

СВЯЗЬ ГЕНОТИПОВ CYP2C19 С ОСОБЕННОСТЯМИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Рута, Е.В. Лучинина, Т.В. Шелехова, Е.А. Лучинин, М.Р. Зайцева

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава
России, Саратов, Россия

Цель данного обзора литературы — предоставить врачам информацию, облегчающую интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования на генотип цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) при выборе дозы ингибитора протонной помпы (ИПП). Лекарственные средства из группы ИПП широко используются для лечения и профилактики распространённых заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая гастроэзофагальную рефлюксную болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит и другие гиперсекреторные состояния. Большинство ИПП метаболизируется преимущественно ферментами семейства CYP2C19 с образованием неактивных метаболитов. Действие ИПП, их эффективность и возможные побочные эффекты связаны с генотипом CYP2C19. Зачастую в клинической практике врач-гастроэнтеролог или терапевт сталкиваются с проблемами недостаточной эффективности или развития нежелательных реакций при назначении ИПП. Таким образом, учёт данных о генотипе CYP2C19 представляется необходимым для определения оптимального режима дозирования ИПП. Вышесказанное послужило поводом для обобщения в представленном обзоре данных литературы по назначению ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, CYP2C19, фармакогенетика, семейство цитохрома P450.

Для цитирования: Рута А.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., Лучинин Е.А., Зайцева М.Р. Связь генотипов CYP2C19 с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов протонной помпы: обзор литературы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):15-22. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-15-22.

Контактное лицо: Рута Артем Викторович, artem_ruta@mail.ru.

RELATIONSHIP BETWEEN CYP2C19 GENOTYPES AND PROTON PUMP INHIBITORS'S PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS: REVIEW

A.V. Ruta, E.V. Luchinina, T.V. Shelekchova, E.A. Luchinin, M.R. Zaitseva

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

The purpose of this review is to provide clinicians with information and a concise interpretation of the results of pharmacogenetic testing for the cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) genotype when choosing a proton pump inhibitor (PPI) dosage. PPIs are widely used for the treatment and prevention of common gastrointestinal diseases, including gastroesophageal reflux disease, gastric and duodenal ulcers, erosive esophagitis, and other hypersecretory conditions. Most PPIs are metabolized predominantly by cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) to form inactive metabolites, and the CYP2C19 genotype determines the action of PPIs, their efficacy and possible side effects. In clinical practice, a gastroenterologist or therapist is faced with problems of insufficient effectiveness or the development of adverse reactions when prescribing PPIs. Thus, consideration of CYP2C19 genotype appears to be necessary to determine the optimal PPI dosing regimen. The above served as a reason for generalizing in the presented review of literature data on the prescription of PPIs depending on the CYP2C19 genotype.

Keywords: proton pump inhibitors, CYP2C19, pharmacogenetics, cytochrome P450 family.

For citation: Ruta A.V., Luchinina E.V., Shelekchova T.V., Luchinin E.A., Zaitseva M.R. Relationship between CYP2C19 genotypes and proton pump inhibitors's pharmacokinetics and pharmacodynamics: review. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):15-22. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-15-22.

Corresponding author: Artem V. Ruta, artem_ruta@mail.ru.

Введение

Были проведены сбор и анализ литературы, посвящённой связи генотипов *CYP2C19* с метаболизмом, эффективностью и побочными эффектами ИПП. Целью проведённой работы являлся анализ информации для клиницистов, облегчающий интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования на генотип *CYP2C19* при подборе дозы ИПП.

Ген *CYP2C19*, исходные сведения

Ген *CYP2C19* обладает высоким полиморфизмом и имеет 37 известных аллельных вариантов, включая редкие делеции гена [1, 2, 3]. Частота встречаемости этих аллелей существенно различается в популяции. Аллели подразделяются на следующие функциональные группы: нормальная функция (например, *CYP2C19*1*), пониженная функция (например, *CYP2C19*9*), отсутствие функции (например, *CYP2C19*2* и **3*) и повышенная функция (например, *CYP2C19*17*). Клиническая функция аллелей *CYP2C19* определялась на основании данных, полученных *in vitro* и/или *in vivo* [4, 5]. Наиболее распространённый или «дикий» аллель *CYP2C19* без функции, *CYP2C19*2* (с.681G>A; rs4244285), имеет частоту встречаемости аллелей ~ 15% у европейцев и африканцев, ~ 25-30% у азиатов и ~ 60% у жителей Океании. Частота встречаемости других вариантов *CYP2C19* с пониженной или отсутствующей функцией (например, **3*–**8*) обычно составляет менее 1% за исключением *CYP2C19*3* (с.636G>A; rs4986893) у азиатов (частота встречаемости составляет 2–7%) и жителей Океании

