из-за их быстрого метаболизма [17]. Поэтому генетический полиморфизм *CYP2C19* называют предиктором клинической эффективности ИПП [18]. На основе изучения полиморфизма гена *CYP2C19* разработаны терапевтические рекомендации по дозировке ИПП, в т. ч. для эрадикации *Helicobacter pylori* [14]. Режим дозирования, скорректированный на генотип, может улучшить терапевтическую эффективность ИПП при лечении ЛФР без симптомов ГЭРБ.

Цель исследования: изучить эффективность омепразола в дозе 20 мг при лечении симптомов ЛФР без пищеводного синдрома у пациентов с ГЭРБ в зависимости от полиморфизма генотипа *CYP2C19*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 человек (66% женщин и 34% мужчин), это были жители Москвы и Московской области, которые предъявляли жалобы на типичные симптомы ЛФР, включающие осиплость, першение в горле, чрезмерное отхаркивание слизи или ее стекание по задней стенке глотки, ком в горле, чувство инородного тела в горле, дисфагию, затруднение дыхания или эпизоды удушья, хронический кашель, постоянное желание прочистить горло и откашляться [19]. Медиана возраста составила 39 (33; 51) лет. В исследование вошли пациенты, имеющие более 13 баллов по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» (ИСР) [20], результаты эндоскопической ларингоскопии от 7 баллов по шкале рефлюксных признаков (ШРП) [21] и положительный тест с ингибиторами протонной помпы [22].

Критерии невключения в исследование были: пищеводные симптомы ГЭРБ (изжога, отрыжка, некардиальная боль в груди), курение, респираторная аллергия, хронический риносинусит, острый риносинусит, затруднение носового дыхания за счет искривления носовой перегородки, подтвержденное объективно проведением передней активной риноманометрии (ПАРМ), акустической ринометрии (Акр) и резистометрии (Ре) до и после вазоконстрикции. Из исследования были исключены 6 пациентов: пять – из-за утраты образца крови, один – из-за несоблюдения комплаентности.

ПЕРИОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период T0 после проведенного обследования пациентам назначался тест с ИПП (омепразол 40 мг). В период T1 через 1 нед. с помощью повторного тестирования по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» проводи-

лась оценка теста с ИПП. Затем пациентам с положительными результатами теста делали забор крови для фармакогенетического исследования, а также назначали омепразол 20 мг в течение 6 нед.

В период T2 были оценены результаты лечения в зависимости от генотипа *CYP2C19* после 6 нед. использования омепразола в дозе 20 мг 1 раз в день утром за 30 мин до еды.

Период T3 в нашем исследовании был зафиксирован в разное время при возникновении рецидива симптомов после отмены терапии омепразолом 20 мг.

Всем пациентам проводились орофарингоскопия, передняя риноскопия, отомикроскопия, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, эндоскопическая ларингоскопия с количественной оценкой результатов по шкале рефлюксных признаков (ШРП). Осмотр лор-органов проводился для фиксации проявлений воздействия желудочного содержимого на слизистую оболочку всех отделов глотки (носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки) [20].

Фармакогенетическое исследование в нашей работе было проведено на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Было проведено генотипирование *CYP2C19*. Идентифицированы его «медленные» аллели *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и «быстрый» аллель *CYP2C19*17* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Интерпретация генотипов *CYP2C19* была проведена в результате получения информации о каналах идентификации полиморфизмов [23] и представлена в *табл. 1*.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Scipy. Для сравнения несвязанных выборок использовался U-критерий Манна – Уитни, связанных –

● **Таблица 1.** Интерпретация генотипов *CYP2C19*2* (G681A, rs4244285), *CYP2C19*3* (G636A, rs4986893), *CYP2C19*17* (C806T, rs12248560)

● **Table 1.** Interpretation of genotypes *CYP2C19*2* (G681A, rs4244285), *CYP2C19*3* (G636A, rs4986893), *CYP2C19*17* (C806T, rs12248560)

Полиморфизм	Гомозигота по доминантному типу	Гомозигота по рецессивному типу	Гетерозигота
<i>CYP2C19*2</i> (G681A, rs4244285)	GG	AA	GA
<i>CYP2C19*3</i> (G636A, rs4986893)	GG	AA	GA
<i>CYP2C19*17</i> (C806T, rs12248560)	CC	TT	CT

● **Таблица 2.** Частота генетических полиморфизмов *CYP2C19* у больных с ЛФР без пищевого синдрома

● **Table 2.** Frequency of *CYP2C19* genetic polymorphisms in patients with laryngopharyngeal reflux without esophageal syndrome

