

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-3-7-12

ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС: ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

И. Б. Анготоева¹, И. Д. Лоранская¹, С. Я. Косяков¹, Е. Н. Карева^{2, 3}

Лечение пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом без симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) — актуальная и нерешенная проблема. Несмотря на то, что ларингофарингеальный и гастроэзофагеальный рефлюксы имеют общие звенья патогенеза, эффективность терапии кислотоснижающими препаратами этих симптомов различается. Если монотерапия ингибиторами протонного насоса симптомов ГЭРБ в большинстве случаев высокоэффективна, то лечение пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом (без симптомов ГЭРБ) ингибиторами протонного насоса дает противоречивые результаты. Обсуждаются возможные причины недостаточного эффекта лечения пациентов с указанным заболеванием. Наряду с внешними факторами, такими как комплаентность, несоблюдение рекомендованной схемы применения и качество лекарственного препарата, рассмотрен вопрос индивидуальных особенностей пациентов в отношении скорости метаболизма ингибиторов протонных насосов. Одной из причин неэффективности ингибитора протонных насосов при лечении ларингофарингеального рефлюкса без симптомов ГЭРБ может служить наличие у пациентов полиморфных аллелей гена CYP2C19, обуславливающих быстрый пресистемный метаболизм лекарственного средства.

Ключевые слова: ларингофарингеальный рефлюкс; ингибиторы протонного насоса; полиморфизм гена CYP2C19.

Ларингофарингеальный рефлюкс представляет собой ретроградное движение содержимого желудка, включающего соляную кислоту, ферменты (пепсин) и даже желчь, в гортань и глотку, что приводит к повреждению слизистой оболочки и появлению оториноларингологических симптомов [33, 16, 34]. Ретроградное движение желудочного содержимого называют гастроэзофагальным рефлюксом, который признан причиной развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [52]. ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и двенадцатиперстной кишки, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество

жизни пациентов, повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит), а у части больных — кишечной метаплазии [1]. ГЭРБ включает в себя классический пищеводный синдром и внепищеводные синдромы. Долгое время считалось, что ларингофарингеальный рефлюкс — одно из внепищеводных проявлений ГЭРБ [52]. Часть пациентов имеют оториноларингологические симптомы одновременно с симптомами ГЭРБ. Их диагноз может быть подтвержден неинвазивными и инвазивными диагностическими тестами. Эффективность лечения ингибиторами протонного насоса (иПН) пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) и пищеводным синдромом высокая. Однако ларингофарингеальные симптомы могут беспокоить пациентов даже при отсутствии симптомов ГЭРБ [15]. Симптомы ЛФР включают осиплость, “ком” в горле, дисфагию, хронический кашель [16]. Именно эта проблема — “Ларингофарингеальный рефлюкс без симптомов ГЭРБ” — и составляет актуальную тему для исследования.

По данным отечественной и зарубежной литературы, удовлетворенность терапией пациентов с предпо-

¹ ФГБОУ Дополнительного последиplomного образования Российская медицинская академия последиplomного образования (ДПО РМАНПО) Минздрава РФ, Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

² ЛФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

³ ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

лагаемым ЛФР без симптомов ГЭРБ остается низкой. D. O. Francis et al. сообщают, что только 54 % пациентов отметили улучшение симптомов, несмотря на многочисленные диагностические процедуры и медикаментозное лечение, назначаемые и гастроэнтерологами, и оториноларингологами [17]. Предполагается, что неудачи лечения ЛФР без симптомов ГЭРБ могут быть обусловлены 2 причинами: неточным диагнозом и неэффективностью препаратов иПН. В свою очередь, эффективность терапии иПН зависит от внешних факторов (комплаентность, соблюдение схемы приема и качество лекарственного препарата) и внутренних факторов (индивидуальные особенности метаболизма лекарственного препарата).

иПН в целом обладают высокой эффективностью при ГЭРБ. При эрозивном рефлюкс-эзофагите у 90 % пациентов удается купировать симптомы и добиться заживления эрозий в пищеводе [6, 42]. В докладе Агентства США по исследованиям и качеству здравоохранения (Agency for Healthcare Research and Quality or the U. S. Department of Health and Human Services) на основании доказательств уровня А было установлено, что иПН превосходят антагонисты H_2 -рецепторов гистамина в устранении симптомов ГЭРБ [10].