(частота встречаемости — около 15%). Аллель повышенной функции *CYP2C19*17* (с.-806C>T; rs12248560) наиболее распространён в африканских, европейских и ближневосточных популяциях, частота аллелей составляет ~ 20% [3, 4, 6, 7].

Интерпретация генетического теста

Определение каждого прогнозируемого фенотипа на основе комбинаций аллельных функций представлено в табл. 1, где также приведены примеры диплотипов (адаптировано из [8–14]).

Таким образом, нормальные метаболизаторы (НМ) *CYP2C19* характеризуются наличием двух аллелей с нормальной функцией (например, *CYP2C19 *1/*1*). Промежуточные метаболизаторы (ПМ) *CYP2C19* характеризуются наличием одного аллеля нормальной функции и одного аллеля отсутствия функции (например, *CYP2C19 *1/*2*), или одного аллеля отсутствия функции и одного аллеля повышенной функции (например, *CYP2C19*2/*17*). Ограниченные данные свидетельствуют о том, что аллель повышенной функции *CYP2C19*17* не может компенсировать аллель отсутствия функции (например, *CYP2C19*2*) [5,15]. Медленные метаболизаторы (ММ) *CYP2C19* характеризуются наличием двух аллелей отсутствия функции (например, *CYP2C19 *2/*2*). Диплотипы, характеризующиеся одним аллелем нормальной функции и одним аллелем повышенной функции (например, *CYP2C19 *1/*17*), относятся к быстрым метаболизаторам (БМ), а диплотипы, характеризующиеся двумя аллелями повышенной функции

Таблица 1

Соответствие предсказанного фенотипа *CYP2C19* выявленному генотипу

Предсказанный фенотип	Генотип	Примеры диплотипов <i>CYP2C19</i> ^a
<i>CYP2C19</i> ультрабыстрый метаболизатор	Лица с двумя аллелями повышенной функции	<i>*17/*17</i>
<i>CYP2C19</i> быстрый метаболизатор	Лица с одним аллелем нормальной функции один повышенной	<i>*1/*17</i>
<i>CYP2C19</i> нормальный метаболизатор	Лица с двумя аллелями нормальной функции	<i>*1/*1</i>
<i>CYP2C19</i> вероятно промежуточный метаболизатор	Лица с одним аллелем нормальной функции и один пониженной или с одним повышенной функции один пониженной, или с двумя аллелями пониженной функции	<i>*1/*9; *9/*17; *9/*9</i>
<i>CYP2C19</i> промежуточный метаболизатор	Лица с одним аллелем отсутствующей функции и одним нормальной или с одним аллелем отсутствующей функции и одним повышенной	<i>*1/*2; *1/*3; *2/*17; *3/*17</i>

(например, *CYP2C19* *17/*17), относятся к ультрабыстрым метаболитаторам (УМ). Данные об аллелях пониженной функции (например, *CYP2C19**9) ограничены, поэтому лица, имеющие один аллель нормальной функции и один аллель пониженной функции, или один аллель повышенной функции и один аллель пониженной функции, или два аллеля пониженной функции, в настоящее время классифицируются как «вероятный ПМ». Лица с одним аллелем отсутствия функции и одним аллелем снижения функции на сегодняшний день относят к «вероятный ММ». Фенотип «неопределённый» присваивается при наличии одного или двух аллелей с неопределённой функцией [1–4, 8, 14,16].

Клинические лаборатории сообщают о результатах определения генотипа *CYP2C19*, используя номенклатуру аллелей. Эти данные приведены на сайте консорциума *Pharmacogene Variation (PharmVar)* (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>). Таблицы на сайте CPIC содержат список аллелей *CYP2C19*, комбинации вариантов, определяющих каждый аллель, клинико-функциональный статус аллеля и зарегистрированные частоты аллелей [15,17].

