

© Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Денисенко Т.Л., Трошина Т.А., 2021

УДК 616-08-035+616.33

Влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований)

М.В. Неумоина, Т.В. Шмакова, К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, И.В. Шутова, Т.Л. Денисенко, Т.А. Трошина

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* Поиск причин снижения эффективности антихеликобактерной терапии и препаратов группы ингибиторов протонной помпы в лечении кислотозависимых заболеваний является актуальной задачей в связи с высокой распространенностью данных заболеваний, вносящих существенный вклад в снижение показателей здоровья населения. *Цель* – провести анализ литературных источников для оценки влияния генетического полиморфизма цитохрома P-450 CYP2C19 на частоту эрадикации пилорического хеликобактера, метаболизм ингибиторов протонной помпы, оценить его значение в эффективности их применения, определить возможные способы преодоления рефрактерности к этим препаратам в клинике. *Материалы и методы.* Выполнен анализ исследований в отечественных (eLibrary, CybeLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных. *Результаты.* Выявлен генетический полиморфизм CYP2C19 цитохрома P-450, в соответствии с которым выделены разные типы метаболизма лекарственных средств: быстрый, промежуточный, медленный и ультрабыстрый. Проанализирована взаимосвязь данного полиморфизма с биотрансформацией ингибиторов протонной помпы. Преобладание в России быстрого и промежуточного метаболизма у лиц европейской расы приводит к снижению эффективности кислотосупрессивной терапии и частоты эрадикации пилорического хеликобактера. Для повышения антисекреторного действия ингибиторов протонной помпы требуется коррекция суточной дозы и кратности приема препарата. *Обсуждение.* Зависимость биотрансформации ингибиторов протонной помпы от полиморфности CYP2C19 определяет различия между больными с разными типами метаболизма в эффективности этих препаратов, успехе антихеликобактерного лечения и клиническом исходе. Использование фармакогенетического тестирования полезно для прогнозирования ответа на ингибиторы протонной помпы, вероятности развития нежелательных явлений, возможности персонализированных назначений у лиц с кислотозависимыми заболеваниями. *Выводы.* Генетическое тестирование цитохрома CYP2C19 позволяет оптимизировать использование ингибиторов протонной помпы, преодолеть рефрактерность и повысить качество лечения кислотозависимых заболеваний и частоту эрадикации пилорического хеликобактера.

Ключевые слова: ингибитор протонной помпы, цитохром, CYP2C19, метаболизм, кислотозависимые заболевания, эрадикация *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Денисенко Т.Л., Трошина Т.А. Влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований) // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 66–73. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73>

Информация об авторах:

✉ **Неумоина** Маргарита Викторовна – к.м.н., заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3573>.

Шмакова Татьяна Викторовна – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клиники инфекционных болезней ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tana2802@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-1411>.

Перфилова Ксения Михайловна – к.м.н., заместитель главного врача клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: kperfilova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-9014>.

Неумоина Наталья Викторовна – к.м.н., главный врач клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3484>.

Шутова Ирина Валентиновна – к.м.н., заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9113>.

Денисенко Татьяна Львовна – врач-бактериолог клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-7141>.

Трошина Татьяна Артемьевна – заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3724-4258>.

Effects of CYP2C19 Polymorphism on Metabolism and Effectiveness of Proton Pump Inhibitors: A Review of Clinical and Laboratory Studies