Однако имеются относительно неубедительные доказательства эффективности иПН у пациентов с ЛФР без сопутствующих симптомов ГЭРБ [43]. Самый большой мета-анализ ($n = 344$), состоящий из 8 рандомизированных контролируемых исследований, обнаружил незначительное купирование симптомов ЛФР при использовании иПН по сравнению с плацебо [44]. Другой мета-анализ 5 рандомизированных контролируемых испытаний привел к выводу о том, что высокие дозы иПН неэффективны для купирования фарингеальных симптомов [20]. При этом в систематическом обзоре P. D. Karkos et al. идентифицировано 14 неконтролируемых исследований, которые продемонстрировали улучшение фарингеальных симптомов при использовании иПН [28]. Необходимо отметить, что перечисленные выше обзоры обнаружили значительную гетерогенность при выборе пациентов, и в них вошли исследования разных представителей иПН с разными дозами и схемами. Многие исследователи отмечают недостаток контролируемых исследований с хорошим уровнем дизайна [12, 24, 47], который в сочетании с изъянами существующих приводит к отсутствию на данный момент неоспоримых доказательств эффективности иПН для лечения ЛФР без симптомов ГЭРБ. Выводы о неэффективности иПН для лечения пациентов с ЛФР преждевременны из-за отсутствия полной и достоверной информации. Необходимы дальнейшие исследования с учетом возможных причин недостаточной эффективности терапии иПН.

В настоящее время в РФ в качестве иПН применяют 4 основные молекулы (омепразол, лансопризол, пан-

топризол и рабепразол) и их оптические изомеры. Данные молекулы имеют несколько релевантных отличий. В частности, они различаются по скорости начала антисекреторного действия и скорости метаболизма, уровню поддержания 24-часового среднего внутрижелудочного pH и времени удержания $pH > 4$ в течение суток, что имеет важное клиническое значение при лечении кислотозависимых заболеваний [35]. Скорость начала антисекреторного действия зависит от скорости диссоциации препарата в кислой среде в протоках париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где происходит превращение иПН в активное вещество (сульфенамиды). Наименьшее значение константы ионизации имеет пантопризол, наибольшее — рабепразол [38]. иПН реагируют с ферментом со скоростью, прямо пропорциональной скорости их активации — рабепразол, омепризол, эзомепразол, лансопризол, пантопризол [3]. Данные мета-анализа 57 исследований, основанные на результатах 24-часового мониторинга внутрижелудочного pH, при котором действие омепризола было принято за 1, свидетельствуют о том, что активность пантопризола — 0,23 (практически в 5 раз ниже, чем у омепризола), лансопризола — 0,90, эзомеппризола — 1,6 и рабеппризола — 1,82 [30]. Рабеппризол, лансопризол и пантопризол имеют линейную фармакокинетику, поэтому их концентрация в плазме крови достигает высоких цифр уже в первый день применения. У омепризола и эзомеппризола кинетика нелинейная, в результате чего необходимая выраженность антисекреторного действия омепризола и эзомеппризола достигается к 5 дню применения [41].

Системное лекарственное действие, о котором можно судить по площади под фармакокинетической кривой (*AUC* — область под кривой время — концентрация), зависит не только от биодоступности, но и от системного (печеночного) клиренса иПН. Все иПН являются пролекарствами, для активации которых важна не только скорость ионизации при кислом значении pH, но и скорость метаболизма в печени, который осуществляется в гепатоцитах с помощью системы цитохрома P450, в основном в этом процессе участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4 [13]. Ген, который кодирует цитохром CYP2C19, отличается полиморфизмом, имеющим важное клиническое значение. Выявлены ассоциации между наличием аллельных вариантов (полиморфизмов) гена с изменениями фармакологического ответа на иПН. В настоящее время известен 21 полиморфизм этого гена, определяющего активность фермента, от которой зависит скорость метаболизма некоторых лекарственных препаратов. Присутствие в генотипе пациента аллелей CYP2C19*2 — *8 вызывает полную потерю активности фермента, CYP2C19*9, *11, *13 — снижение активности фермента, а наличие CYP2C19*17 — повышает его активность [48]. Поэтому было предложено разделять пациентов на основании их способности к метаболизму ле-