Материалы и методы

Для поиска источников по обсуждаемой проблеме и выполнения настоящего обзора литературы были использованы следующие источники:

1. Электронная база данных PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).
2. Кокрейновская библиотека— регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Database of Systematic Reviews и The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) (www.thecochranelibrary.com).
3. Поисковый ресурс Google Scholar: (<https://scholar.google.com/>).
4. Библиографическая и реферативная база данных Web of Science (<https://mjl.clarivate.com/search-results>).
5. Библиографическая и реферативная база данных Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>).
6. База данных Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>).

Поиск осуществлялся по следующим запросам: «ингибиторы протонной помпы», «*CYP2C19*», «фармакогенетика», «семейство цитохрома P450», «proton pump inhibitors», «*CYP2C19*», «pharmacogenetics», «cytochrome P450 family».

Обсуждение

ИПП являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов. За последние годы появилось большое количество данных, связывающих развитие нежелательных эффектов с длительностью применения данных препаратов [2, 4, 5, 16,18]. В частности, их использование может привести к нарушению электролитного баланса (гипомагниемии), инфекционным осложнениям, заболеваниям почек, переломам костей [1,17].

ИПП — замещённые бензимидазолы, ингибирующие конечный путь кислотообразования в париетальных клетках желудка путём блокирования протонного насоса аденозинтрифосфатазой, что приводит к подавлению секреции соляной кислоты в течение 24–48 часов, несмотря на короткий период полувыведения ИПП [4, 16, 17,19]. Необратимое ингибирование возможно только путём синтеза новых протонных насосов, полная регенерация которых может занять ~ 54 часа [18,20].

В настоящее время в клинической практике используются шесть ИПП, включая ингибиторы первого поколения (омепразол, лансопризол и пантопризол), а также ингибиторы второго поколения (эзомепразол, рабепразол и декслансопризол). Основным путём метаболизма ИПП первого поколения (~ 80%) является *CYP2C19*, меньший вклад вносит *CYP3A4*. Декслансопризол (R-лансопризол), по-видимому, имеет сходный с лансопризолом метаболический путь. Напротив, ИПП второго поколения эзомепразол и рабепразол в меньшей степени зависят от *CYP2C19*, что позволяет предположить, что на них в меньшей степени влияет генетическая изменчивость *CYP2C19* по сравнению с ИПП первого поколения. В частности, рабепразол выводится из организма преимущественно без участия ферментов [1, 7, 19–22]. Существует значительный объём данных, связывающих генотип *CYP2C19* с изменчивостью плазменных концентраций и эффективностью ИПП первого поколения (омепразола, лансопризола и пантопризола). Доказательства связи генотипа *CYP2C19* с концентрацией омепразола, лансопризола и пантопризола в плазме крови достаточно высоки. Многочисленные исследования показали, что фенотипы *CYP2C19* ПМ и ММ связаны со снижением метаболизма и повышением плазменных концентраций этих ИПП, что приводит к повышению эффективности терапии. В противоположность этому, *CYP2C19* БМ и УМ имеют повышенный метаболизм ИПП и пониженную концентрацию в плазме по сравнению с *CYP2C19* НМ, что может повышать риск неэффективности лечения по сравнению с *CYP2C19* НМ, ПМ и ММ [8–11, 23, 24]. Важно отметить, что