Фенотип <i>CYP2C19</i>	Генотип <i>CYP2C19</i>	Количество пациентов	Частота встречаемости, %
Нормальные метаболизаторы	*1/*1	49	52,1
Промежуточные метаболизаторы	*2/*17	8	8,5
	*1/*2	6	6,4
	*2/*2 + *17/*171	1	1,1
Медленные метаболизаторы	*2/*2	1	1,1
Быстрые и сверхбыстрые метаболизаторы	*1/*17	25	26,6
	*17/*17	4	4,2
Всего		94	100

Примечание. У одного пациента был идентифицирован генотип *CYP2C19* (*CYP2C19**17 (C-806T) – TT; *CYP2C19**2 (681G > A) – AA; *CYP2C19**3 (636 G > A) – GG), который, вероятно, относится к промежуточным метаболизаторам, поскольку наличие медленных аллельных вариантов, особенно в гомозиготе, сильнее оказывает влияние на активность фермента, чем наличие быстрых аллелей [24].

критерий Вилкоксона. С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

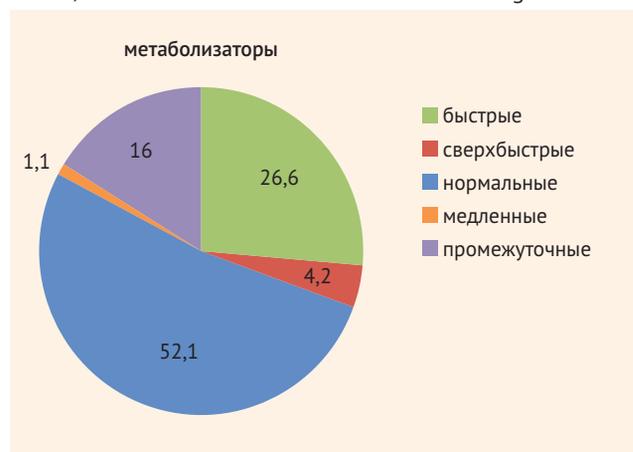
РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам фармакогенетического исследования было выявлено, что 49 пациентов из 94 были носителями *CYP2C19**1/*1, классифицированными как нормальные метаболизаторы, 25 – с генотипом *CYP2C19* *1/*17 были быстрыми, 4 – с генотипом *CYP2C19* *17/*17 были сверхбыстрыми, 15 человек с генотипом *CYP2C19* *2/*17, *1/*2 и *2/*2 + *17/*17 были промежуточными метаболизаторами и 1 человек с генотипом *CYP2C19* *2/*2 – медленным метаболизатором (табл. 2, рис. 1).

Динамику антирефлюксного лечения отслеживали по уменьшению симптомов ЛФР с количественной оценкой по опроснику ИСР. Было выявлено, что у всех пациентов симптомы ЛФР уменьшились. При анализе количественной оценки баллов по опроснику ИСР была выявлена статистическая значимая разница ($p = 0,0071$). Медиана количественной оценки по опроснику ИСР (рис. 2) до лечения составила 18 (15; 24) баллов. После лечения (рис. 2 – ИСР2) – 9 (6; 10) баллов. Положительным результатом лечения при количественной оценке по опроснику ИСР считается снижение баллов больше 5 [20]. Поэтому мы отдельно учитывали снижение баллов больше 5 ровно на 5 и меньше 5 баллов. Снижение баллов ИСР2 больше, чем на 5 баллов, было зафиксировано у 71 пациента (75%).

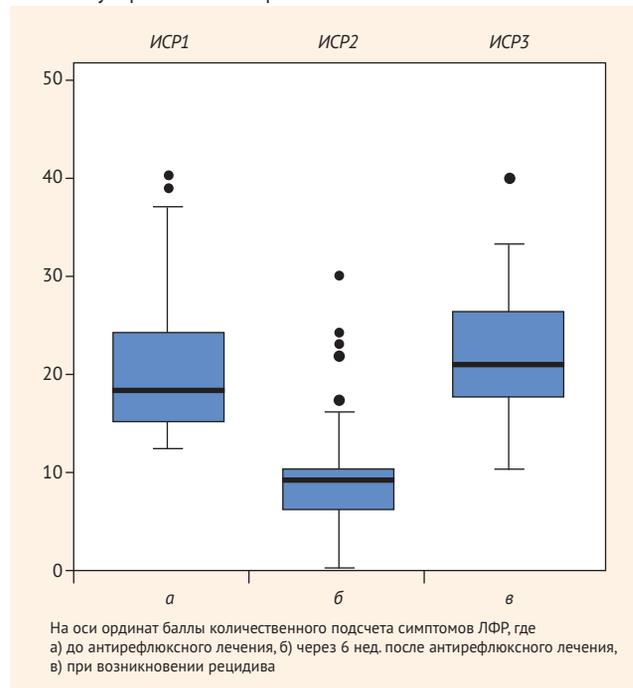
● **Рисунок 1.** Встречаемость фенотипов в зависимости от генотипа *CYP2C19* у пациентов с ЛФР, жителей Москвы и Московской области