карственных препаратов [49]. На основе руководящих принципов Фармакогенетической рабочей группы Ассоциации фармацевтов Королевства Нидерландов носителей полиморфизмов CYP2C19 можно разделить на следующие группы:

пациенты с медленным метаболизмом (ММ) — носители вариантов аллелей *2/*2 или *2/*3, у которых замедлен метаболизм иПН;

пациенты с промежуточным метаболизмом (ПМ) — носители варианта аллеля *1/*2 или *1/*3 со средней скоростью метаболизма иПН;

пациенты с быстрым метаболизмом (БМ) — их генотип *1/*1 с быстрым метаболизмом иПН [22, 49, 51];

пациенты со сверхбыстрым метаболизмом (СБМ) с генотипом CYP2C19*17 [3, 48].

Выявлено, что при ММ иПН в крови обнаруживают лекарственного средства в 3 – 13 раз больше, чем при БМ [33]. Наиболее выраженное подавление желудочной секреции соляной кислоты при применении омепразола наблюдается у пациентов с ПМ, являющихся гетерозиготами (генотипы CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3), и у больных с ММ, являющихся преимущественно гомозиготами с генотипами CYP2C19*2/*2, CYP2C19*3/*3, CYP2C19*2/*3 [2, 54]. У пациентов с СБМ — носителей аллеля CYP2C19*17 (генотипы CYP2C19*1/*17, CYP2C19*17/*17) зарегистрирован БМ иПН, низкие значения их концентрации в плазме крови и слабое антисекреторное действие [54], что может объяснять недостаточное терапевтическое действие у данных пациентов. Так, средние плазменные концентрации лансопразола были выше при ММ – (207 ± 179) нг/мл, чем при БМ – (132 ± 141) нг/мл [39]. Следовательно, генетический полиморфизм CYP2C19 является предиктором клинической эффективности иПН [3, 4]. Фармакогенетические тесты позволили разработать терапевтические рекомендации по использованию различных доз иПН для носителей разных полиморфизмов гена CYP2C19 [50]. В частности, для проведения эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с БМ при использовании иПН рекомендованы следующие изменения доз: эзомепразол увеличение дозы на 50 – 100 %; лансопразол — на 200 %; омепразол — от 100 до 200 %; пантопразол — до 400 %. Метаболизм рабепразола не зависит от генотипа CYP2C19, поэтому его доза для эрадикации *Helicobacter pylori* не нуждается в коррекции и остается терапевтической [49].

Частота встречаемости полиморфизмов CYP2C19 значительно варьирует среди разных этнических групп. Согласно исследованиям, у представителей монголоидной расы обнаружена самая высокая встречаемость лиц с ММ иПН [36]. В кавказской популяции медленные метаболизёры составляют приблизительно от 2 до 6 % [19], среди афро-американцев — 1 %, а в азиатских популяциях – 14 % [21, 25, 33]. Частота мед-

ленных метаболизёров в японской популяции, относящейся к восточно-азиатской ветви монголоидной расы, составляет от 19 до 23 % [37, 53].

С другой стороны, показатель распространенности БМ иПН составляет около 70 % в кавказской популяции, а в монголоидной – только 30 – 40 % [26].

Генотип CYP2C19*17 был выявлен у скандинавов (шведов) и абиссинцев (эфиопов) с частотой 18 %, а у китайцев — 4 % [48]. Данные по распространенности генетического полиморфизма в многонациональной Российской Федерации CYP2C19 очень актуальны и имеют некоторые особенности. Частота ММ с носительством аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 в Российской популяции составляет 11,4 % [7], что сопоставимо с европейцами [18]. Частота CYP2C19*2 оказалась выше среди представителей монголоидной расы (наибольшая среди калмыков — 25,0 %) [5]. Частоты аллелей и генотипов по CYP2C19*17 исследованы только у русского населения и составляют около 18 % [5], как и в Европейских этнических группах [54].