Таблица 2

Рекомендации по дозированию ИПП в зависимости от фенотипа CYP2C19

CYP2C19 (фенотип)	Влияние на концентрацию ИПП	Рекомендации по дозированию
Ультрабыстрый метаболит	Снижение плазменных концентраций ИПП по сравнению с НМ CYP2C19; повышение риска недостаточного эффекта	Увеличить начальную суточную дозу на 100%. Суточная доза может быть разделена на несколько приёмов. Контролировать эффективность.
Быстрый метаболит	Нормальный метаболизм ИПП; повышенный риск недостаточного эффекта по сравнению с НМ и ПМ	Стандартная начальная суточная доза. Для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита возможно увеличение дозы на 50–100% в несколько приёмов. Контролировать эффективность.
Нормальный метаболит	Возможно повышение концентрации ИПП в плазме крови, ведущее к повышению эффекта и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. Для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита возможно увеличение дозы на 50–100% в несколько приёмов. Контролировать эффективность.
Вероятный промежуточный метаболит	Увеличение концентрации ИПП в плазме крови по сравнению с НМ CYP2C19; повышение эффективности и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (более 12 недель) при достижении эффекта возможно снижение суточной дозы на 50% под контролем эффективности.
Промежуточный	Увеличение концентрации ИПП в плазме крови по сравнению с НМ CYP2C19; повышение эффективности и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (более 12 недель) при достижении эффекта возможно снижение суточной дозы на 50% под контролем эффективности.
Вероятный медленный метаболит	Возможно повышение концентрации ИПП в плазме крови, ведущее к повышению эффекта и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (более 12 недель) при достижении эффекта возможно снижение суточной дозы на 50% под контролем эффективности.
Медленный метаболит	Увеличение концентрации ИПП в плазме крови по сравнению с НМ CYP2C19; повышение эффективности и потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (более 12 недель) при достижении эффекта возможно снижение суточной дозы на 50% под контролем эффективности.

большинство исследований CYP2C19, посвящённых изучению ИПП, проводилось в азиатских популяциях, в которых частота встречаемости аллеля CYP2C19*17 с повышенной функцией достаточно низкая по сравнению с не азиатами, поэтому исследований, включающих CYP2C19 ММ и УМ, на сегодняшний день опубликовано немного. В данном обзоре рекомендации по назначению CYP2C19 БМ и УМ были основаны на фармакокинетических различиях при их сравнении с НМ, а также на различиях в эффективности ИПП между НМ и ПМ/ММ. Данные настоящего обзора являются основой для рекомендаций по назначению ИПП и представлены в табл. 2. (адаптировано из [8–14, 25]).

По количеству исследований, включающих доказательства связи генотипа CYP2C19 с вариабельностью плазменных концентраций и эффективностью ИПП второго поколения (эзо-

празола, рабепразола и декслансопразола), значительно меньше. Несмотря на меньшее количество данных о влиянии генотипа CYP2C19 на декслансопразол, можно ожидать аналогичного влияния генотипа CYP2C19 на фармакокинетику и эффективность декслансопразола с учётом их структурного сходства и, возможно, похожих путей метаболизма с лансопразолом [12, 13, 26, 27]. Что касается эзомепразола и рабепразола, то данных о влиянии генотипа CYP2C19 на их фармакокинетику и терапевтический ответ накоплено мало, что не позволяет сформулировать рекомендации по применению этих ИПП с учётом генотипа.

Рекомендации по терапии ИПП. В табл. 2 приведены терапевтические рекомендации по назначению ИПП в зависимости от фенотипа CYP2C19 для ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) и декслансопра-

зола. Эти рекомендации относятся как к пероральному, так и к внутривенному применению ИПП. Несмотря на то, что НМ *CYP2C19* имеют нормальный метаболизм ИПП, ряд исследований среди азиатской популяции указывает на связь между НМ с *CYP2C19* и снижением терапевтической эффективности этих ИПП. Например, неспособность уничтожить инфекцию *H. pylori* и более низкая скорость заживления эрозивного эзофагита по сравнению с ПМ и ММ *CYP2C19*. Поэтому для НМ рекомендуется назначать данные препараты в стандартных суточных дозах. Исключением могут быть инфекции *H. pylori* или эрозивный эзофагит, при которых возможно увеличение дозы на 50–100%. После приёма стандартных доз ИПП первого поколения у ПМ и ММ наблюдается более высокая АУС ИПП (в 3–14 раз превышающая норму) и максимальная концентрация препарата в плазме (в 2–6 раз превышающая норму) по сравнению с НМ *CYP2C19* [14–18, 28]. Увеличение концентрации ИПП у НМ и ПМ *CYP2C19* было связано с выраженным снижением кислотности и повышением терапевтического эффекта. Таким образом, считается, что ПМ и ММ *CYP2C19* имеют ряд преимуществ по сравнению с НМ в плане эффективности [19–29]. Однако логично предположить, что пациенты, длительно принимающие ИПП и генотипированные как ПМ или ММ *CYP2C19*, могут иметь более высокий риск развития побочных эффектов, по сравнению с НМ.