● **Figure 1.** Prevalence of phenotypes depending on the *CYP2C19* genotype in patients with laryngopharyngeal reflux, residents of Moscow and the Moscow region



● **Рисунок 2.** Показатели результатов анкетирования по опроснику ИСР

● **Figure 2.** Scores on the survey conducted using the Reflux Symptom Index questionnaire



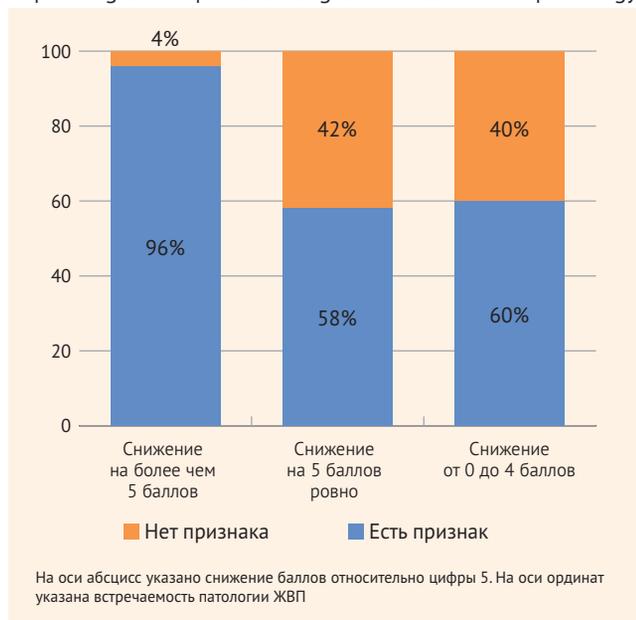
Снижение баллов по опроснику ИСР ровно на 5 баллов получено у 19 пациентов, что составило 20%; меньше, чем на 5 баллов, у 5 пациентов (5%) (рис. 3). При возникновении рецидива медиана количественной оценки по опроснику ИСР (рис. 2 – ИСР3) составила 21 (17; 26) балл.

Выявлено, что снижение баллов по опроснику ИСР ровно на 5 баллов и от 4 баллов и ниже произошло у пациентов с патологией ЖВП ($p < 0,001$) (рис. 3).

В нашем исследовании не выявлена взаимосвязь между фенотипом носителей генотипов по *CYP2C19*

● **Рисунок 3.** Распределение значений ИСР через 6 нед. после антирефлюксного лечения в зависимости от наличия патологии ЖВП

● **Figure 3.** Distribution of the scorers of the Reflux Symptom Index questionnaire 6 weeks after antireflux treatment depending on the presence of gastrointestinal tract pathology



и количественной оценкой симптомов ЛФР по опроснику ИСР (0,7848) (рис. 4). Медиана снижения количественной оценки (разница по баллам между ИСР до применения омепразола и ИСР через 6 нед. после применения омепразола) у быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов ($n = 29$) составила 6,0 (5,0; 11,0), у нормальных метаболизаторов ($n = 50$) – 12,0 (7,0; 17,5), у промежуточных ($n = 15$) – 11,0 (6,25; 12,75), у медленных ($n = 1$) – 8,0 (рис. 5).

Однако выявлено, что рецидив симптомов ЛФР в течение 1 мес. после отмены омепразола в большем количестве случаев возникает у быстрых и нормальных метаболизаторов – 63 и 28% случаев, а у промежуточных и медленных – в меньшем количестве случаев – 9 и 0% соответственно (табл. 3).

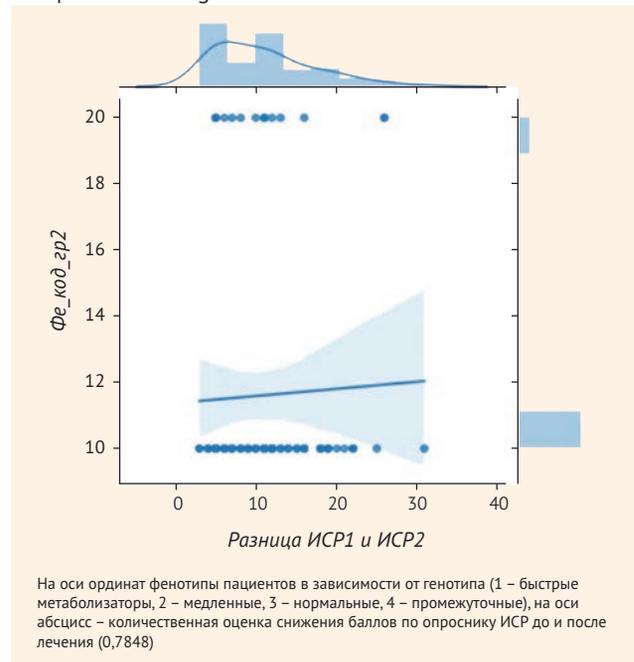
Взаимосвязь возникновения рецидива симптомов ЛФР после отмены омепразола в течение 1 мес. в зависимости от фенотипа оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