Частота заживлений эрозий у пациентов с ГЭРБ может быть достигнута в 70 – 85 % при назначении стандартных доз иПН в течение 4 – 8 недель [33]. Тем не менее остается значительная часть пациентов (около 20 %), которые не реагируют на обычные дозы разных молекул иПН [32].

Одной из причин неэффективности иПН при лечении ЛФР без симптомов ГЭРБ может послужить наличие у пациентов аллелей генов микросомальных ферментов, обуславливающих БМ лекарственных средств. Полиморфизм цитохрома CYP2C19 отражается на эффективности применения иПН и при других кислото-зависимых заболеваниях [7]. У японских пациентов было исследовано влияние полиморфизма CYP2C19 на клинический исход рефлюкс-эзофагита по результатам эндоскопического исследования пищевода при использовании 30 мг лансопразола в течение 8 недель. Самые высокие показатели заживления отмечены у пациентов с ММ иПН. При сравнении эффективности иПН у пациентов с ММ были отмечены лучшие результаты (около 20 %), по сравнению с больными, обладавшими БМ, которые, вероятно, нуждаются в более высокой дозе иПН, чтобы компенсировать их более быстрое устранение из крови [18, 29].

Аналогичные результаты получены при анализе влияния полиморфизма CYP2C19 на рецидив ГЭРБ при поддерживающей терапии иПН. Частота рецидивов симптомов ГЭРБ в группе гомозиготных пациентов с БМ (CYP2C19 – 38,5 %) была значительно выше, чем в группах гетерозиготных больных с БМ (10,9 %) и лиц с ММ иПН (5,6 %). Частота рецидивов у пациентов, получавших омепразол, составила 25 %, лансопразол — 30,8 %, и была значительно выше, чем при использовании рабепразола (4,4 %). Низкая частота рецидивов на фоне поддерживающей дозы рабепразола (10 мг/день), по-видимому, связана с тем, что его

клинический эффект не зависит от генотипов CYP2C19 у японских пациентов [46]. Однако эффективность рабепразола не зависит от полиморфизма CYP2C19 не только в азиатской популяции, так как его метаболизм происходит преимущественно вне печени и связан с неферментным восстановлением [40]. Рабепразол метаболизируется в тиоэфир-рабепразол в плазме крови (80 %) и в незначительном количестве — CYP2C19 [9].

Еще один иПН — эзомепразол — отличается минимальной зависимостью от активности CYP2C19, так как в основном метаболизирует с помощью CYP3A4 [8, 11]. Так, сравнение 4 иПН при лечении ГЭРБ (омепразола, лансопразола, рабепразола и эзомепразола) при двукратном ежедневном введении, показало, что у пациентов с ПМ и БМ все сравниваемые иПН обеспечивают необходимый контроль кислотопродукции. Однако подавление кислоты эзомепразолом в дозе 20 мг дважды в день превышало действие иПН [43, 45]. Авторы связывают полученный результат с тем, что метаболизм эзомепразола не зависит от генотипа CYP2C19 [33]. Эзомепразол — это оптический *S*-изомер омепразола, который представляет собой рацемат и состоит из равного количества *R*- и *S*-изомеров. *R*-Омепразол более активно метаболизирует с помощью CYP2C19, тогда как *S*-омепразол — преимущественно посредством CYP3A4 [7]; поэтому *S*-омепразол обеспечивает предсказуемый уровень иПН в плазме крови, который не зависит от наличия полиморфизмов гена CYP2C19 у пациентов [14, 23]. Итак, эффекты рабепразола и эзомепразола наименее подвержены влиянию полиморфизма CYP2C19 [31, 36]. Казалось бы, для лечения пациентов с ЛФР без симптомов ГЭРБ препаратами выбора должны быть эзомепразол и рабепразол, однако при применении рабепразола отмечено возникновение фарингита, ринита, редко кашля и синусита, как нежелательных явлений, поэтому его нельзя рассматривать как препарат первой линии для лечения симптомов ЛФР. У эзомепразола зарегистрирован побочный эффект со стороны дыхательной системы — ларингоспазм, который может быть одним из клинических проявлений ЛФР. Нежелательных явлений со стороны ЛОР органов при применении омепразола не зарегистрировано, поэтому необходимо исследовать клиническую эффективность омепразола при лечении пациентов с ЛФР в зависимости от полиморфизма гена CYP2C19.