Несмотря на недостаточность имеющихся данных для выработки чётких рекомендаций по дозированию, наблюдается связь между фенотипом *CYP2C19* и частотой развития нежелательных явлений (например, инфекций) [24, 30]. Поэтому для ПМ и ММ *CYP2C19* рекомендуется начать приём со стандартной суточной дозы для быстрого достижения эффекта, а после 12 недель рассмотреть возможность снижения суточной дозы на 50%, для минимизации риска развития нежелательных эффектов. Необходимы дополнительные исследования, изучающие связь между генотипом *CYP2C19* и частотой нежелательных явлений, связанных с приёмом ИПП.

Фенотипы БМ и УМ обусловлены наличием аллеля *CYP2C19*17* с повышенной функцией. Этот вариант был обнаружен относительно недавно [31]. Большинство исследований, описывающих связь между генотипом *CYP2C19*, фармакокинетикой и фармакодинамикой ИПП, проводилось в азиатских популяциях, в которых аллель *CYP2C19*17* встречается редко. Поэтому данные о терапевтической эффективности ИПП у БМ и УМ ограничены. Необходимы дополнительные исследования с участием УМ и БМ *CYP2C19*. Тем не менее, низкая концентрация

ИПП, зарегистрированная у пациентов УМ, по сравнению с НМ, ПМ и ММ, позволяет предположить, что у этих пациентов начальная суточная доза может быть увеличена на 100%.

Что касается декслансопразола, то для него имеется меньше данных о связи эффективности данного препарата со статусом метаболизатора *CYP2C19*. Однако с учётом сходства метаболизма между лансопразолом и декслансопразолом возможно экстраполировать рекомендации по применению ИПП первого поколения на декслансопразол (табл. 2). Эти рекомендации считаются «вспомогательными» в связи с ограниченностью данных по декслансопразолу [13, 27, 31–36].

Следует учитывать и другие взаимодействия. Помимо *CYP2C19*, большинство ИПП в той или иной степени метаболизируется *CYP3A*, причём этот путь метаболизма существенно увеличивается у ПМ и ММ *CYP2C19* [28, 37, 38]. Поэтому совместное назначение сильных ингибиторов *CYP3A* и ИПП у ПМ и ММ *CYP2C19* может повысить риск развития побочных эффектов. Кроме того, сильные ингибиторы *CYP2C19* (например, флувоксамин) могут существенно повышать системную концентрацию ИПП (за исключением ПМ *CYP2C19*), а индукторы *CYP2C19* и *CYP3A* (например, рифампицин) могут приводить к снижению концентрации и отказу от лечения. Поэтому при длительном совместном назначении ИПП и другого препарата может потребоваться оценка межлекарственных взаимодействий [13, 27, 38].

Ограничения при фармакогенетическом тестировании. Генетические тесты на *CYP2C19* имеют ряд существенных ограничений. Целевые генотипирующие тесты направлены на поиск ранее описанных аллелей и поэтому не предназначены для выявления новых вариантов. Кроме того, редкие аллельные варианты *CYP2C19* могут быть не включены в генотип используемого теста, и пациентам с такими редкими вариантами по умолчанию может быть присвоен фенотип НМ (*CYP2C19*1/*1*). Таким образом, присвоенный аллель *1 потенциально может содержать невыявленный генетический вариант *CYP2C19*, приводящий к изменению метаболизма и воздействия препарата. Кроме того, в последнее время появились сообщения о редких аллелях с делециями генов в локусе *CYP2C19* (*36 и *37) [29, 30–38], однако большинство клинических лабораторий в настоящее время не проводят тестирование на наличие вариантов копий или делеций *CYP2C19*. Поэтому при интерпретации результатов важно, чтобы врачи понимали ограничения, связанные с генотипированием.