При назначении ИПП следует учитывать факт множественного полиморфизма гена *CYP2C19*, поскольку от набора аллелей зависит активность изофермента *CYP2C19*, принимающего участие в метаболизме ИПП. Генотип *CYP2C19* резко отличается в зависимости от этнической популяции [25–28]. В нашем исследовании было выявлено, что включенные в исследование жители Москвы и Московской области, преимущественно европейцы, принадлежат к группе с быстрым метаболизмом (26,5%), сверхбыстрым метаболизмом (4,5%) по *CYP2C19*. Нормальные метаболизаторы составили 52,1%, промежу-

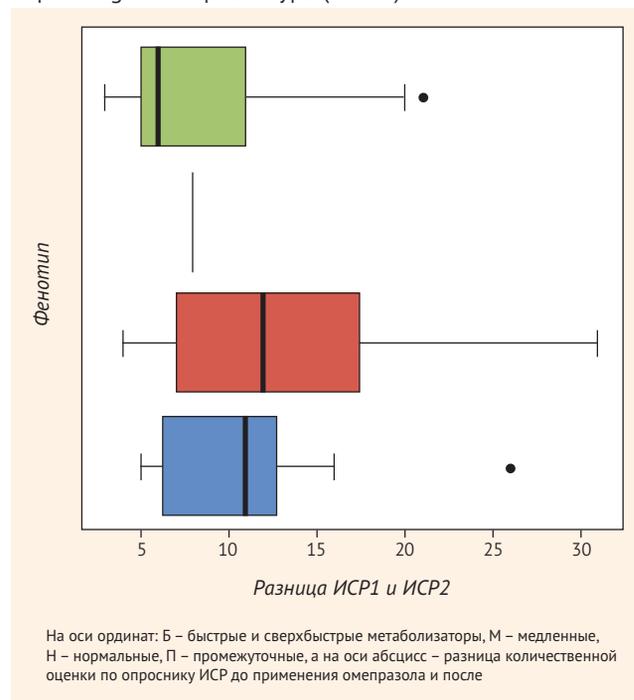
● **Рисунок 4.** Снижение симптомов ЛФР по количественной оценке опросника ИСР после омепразола 20 мг в течение 12 нед.

● **Figure 4.** Reduction of laryngopharyngeal reflux symptoms according to the quantitative assessment of the Reflux Symptom Index questionnaire after intake of omeprazole 20 mg for 12 weeks.



● **Рисунок 5.** Распределение разницы по баллам между ИСР до применения омепразола и ИСР через 6 нед. после применения омепразола в зависимости от фенотипа ($n = 94$)

● **Figure 5.** Distribution of differences in scores on the Reflux Symptom Index questionnaire before intake of omeprazole and 6 weeks after intake of omeprazole depending on the phenotype ($n = 94$)



● **Таблица 3.** Возникновение рецидива симптомов ЛФР после отмены омепразола в зависимости от фенотипа
 ● **Table 3.** Symptom recurrence of laryngopharyngeal reflux after discontinuation of omeprazole depending on the phenotype

Параметры					
Абсолютные цифры	Быстрые и сверхбыстрые	Медленные	Нормальные	Промежуточные	ИТОГО
нет признака	0	1	37	11	49
есть признак	29	0	12	4	45
%	Б	М	Н	П	ИТОГО
нет признака	0%	2%	76%	22%	100%
есть признак	63%	0%	28%	9%	100%