Как отмечалось ранее, еще одной причиной неэффективности иПН (наряду с полиморфизмом генов ферментов метаболизма) может служить недостаточно высокое качество препарата иПН. В большей степени это относится к дженерическим препаратам. Особенности механизма действия иПН таковы, что его концентрационная кривая должна быть достаточно компактной и пик концентрации должен совпадать по времени с активацией протонного насоса [3], поэтому

прием иПН необходимо осуществлять за полчаса до еды (естественной активации протонных насосов). Несоблюдение данной схемы часто является причиной недостаточной эффективности иПН. Еще одна причина — разрушение действующего вещества в кислой среде желудка. Все молекулы иПН являются кислоточувствительными, поэтому в обязательном порядке должны быть защищены кишечнорастворимой оболочкой. Это достигается с помощью особых фармацевтических технологий, например, современное производство препарата ОМЕЗ использует технологию MUPS (Multiple Unit Pellet System). Размер и состав гранул имеют критическое значение для фармакокинетики препарата. Уникальная трехслойная структура пеллеты: первый слой содержит частицы действующего вещества, соединенные маннитолом (сердцевина пеллеты); второй слой содержит вещества, обеспечивающие стабильность препарата (защитный слой); третий слой защищает от разрушения в кислой среде желудка (кишечнорастворимая оболочка) [27]. Размер пеллет должен быть около 1 мм, что достигается с помощью двукратного просеивания и отбраковки пеллет несоответствующего размера. Указанный размер пеллет позволяет им после растворения капсулы смешаться с химусом и беспрепятственно транспортироваться в двенадцатиперстную кишку, где растворяется кишечнорастворимая оболочка и омепразол всасывается в кровь. Весь процесс от приема внутрь до начала активного всасывания в кровь занимает около 30 мин. Гарантией качества препарата является соответствие производства международным требованиям GMP, что требует ежегодного подтверждения и признания. В частности, каждая капсула ОМЕЗ проходит 37 тестов на контроль качества в течение 100 ч, 14 регуляторных международных и национальных органов постоянно контролируют качество препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что для достижения лучших клинических результатов при выборе иПН для лечения симптомов ларингофарингеального рефлюкса необходимо определиться не только с молекулой иПН, но и с дженериком данного МНН, подтвердившим свое высокое качество. В этом случае на эффективность терапии будет влиять значительно меньшее количество внешних факторов и область интересов исследователей сместится в сторону анализа генетической предрасположенности к лекарственной терапии. К сожалению, в настоящее время полиморфизм гена CYP2C19 у пациентов с ЛФР без симптомов ГЭРБ не изучен. Возможно, неэффективность иПН обусловлена высокой встречаемостью пациентов с БМ и СБМ. Дальнейшие исследования позволят создать персонализированный режим дозирования омепразола, что может улучшить терапевти-