Заключение

Необходимость проведения генетического исследования *CYP2C19* для выбора ИПП заключается в том, что пациентам быстрым метаболизаторам требуется более высокая доза препарата для повышения его эффективности. Для пациентов медленных метаболизаторов, напротив, следует снизить дозу, чтобы минимизировать риск развития побочных эффектов и токсичности (инфекции ЖКТ, поражения почек, снижение минеральной плотности костной ткани), связанных с длительным применением ИПП и их высокими концентрациями в плазме крови.

Однако, по мнению ряда авторов, как и при любом лабораторном исследовании невозможно полностью исключить ошибки в генотипировании или определении фенотипа, что может оказать отдаленные негативные последствия на

здоровье пациента [8]. Как и любой диагностический тест, генотип *CYP2C19* — это лишь один из факторов, который врачи должны учитывать при назначении ИПП.

В настоящее время данный метод исследования не входит в Клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи при гастритах, дуоденитах и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Исходя из вышеизложенного, на наш взгляд, было бы целесообразно включить данный метод диагностики в Клинические рекомендации и стандарты, что позволило бы клиницистам применять его более широко и оптимизировать выбор дозы ИПП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М., Рожков А.В., Кондрашов А.В. Влияние полиморфизмов *CYP2C19* на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов-славян с язвенной болезнью: метаанализ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;135(11):11-16.
Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M., Rozhkov A.V., Kondrashov A.V. EFF ECT of *CYP2C19* genetic polymorphisms on the EFFI CACY of proton pump inhibitor-based triple eradication therapy in slavic patients with peptic ulcers: a meta-analysis. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;135(11):11-16. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 27218519 EDN: WXQEVD
2. Очиллов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена *CYP2C19* для индивидуализации фармакотерапии. *Новый день в медицине*. 2020;1(29):65-68.
Ochilov A.K., Musaeva D.M. Features of the *CYP2C19* gene for individualization of pharmacotherapy. *Novyj den' v medicine*. 2020;1(29):65-68. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 43014698 EDN: TFRWNM
3. Перфилова К.М., Бутина Т.Ю., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Шмакова Т.В., Трошина Т.А., и др. Полиморфизм гена *CYP2C19* при впервые выявленной и персистирующей хеликобактерной инфекции. В книге: *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы*. Москва, 2023. С. 173-174.
Perfilova K.M., Butina T.Yu., Neumoina N.V., Shutova I.V., Shmakova T.V., Troshina T.A., et al. Polymorphism of the *CYP2C19* gene in newly diagnosed and persistent *Helicobacter pylori* infection. In: *Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats*. Moscow, 2023. Pp. 173-174. (In Russ.)
4. *Прикладная фармакогенетика*: Монография. Под ред. Д.А. Сычева. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2021. Sychev D.A., ed. *Applied pharmacogenetics*: Monograph. Moscow - Tver: Triada Publishing House LLC; 2021. (In Russ.)
5. Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Денисенко Т.Л., и др. Влияние полиморфизма *CYP2C19* на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований). *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2021;4(4):66-73.
Neumoina M.I., Shmakova T.V., Perfilova K.M., Neumoina N.V., Shutova I.V., Denisenko T.L., et al. Effects of *CYP2C19* Polymorphism on Metabolism and Effectiveness of Proton Pump Inhibitors: A Review of Clinical and Laboratory Studies. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;4(4):66-73. (In Russ.)
DOI: 10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73
6. El Roubay N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from *CYP2C19* pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):447-460.
DOI: 10.1080/17425255.2018.1461835
7. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;10:2042098618809927.
DOI: 10.1177/2042098618809927
8. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Roubay N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2C19* and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1417-1423.
DOI: 10.1002/cpt.2015
9. Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB). *Gene-specific Information Tables for CYP2C19*. (Accessed on 27.06.2023) <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>
10. 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.
DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03921.x
11. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):528-534.
DOI: 10.1007/s11894-008-0098-4
12. Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, Röhss K. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60(11):779-784.
DOI: 10.1007/s00228-004-0841-1
13. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of *CYP2C19* is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716-726.
DOI: 10.1111/jgh.13233