точные метаболиты – 16% и медленные – 1,1% по *CYP2C19*, что соответствует другим российским исследованиям [29]. Назначение омепразола в дозе 20 мг 1 раз в день утром за 30 мин до еды статистически значимо уменьшало симптомы ЛФР, несмотря на то что большинство исследованной популяции составили пациенты с быстрым метаболизмом ИПП, хотя существует противоположное мнение, что эффективность ИПП у пациентов с симптомами ЛФР без сопутствующих симптомов ГЭРБ имеет слабые доказательства [30]. Однако, по данным проведенного в 2018 г. метаанализа, включенные в него десять рандомизированных контролируемых испытаний назначения ИПП при симптомах ЛФР характеризовались значительной неоднородностью. Это произошло из-за расхождений в клинических терапевтических результатах, методах диагностики (отсутствие стандартных диагностических инструментов) и терапевтических схем (в разных исследованиях использовались разные представители этой группы препаратов) [9]. В нашем исследовании мы четко определили критерии включения и невключения, а также отслеживали динамику с помощью количественной оценки симптомов ЛФР по опроснику ИСР. Необходимо отметить, что у пациентов с ЛФР снижена комплаентность. Во-первых, есть разница в оценке самочувствия пациентами при контрольном осмотре без заполнения опросника и с заполнением опросника ИСР с количественным подсчетом симптомов в пользу последнего. При оценке своего самочувствия без количественного подсчета баллов, как правило, пациенты не отмечали эффективность назначенного лечения. А при демонстрации им снижения баллов по опроснику они соглашались с улучшением своего самочувствия. Во-вторых, многие пациенты не воспринимают заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как причину возникновения симптомов. Многие из них склонны думать, что у них слабый иммунитет, наличие хронических инфекций в организме. И, к сожалению, это мнение поддерживается врачами разных специальностей. Отсутствие корреляции между снижением симптомов ЛФР и фенотипами, обусловленными полиморфизмом гена *CYP2C19*, может быть вызвано тем, что соляная кислота является не единственным компонентом желудочного содержимого, который повреждает слизистую оболочку лор-органов. Ведь ИПП не блокируют действие пепсина, который в настоящее время признан главным повреж-

дающим веществом при ЛФР [31]. Разработка методов диагностики наличия пепсина в гортаноглотке и ротоглотке только началась. В настоящее время в клинические рекомендации не включен ни один лекарственный препарат, воздействующий на пепсин. Кроме того, ИПП не воздействуют и на желчные кислоты [32, 33]. В нашем исследовании зафиксировано минимальное снижение баллов по опроснику ИСР (ровно на 5 баллов и от 4 баллов и ниже) у пациентов с патологией ЖВП ($p < 0,001$). Поэтому при лечении ЛФР оториноларингологам необходимо находиться в тесном коллегиальном контакте с гастроэнтерологами, учитывающими при лечении ГЭРБ и другие ее внепищеводные проявления, а также патологию ЖВП. Кроме того, многие авторы отмечают важность модификации образа жизни пациента в контроле над симптомами. В мероприятия по модификации образа

● **Рисунок 6.** Встречаемость рецидива симптомов ЛФР в зависимости от фенотипа пациента по его генотипу *CYP2C19*

● **Figure 6.** Prevalence of symptom recurrence of laryngopharyngeal reflux depending on the patient's phenotype by his *CYP2C19* genotype



жизни входят: исключение вредных привычек, изменение режима питания и поведения, нормализация веса [34]. Однако в нашем исследовании мы не ставили задачи оценивать действие модификации образа жизни, т. к. известно, что многие пациенты не имеют желания менять привычки, кроме того, некоторые воспринимают такие рекомендации с недоумением, наблюдались даже вспышки агрессии. В нашем исследовании выяснено, что наступление рецидива симптомов ЛФР в течение 1 мес. после отмены омепразола, который был назначен на 6 нед., произошло у пациентов с быстрым метаболизмом ИПП. Такой срок назначения омепразола выбран нами в связи с тем, что мы получили статистически достоверное снижение симптомов ЛФР уже через 6 нед. Эти пациенты были вызваны нами раньше из-за низкой комплаентности больных, чтобы они не выпадали из-под контроля. Курсы назначения ИПП при симптомах ЛФР от 3 до 6 мес. указаны только в одном исследовании 2006 г., которое продолжает цитироваться из обзора в обзор до сих пор [35]. Кроме того, у омепразола, как и у других ИПП, высока вероятность лекарственного взаимодействия при назначении ИПП [36]. Также известны побочные эффекты со стороны ЖКТ и кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, нервной и кровяной систем¹, хотя не было получено различий по частоте встречаемости побочных эффектов ИПП по сравнению с плацебо. Но авторы метаанализа отмечают, что включенные в обзор исследования были неоднородны. При сокращении сроков назначения омепразола возможно снизить риски возникновения побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

Доза омепразола 20 мг была использована в соответствии с опубликованным обзором Cochrane, где были проанализированы 25 контролируемых исследований, в которых не нашли различия в эффективности для облег-

¹ Инструкция по применению Омепразола. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/omeprazol_3120.