ческую эффективность иПН при лечении ЛФР без симптомов ГЭРБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов и др., *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, **27**(4), 75 – 95 (2017).
2. В. А. Исаков, *Вестник РАМН*, № 6, 33 – 36 (2005).
3. Е. Н. Карева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **78**(4) 32 – 44 (2015).
4. М. В. Леонова, *Леч. дело*, № 4, 30 – 39 (2015).
5. К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычев, Д. А. Андреев, *Молек. мед.*, № 1, 13 – 21 (2014).
6. С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый, *Леч. дело*, № 4, 21 – 29 (2015).
7. Д. А. Сычев, *Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей*. [Электронный ресурс], Режим доступа: [http:// pharmsuite.ru / download / Pharm / PhG.pdf](http://pharmsuite.ru/download/Pharm/PhG.pdf) (2011).
8. A. Abeló, T. B. Andersson, M. Antonsson, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **28**(8), 966 – 972 (2000).
9. K. Adachi, T. Katsube, A. Kawamura, et al., *Aliment Pharmacol. Ther.*, **14**(10), 1259 – 1266 (2000).
10. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness of management strategies for gastroesophageal reflux disease — executive summary. AHRQ pub. no. 06-EHC003 – 1. December 2005. Available at [http:// effectivehealthcare.ahrq.gov / healthInfo.cfm?infotype=rr&ProcessID=1&DocID=42](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthInfo.cfm?infotype=rr&ProcessID=1&DocID=42). Accessed: September 27 (2010).
11. T. Andersson, M. Hassan-Alin, G. Hasselgren, et al., *Clin. Pharmacokinet.*, **40**(6), 411 – 426 (2001).
12. A. B. Chang, T. J. Lasserson, J. Gaffney, et al., *Cochrane Database Syst Rev*, **19**(1): CD004823; doi: 10.1002 / 14651858 (2011).
13. P. B. Danielson, *Cur. Drug Metab.*, **3**(6), 561 – 597 (2002).
14. J. Dent, *Aliment Pharmacol. Ther.*, **17**(1), 5 – 9 (2003).
15. V. K. Dhillon, L. M. Akst, *Cur. Gastroenterol. Rep.*, **18**(8), 44 (2016); doi: 10.1007 / s11894-016-0515-z.
16. C. N. Ford, *JAMA*, **294**(12), 1534 – 1540 (2005).
17. D. O. Francis, J. A. Rymer, J. C. Slaughter, et al., *Am. J. Gastroenterol.*, **108**(6), 905 – 911 (2013).
18. T. Furuta, N. Shirai, F. Watanabe, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**(4), 453 – 460 (2002).
19. E. A. Gaikovitch, I. Cascorbi, P. M. Mrozikiewicz, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **59**(4), 303 – 312 (2003).
20. L. Gatta, D. Vaira, G. Sorrenti, et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **25**(4), 385 – 392 (2007).
21. J. A. Goldstein, T. Ishizaki, K. Chiba, et al., *Pharmacogenetics*, **7**(1), 59 – 64 (1997).
22. K. Hagymási, K. Müllner, L. Herszényi, Z. Tulassay, *Pharmacogenomics*, **12**(6), 873 – 888 (2011).
23. M. Hassan-Alin, T. Andersson, E. Bredberg, K. Röhss, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **56**(9 – 10), 665 – 670 (2000).
24. C. Hopkins, U. Yousof, M. Pedersen, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD005054 (2006); [http:// dx.doi.org / 10.1002 / 14651858](http://dx.doi.org/10.1002/14651858).
25. I. Ieiri, T. Kubota, A. Urae, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **59**(6), 647 – 653 (1996).
26. T. Ishizaki, D. R. Sohn, K. Kobayashi, et al., *Ther. Drug Monit.*, **16**(2), 214 – 215 (1994).
27. N. Jawahar, P. H. Anilbhai, *J. Pharm. Sci. Res.*, **4**(9), 1915 – 1923 (2012).
28. P. D. Karkos, J. A. Wilson, *Laryngoscope*, **116**(1), 144 – 148 (2006).
29. M. Kawamura, S. Ohara, T. Koike, et al., *Aliment. Pharmacol. Therap.*, № 17, 965 – 973 (2003); doi: 10.1046 / j.1365 – 2036.2003.01539.x.
30. J. Kirchheiner, S. Glatt, U. Fuhr, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **65**(1), 19 – 31 (2009).
31. T. Kita, Y. Tanigawara, N. Aoyama, et al., *Pharm. Res.*, **18**(5), 615 – 621 (2001).
32. R. M. Klok, M. J. Postma, A. van Hout and J. R. B. Brouwers, *Pharmacol. Therap.*, **17**(10), 1237 – 1245 (2003).
33. U. Klotz, M. Schwab, G. Treiber, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **95**(1), 2 – 8 (2004).
34. J. A. Koufman, J. E. Aviv, R. R. Casiano, G. Y. Shaw, *Otolaryngol Head Neck Surg.*, **127**(1), 32 – 35 (2002).
35. W. Kromer, U. Kruger, R. Huber, et al., *Pharmacology*, **56**(2), 57 – 70 (1998).
36. C. H. Kuo, S. S. Wang, W. H. Hsu, et al., *Helicobacter*, **15**(4), 265 – 272 (2010).
37. A. Küpfer, R. Preisig, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **26**(6), 753 – 759 (1984).
38. M. Kusano, S. Kuribayashi, O. Kawamura, et al., *Clin. Med. Insights: Gastroenterology*, № 3, 31 – 43 (2011).
39. J. J. Lima, J. E. Lang, E. B. Mougey, et al., *J. Pediatr.*, **163**(3), 686 – 691 (2013).
40. R. Ogawa, H. Echizen, *Clin. Pharmacokinet.*, **49**(8), 509 – 533 (2010).
41. D. Pantoflickova, G. Dorta, M. Ravic, et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **17**(12), 1507 – 1514 (2003).
42. M. G. Patti, Gastroesophageal Reflux Disease Treatment & Management — Medscape; [Электронный ресурс], URL: [https:// emedicine.medscape.com / article / 176595-treatment#d11](https://emedicine.medscape.com/article/176595-treatment#d11); дата обращения: 13.03.18.
43. J. Powell, J. O'Hara, J. A. Wilson, *Brit. Med. J.*, **349**, 5813 (2014); doi: 10.1136 / bmj.g5813.
44. M. A. Qadeer, C. O. Phillips, A. R. Lopez, et al., *Am. J. Gastroenterol.*, **101**(11), 2646 – 2654 (2006).
45. S. Sahara, M. Sugimoto, T. Uotani, et al., *Aliment Pharmacol. Ther.*, **38**(9), 1129 – 1137 (2013).
46. T. Saitoh, H. Otsuka, T. Kawasaki, et al., *Hepatogastroenterology*, **56**(91 – 92), 703 – 706 (2009).
47. R. T. Sataloff, *ARCH Otolaryngol Head Neck Surg.*, **136**(9), 914 – 915 (2010).
48. S. C. Sim, C. Risinger, M. L. Dahl, et al. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**(1), 103 – 113 (2006).
49. Swen J. J., Nijenhuis M., de Boer A., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **89**(5), 662 – 673 (2011).
50. A. S. Tarnawsk, *World J. Gastroenterol.*, **18**(18), 2161 – 2171 (2012).
51. D. Tomalik-Scharte, A. Lazar, U. Fuhr, J. Kirchheiner, *Pharmacogenomics J.*, **8**(1), 4 – 15 (2008).
52. N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas, et al., *Am. J. Gastroenterol.*, **101**(8), 1900 – 1920 (2006).
53. P. J. Wedlund, W. S. Aslanian, C. B. McAllister, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**(6), 773 – 780 (1984).