14. Lin YA, Wang H, Gu ZJ, Wang WJ, Zeng XY, Du YL, et al. Effect of CYP2C19 Gene Polymorphisms on Proton Pump Inhibitor, Amoxicillin, and Levofloxacin Triple Therapy for Eradication of Helicobacter Pylori. *Med Sci Monit.* 2017;23:2701-2707. DOI: 10.12659/msm.901514
15. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Akillu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. 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. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.10.002
16. Gawrońska-Szklarz B, Adamiak-Giera U, Wyska E, Kurzawski M, Gornik W, Kaldonska M, et al. CYP2C19 polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1267-1274. DOI: 10.1007/s00228-012-1252-3
17. Sun LN, Cao Y, Li YQ, Fang YQ, Zhang HW, Wang MF, et al. Impact of Gastric H⁺/K⁺-ATPase rs2733743 on the Intra-gastric pH-Values of Dexlansoprazole Injection in Chinese Subjects. *Front Pharmacol.* 2017;8:670. DOI: 10.3389/fphar.2017.00670
18. Tanaka M, Ohkubo T, Otani K, Suzuki A, Kaneko S, Sugawara K, et al. Stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):108-113. DOI: 10.1067/mcp.2001.113723
19. He N, Huang SL, Zhu RH, Tan ZR, Liu J, Zhu B, et al. Inhibitory effect of troleandomycin on the metabolism of omeprazole is CYP2C19 genotype-dependent. *Xenobiotica.* 2003;33(2):211-221. DOI: 10.1080/0049825021000023996
20. Qiao HL, Hu YR, Tian X, Jia LJ, Gao N, Zhang LR, et al. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(2):107-112. DOI: 10.1007/s00228-005-0063-1
21. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Horikawa Y, Mieno H, Nakamura M. Effect of omeprazole 10 mg on intragastric pH in three different CYP2C19 genotypes, compared with omeprazole 20 mg and famotidine 20 mg, a new H₂-receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11-12):1149-1157. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01804.x
22. Park S, Hyun YJ, Kim YR, Lee JH, Ryu S, Kim JM, et al. Effects of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on PK/PD Responses of Omeprazole in Korean Healthy Volunteers. *J Korean Med Sci.* 2017;32(5):729-736. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.5.729
23. Chen WY, Chang WL, Tsai YC, Cheng HC, Lu CC, Sheu BS. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1046-1052. DOI: 10.1038/ajg.2009.632
24. Kurzawski M, Gawrońska-Szklarz B, Wrześniewska J, Siuda A, Starzyńska T, Drożdżik M. Effect of CYP2C19*17 gene variant on Helicobacter pylori eradication in peptic ulcer patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(10):877-880. DOI: 10.1007/s00228-006-0183-2
25. Bernal CJ, Aka I, Carroll RJ, Coco JR, Lima JJ, Acra SA, et al. CYP2C19 Phenotype and Risk of Proton Pump Inhibitor-Associated Infections. *Pediatrics.* 2019;144(6):e20190857. DOI: 10.1542/peds.2019-0857
26. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of H. pylori. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(4):521-528. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100043
27. Ormeci A, Emrence Z, Baran B, Soyer OM, Gokturk S, Evirgen S, et al. Can Helicobacter pylori be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(9):1795-1797. PMID: 27212172
28. Grabowski B, Lee RD. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]dexlansoprazole in healthy male subjects. *Clin Drug Investig.* 2012;32(5):319-332. DOI: 10.2165/11630930-000000000-00000
29. Shakhnovich V, Ward RM, Kearns GL. Failure of proton pump inhibitors to treat GERD in neonates and infants: a question of drug, diagnosis, or design. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(3):388-392. DOI: 10.1038/clpt.2012.86
30. Knebel W, Tammara B, Udata C, Comer G, Gastonguay MR, Meng X. Population pharmacokinetic modeling of pantoprazole in pediatric patients from birth to 16 years. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(3):333-345. DOI: 10.1177/0091270010366146
31. Shakhnovich V, Brian Smith P, Guptill JT, James LP, Collier DN, Wu H, et al. A Population-Based Pharmacokinetic Model Approach to Pantoprazole Dosing for Obese Children and Adolescents. *Paediatr Drugs.* 2018;20(5):483-495. DOI: 10.1007/s40272-018-0305-1
32. Kearns GL, Blumer J, Schexnayder S, James LP, Adcock KG, Reed MD, et al. Single-dose pharmacokinetics of oral and intravenous pantoprazole in children and adolescents. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(11):1356-1365. DOI: 10.1177/0091270008321811
33. Franciosi JP, Mougey EB, Williams A, Gomez-Suarez RA, Thomas C, Creech CL, et al. Association Between CYP2C19*17 Alleles and pH Probe Testing Outcomes in Children With Symptomatic Gastroesophageal Reflux. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(1):89-96. DOI: 10.1002/jcph.977
34. Franciosi JP, Mougey EB, Williams A, Gomez Suarez RA, Thomas C, Creech CL, et al. Association between CYP2C19 extensive metabolizer phenotype and childhood anti-reflux surgery following failed proton pump inhibitor medication treatment. *Eur J Pediatr.* 2018;177(1):69-77. DOI: 10.1007/s00431-017-3051-4
35. Mougey EB, Williams A, Coyne AJK, Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. CYP2C19 and STAT6 Variants Influence the Outcome of Proton Pump Inhibitor Therapy in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(5):581-587. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002480
36. Lima JJ, Lang JE, Mougey EB, Blake KB, Gong Y, Holbrook JT, et al. Association of CYP2C19 polymorphisms and lansoprazole-associated respiratory adverse effects in children. *J Pediatr.* 2013;163(3):686-691. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.017
37. Cicali EJ, Blake K, Gong Y, Mougey EB, Al-Atrash H, Chambers N, et al. Novel Implementation of Genotype-Guided Proton Pump Inhibitor Medication Therapy in Children: A Pilot, Randomized, Multisite Pragmatic Trial. *Clin Transl Sci.* 2019;12(2):172-179. DOI: 10.1111/cts.12589
38. Tang M, Blake KV, Lima JJ, Mougey EB, Franciosi J, Schmidt S, et al. Genotype tailored treatment of mild symptomatic acid reflux in children with uncontrolled asthma (GenARA): Rationale and methods. *Contemp Clin Trials.* 2019;78:27-33. DOI: 10.1016/j.cct.2019.01.009