чения симптомов диспепсии низких и стандартных доз ИПП [37]. Однако для пациентов с симптомами ЛФР стоит рассмотреть режим назначения омепразола 20 мг 2 раза в день из-за наступления рецидива, связанного с его быстрым метаболизмом, обусловленным полиморфизмом гена *CYP2C19* у исследуемой нами популяции. Режим назначения омепразола 20 мг 2 раза в день указывают и другие исследователи [1, 9].

ВЫВОДЫ

Омепразол в дозе 20 мг 1 раз в день утром за 30 мин до еды в течение 6 нед. статистически значимо уменьшает симптомы ЛФР без пищеводного синдрома.

У пациентов с сопутствующей патологией желчевыводящих путей симптомы ЛФР статистически значимо снижаются хуже.

26,6% пациентов исследуемой группы (жители Москвы и Московской области) с симптомами ЛФР без пищеводного синдрома принадлежат к быстрым метаболизаторам по *CYP2C19*, 4,2% – к сверхбыстрым метаболизаторам, 52,1% – к нормальным метаболизаторам, 16% – к промежуточным метаболизаторам и 1,1% – к медленным по *CYP2C19*.

Снижение симптомов ЛФР при анализе количественной оценки по опроснику ИСР не зависит от фенотипа, определяемого носительством аллельных вариантов гена *CYP2C19*.

У пациентов с быстрым метаболизмом ИПП рецидив симптомов ЛФР возникает в течение 1 мес. после отмены омепразола.

Пациентам с ЛФР необходимо увеличить количество приема омепразола 20 мг до 2 раз в сутки утром и вечером, но срок лечения уменьшить до 6 нед.



Поступила / Received 15.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2021
Принята в печать / Accepted 22.11.2021

Список литературы

- Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–191. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352504>.
- Ford C.N. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA.* 2005;294(12):1534–1540. <https://doi.org/10.1001/jama.294.12.1534>.
- Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2013;73(12):1281–1295. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0101-8>.
- Wang J., Yu Z., Ren J., Xu Y., Zhang Y., Lei L. et al. Effects of pepsin A on heat shock protein 70 response in laryngopharyngeal reflux patients with chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngologica.* 2017;137(12):848–854. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1360515>.
- 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(3):32–35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>.
- Weijenborg P.W., Savarino E., Kessing B.F., Roman S., Costantini M., Oors J.M. et al. Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):929–935. <https://doi.org/10.1111/nmo.12554>.
- Dhillon V.K., Akst L.M. How to Approach Laryngopharyngeal Reflux: An Otolaryngology Perspective. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(8):44. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0515-z>.
- Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Анготоева И.Б. Современные представления о роли небных миндалин в системе иммунитета и анализ применения иммуноотропных препаратов при хроническом тонзиллите. *Российская оториноларингология.* 2018;(6):48–55. Режим доступа: https://entru.org/files/j_rus_LOR_6_2018.pdf.
- Lechien J.R., Saussez S., Schindler A., Karkos P.D., Hamdan A.L., Harmegnies B. et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019;129(5):1174–1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>.
- Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R., Nacci A., Khoddami S.M., Nand E. et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019;7(19):2995–3011. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i19.2995>.
- Francis D.O. Bench to trench: how evidence and guidelines shape health care policy and practice. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(3):356–359. <https://doi.org/10.1177/0194599813491228>.
- Lechien J.R., Dapri G., Dequanter D., Rodriguez Ruiz A., Marechal M.T., De Marrez L.G. et al. Surgical Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(7):655–666. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0315>.
- Danielson P.B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab.* 2002;3(6):561–597. <https://doi.org/10.2174/1389200023337054>.
- Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Roubi N. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

- Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(6):1417–1423. <https://doi.org/10.1002/cpt.2015>.
15. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., Aklilu E., Christensen M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(1):103–113. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.10.002>.
 16. Klotz U., Schwab M., Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;95(1):2–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.2004.pto950102.x>.
 17. Yang J.C., Lin C.J. CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(1):29–41. <https://doi.org/10.1517/17425250903386251>.
 18. Леонова М.В. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы. *Медицинский совет.* 2015;(17):96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-96-103>.
 19. Koufman J.A. 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;102(2 Suppl.):1–78. <https://doi.org/10.1002/lary.1991.101.s53.1>.
 20. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope.* 2001;111(6):979–981. <https://doi.org/10.1097/00005537-200106000-00009>.
 21. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16(2):274–277. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00097-8](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00097-8).
 22. Schenk B.E., Kuipers E.J., Klinkenberg-Knol E.C., Festen H.P., Jansen E.H., Tuynman H.A. et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):1997–2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9362179>.
 23. Сычев Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., Мирзаев К.Б., Михалевич И.М. Генетические и негенетические факторы лабораторной резистентности к клопидогрелу у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;(3–2):45–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903245>.
 24. Sibbing D., Gebhard D., Koch W., Braun S., Stegherr J., Morath T. et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1685–1693. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03921.x>.
 25. Mega J., Close S., Wiviott S., Shen L., Hockett R.D., Brandt J.T. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354–624. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809171>.
 26. Luo H.R., Poland R.E., Lin K.M., Wan Y.J. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):33–40. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.03.005>.
 27. Giusti B., Gori A.M., Marcucci R., Saracini C., Sestini I., Paniccia R. et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drugeluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol.* 2009;103(6):806–811. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.048>.
 28. Bonello L., Armero S., Ait Mokhtar O., Mancini J., Aldebert P., Saut N. et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1630–1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.004>.
 29. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н., Грачев А.В., Князева Г.П., Казаков П.Е., Карасев А.В. Частота полиморфных маркеров CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих клопидогрел, и здоровых добровольцев. *Биомедицина.* 2013;(1):117–121. Режим доступа: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/viewFile/248/153>.
 30. Powell J., O'Hara J., Wilson J.A. Are persistent throat symptoms atypical features of gastric reflux and should they be treated with proton pump inhibitors? *BMJ.* 2014;349:g5813. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5813>.
 31. Kowalik K., Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol.* 2017;71(6):7–13. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7194>.
 32. Adhami T., Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M.F. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2098–2106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15554987>.
 33. Loughlin C.J., Koufman J.A., Averill D.B., Cummins M.M., Kim Y.J., Little J.P. et al. Acid-induced laryngospasm in a canine model. *Laryngoscope.* 1996;106(12):1506–1509. <https://doi.org/10.1097/00005537-199612000-00012>.
 34. Franco R.A. Laryngopharyngeal Reflux. *UpToDate.* 2017. Available at: <https://uptodatefree.ir/topic.htm?path=laryngopharyngeal-reflux>.
 35. Bove M.J., Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14(3):116–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728885>.
 36. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шур Б.С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы. *РМЖ.* 2009;(9):622. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Farmakokineticheskie_lekarstvennyye_vzaimodeystviya_s_uchastiem_ingibitorov_protonnoy_pompy.
 37. Pinto-Sanchez M., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 21;11(11):CD011194. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011194.pub3>.

References

1. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–191. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352504>.
2. Ford C.N. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA.* 2005;294(12):1534–1540. <https://doi.org/10.1001/jama.294.12.1534>.
3. Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2013;73(12):1281–1295. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0101-8>.
4. Wang J., Yu Z., Ren J., Xu Y., Zhang Y., Lei L. et al. Effects of pepsin A on heat shock protein 70 response in laryngopharyngeal reflux patients with chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngologica.* 2017;137(12):848–854. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1360515>.
5. 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)32–35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>.
6. Weijenborg P.W., Savarino E., Kessing B.F., Roman S., Costantini M., Oors J.M. et al. Normal values of esophageal motility after antireflux surgery: a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):929–935. <https://doi.org/10.1111/nmo.12554>.
7. Dhillon V.K., Akst L.M. How to Approach Laryngopharyngeal Reflux: An Otolaryngology Perspective. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(8):44. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0515-z>.
8. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Angotoeva I.B. The present-day views of the role of palatine tonsils in the immune system and analysis of application of immunotropic drugs in chronic tonsillitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2018;(6):48–55. (In Russ.) Available at: https://entru.org/files/j_rus_LOR_6_2018.pdf.
9. Lechien J.R., Sausse S., Schindler A., Karkos P.D., Hamdan A.L., Harmegnies B. et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019;129(5):1174–1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>.
10. Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R., Nacci A., Khoddami S.M., Nand E. et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019;7(19):2995–3011. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7i19.2995>.
11. Francis D.O. Bench to trench: how evidence and guidelines shape health care policy and practice. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(3):356–359. <https://doi.org/10.1177/0194599813491228>.
12. Lechien J.R., Dapri G., Dequanter D., Rodriguez Ruiz A., Marechal M.T., De Marrez L.G. et al. Surgical Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(7):655–666. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0315>.
13. Danielson P.B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab.* 2002;3(6):561–597. <https://doi.org/10.2174/1589200023337054>.
14. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Roubi N. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(6):1417–1423. <https://doi.org/10.1002/cpt.2015>.
15. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., Aklilu E., Christensen M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(1):103–113. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.10.002>.
16. Klotz U., Schwab M., Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;95(1):2–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.2004.pto950102.x>.