54. J. C. Yang, C. J. Lin, *Expert. Opin Drug Metab. Toxicol.*, 6(1), 29 – 41 (2010).

Поступила 11.02.19

PROTON PUMP INHIBITORS FOR PERSONIFIED TREATMENT OF LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX PATIENTS WITHOUT SYMPTOMS OF GASTROESOPHAGEAL DISEASE

I. B. Angotoeva¹, I. D. Loranskaya¹, S. Ya. Kosyakov¹, and E. N. Kareva^{2,3}

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 125993 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia

The treatment of patients with laryngo-pharyngeal reflux (LPR) without symptoms of gastroesophagitis reflux disease (GERD) is a topical problem that still remains unresolved. Despite the fact that both LPR and GERD have much in common in their pathogenesis, the hypoacidic therapy shows different efficacy for these symptoms. That is, while GERD can be highly efficiently treated with proton pump inhibitors as monotherapy, the results in patients with LPR without GERD symptoms are rather controversial. In this paper, we discuss potential reasons of treatment failure in patients with the latter disease. Besides the extrinsic reasons such as compliance, recommended schedule violation, and drug product quality, we also focus on individual patients' peculiarities like the proton pump inhibitor metabolism rate. One of the possible reasons of proton pump inhibitor failure in patients with LPR without symptoms of GERD might be CYP2C19 allele polymorphism in these patients, which leads to rapid presystemic metabolism of the drug substance.

Keywords: laryngo-pharyngeal reflux; proton pump inhibitors; CYP2C19 gene polymorphism.