Информация об авторах

Рута Артем Викторович, к.м.н., доцент кафедры про-
фпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ
ВО «Саратовский государственный медицинский уни-
верситет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов,
Россия; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6500-7877>; e-mail:
artem_ruta@mail.ru.

Лучинина Елена Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры
профпатологии, гематологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский уни-
верситет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов,
Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>; Researcher
ID: AAD-4774-2021; eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244; Scopus Author
ID: 57217133083; e-mail: eluchinina16@mail.ru.

Шелехова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой профпатологии, гематологии и клиниче-
ской фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава
Россия, Саратов, Россия; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>; e-mail: tsheloxova@mail.ru.

Лучинин Евгений Алексеевич, преподаватель кафедры про-
фпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ
ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>; eLIBRARY SPIN:
7302-3654; Scopus Author ID: 57220079650; e-mail: luchinin.
gly10@gmail.com.

Зайцева Марина Рудольфовна, к.м.н., доцент кафедры
профпатологии, гематологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский уни-
верситет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов,
Россия; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4875-5861>; e-mail:
zayceva5505@mail.ru.

Information about the authors

Artem V. Ruta, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the
Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical
Pharmacology, Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky,
Saratov, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6500-7877>;
e-mail: artem_ruta@mail.ru.

Elena V. Luchinina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the
Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical
Pharmacology, Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky,
Saratov, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>;
Researcher ID: AAD-4774-2021; eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244;
Scopus Author ID: 57217133083; e-mail: eluchinina16@mail.ru.

Tatyana V. Shelekhova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the
Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical
Pharmacology, Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky
of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>; e-mail: tsheloxova@mail.ru.

Evgeny A. Luchinin, Associate Professor of the Department
of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacol-
ogy, Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky, Saratov,
Russia; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594> eLIBRARY
SPIN: 7302-3654; Scopus Author ID: 57220079650; e-mail: luchinin.
gly10@gmail.com.

Marina R. Zaitseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
of the Department of Occupational Pathology, Hematology and
Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University of V.I.
Razumovsky, Saratov, Russia; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4875-5861>; e-mail: zayceva5505@mail.ru.

Получено / Received: 02.10.2023

Принято к печати / Accepted: 19.02.2024