17. Yang J.C., Lin C.J. CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(1):29–41. <https://doi.org/10.1517/17425250903386251>.
18. Leonova M.V. Pharmacogenetics of proton pump inhibitors. *Medical advice.* 2015;(17):96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-96-103>.
19. Koufman J.A. 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;10(2 Suppl.):1–78. <https://doi.org/10.1002/lary.1991.101.s53.1>.
20. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope.* 2001;111(6):979–981. <https://doi.org/10.1097/00005537-200106000-00009>.
21. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16(2):274–277. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(02\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(02)00097-8).
22. Schenk B.E., Kuipers E.J., Klinkenberg-Knol E.C., Festen H.P., Jansen E.H., Tuynman H.A. et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):1997–2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9362179>.
23. Sychev D.A., Shprakh V.V., Kitaeva E.Yu., Mirzaev K.B., Mickhalevich I.M. Genetic and non-genetic factors of laboratory resistance to clopidogrel in patients with ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;(3–2):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/nevro201911903245>.
24. Sibbing D., Gebhard D., Koch W., Braun S., Stegherr J., Morath T. et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1685–1693. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03921.x>.
25. Mega J., Close S., Wiviott S., Shen L., Hockett R.D., Brandt J.T. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354–624. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809171>.
26. Luo H.R., Poland R.E., Lin K.M., Wan Y.J. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):33–40. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.03.003>.
27. Giusti B., Gori A.M., Marcucci R., Saracini C., Sestini I., Panicia R. et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol.* 2009;103(6):806–811. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.048>.
28. Bonello L., Armero S., Ait Mokhtar O., Mancini J., Aldebert P., Saut N. et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1630–1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.004>.
29. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Karkischenko V.N., Grachev A.V., Knyazev G.P., Kazakov R.E., Korasev A.V. CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 allele and genotype frequencies in clopidogrel-treated patients with coronary heart disease from the Russian population. *Biomedicine = Journal Biomed.* 2013;(1):117–122. (In Russ.) Available at: <https://journal.scbmt.ru/four/article/viewFile/248/153>.
30. Powell J., O'Hara J., Wilson J.A. Are persistent throat symptoms atypical features of gastric reflux and should they be treated with proton pump inhibitors? *BMI.* 2014;349:g5813. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5813>.
31. Kowalik K., Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol.* 2017;71(6):7–13. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7194>.
32. Adhami T., Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M.F. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2098–2106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15554987>.
33. Loughlin C.J., Koufman J.A., Averill D.B., Cummins M.M., Kim Y.J., Little J.P. et al. Acid-induced laryngospasm in a canine model. *Laryngoscope.* 1996;106(12):1506–1509. <https://doi.org/10.1097/00005537-199612000-00012>.
34. Franco R.A. Laryngopharyngeal Reflux. *UpToDate.* 2017. Available at: <https://uptodatefree.ir/topic.htm?path=laryngopharyngeal-reflux>.
35. Bove M.J., Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14(3):116–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728885>.
36. Blyume Kh., Donat F., Varnke A., Shug B.S. Pharmacokinetic drug interactions involving proton pump inhibitors. *RMJ.* 2009;(9):622. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Farmakokineticheskie_ lekarstvennye_vzaimodeystviya__s_uchastiem_ingibitorov_protonnoy_pompy.
37. Pinto-Sanchez M., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 21;11(11):CD011194. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011194.pub3>.

Информация об авторах:

Анготоева Ирина Борисовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; angotoeva@mail.ru

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заведующая отделом персонализированной медицины, Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; natalypilipenko3990@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Щепкина Елена Викторовна, к.соц.н., заместитель начальника отдела статистики и сводного контингента учебно-методического управления, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82; директор по статистике, ООО «Техдепартамент»; 141407, Россия, Химки, ул. Германа Титова, д. 2, корп. 1; elenaschepkina@gmail.com

Магомедова Мадина Магомедовна, ординатор 2-го года обучения, кафедра оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; madina.02.98@gmail.com

Information about the authors:

Irina B. Angotoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Otorhinolaryngology Department, 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; angotoeva@mail.ru

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.), Head of Personalized Medicine Department, Research Institute of Molecular and Personalised Medicine; 7, Bldg. 2, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; natalypilipenko3990@gmail.com

Dmitry A. Sychev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Clinical Pharmacology and Therapy Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Elena V. Schepkina, Cand. Sci. (Sociol.), Deputy Head of Statistics and Consolidated Contingent Department, Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation; 82, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia; Director of Statistics, Limited Liability Company "Techdepartament"; 2, Bldg. 1, Herman Titov St., Khimki, 141407, Russia; elenaschepkina@gmail.com

Madina M. Magomedova, Resident Second Year of Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; madina.02.98@gmail.com