M.V. Neumoina, T.V. Shmakova, K.M. Perfilova, N.V. Neumoina, I.V. Shutova, T.L. Denisenko, T.A. Troshina
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. *Introduction:* Establishing the reasons for the decrease in the effectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy and proton pump inhibitors in the treatment of acid-dependent diseases is an urgent task due to high prevalence of these disorders undermining population health. Our *objective* was to conduct a literature review to assess the influence of the genetic polymorphism of cytochrome P-450 CYP2C19 on the eradication rate of *Helicobacter pylori* and the metabolism of proton pump inhibitors, to evaluate the effectiveness of their use, and to determine possible ways of overcoming refractoriness to these drugs in the clinic. *Materials and methods:* We analyzed published studies found in domestic (eLibrary, CybeLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases. *Results:* We revealed a genetic polymorphism CYP2C19 of cytochrome P-450, according to which different types of drug metabolism were identified: fast, intermediate, slow, and ultrafast. The relationship of this polymorphism with biotransformation of proton pump inhibitors was then analyzed. In Russia, the predominance of fast and intermediate metabolism in individuals of the Caucasian race decreases the efficacy of acid-suppressive therapy and the *Helicobacter pylori* eradication rate. Correction of the daily dose and frequency of drug administration are necessary to increase the antisecretory effect of proton pump inhibitors. *Discussion:* The dependence of proton pump inhibitor biotransformation on the CYP2C19 polymorphism determines the differences between patients with different types of metabolism in the effectiveness of these drugs, the success of anti-*Helicobacter pylori* treatment, and clinical outcomes. Pharmacogenetic testing is useful for predicting the response to proton pump inhibitors, the likelihood of developing adverse

events, and the possibility of personalized prescriptions in patients with acid-related diseases. *Conclusion:* Genetic testing of cytochrome CYP2C19 helps optimize the use of proton pump inhibitors, overcome refractoriness, and improve the quality of treatment of acid-dependent diseases and the overall *Helicobacter pylori* eradication rate.

Keywords: proton pump inhibitor, cytochrome, CYP2C19, metabolism, acid-dependent diseases, eradication of *Helicobacter pylori*.

For citation: Neumoina MV, Shmakova TV, Perfilova KM, Neumoina NV, Shutova IV, Denisenko TL, Troshina TA. Effects of CYP2C19 polymorphism on metabolism and effectiveness of proton pump inhibitors: A review of clinical and laboratory studies. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):66-73. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73>

Author information:

✉ Margarita V. **Neumoina**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3573>.

Tatyana V. **Shmakova**, Candidate of Medical Sciences, clinical laboratory diagnostics doctor, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tana2802@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-1411>.

Kseniya M. **Perfilova**, Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Doctor, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: kperfilova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-9014>.

Natalya V. **Neumoina**, Candidate of Medical Sciences, Head Doctor, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3484>.

Irina V. **Shutova**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9113>.

Tatyana L. **Denisenko**, bacteriologist, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-7141>.

Tatyana A. **Troshina**, Head of the Department, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3724-4258>.

Введение. Лекарственные средства класса ингибиторов протонной помпы (ИПП) во всем мире необходимы для лечения болезней, этиопатогенез которых связан с гиперпродукцией кислоты в желудке: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не связанной с хеликобактерной инфекцией (*H. pylori*), функциональной диспепсии, гастропатии и дуоденитии, обусловленных приемом противовоспалительных нестероидных средств [1–3]. Одной из причин различий в эффективности антисекреторной терапии является скорость биотрансформации ИПП, происходящей в печени под действием ферментной системы цитохрома P-450. Это обширная группа белков, связанная с монооксидом углерода, участвующая в окислении эндогенных и экзогенных соединений. Цитохром P-450 преимущественно определяется в мембранах эндоплазматического ретикула гепатоцитов, наружных мембранах митохондрий. Меньшие концентрации ферментов цитохрома P-450 располагаются в мембранах эндоплазматического ретикула внепеченочных тканей (эпителии тонкой кишки, легких, почках) [4].

Изучено порядка 250 изоформ цитохрома P-450, из них около 50 разновидностей содержится в клетках человека. Ген CYP2C19 входит в подсемейство цитохрома P-450 и кодирует фермент монооксигеназу, который катализирует реакции, связанные с биотрансформацией лекарственных средств, включая ИПП. Мутации генотипа CYP2C19 могут изменять активность фермента, влияющего на скорость обменных процессов, и ослаблять или усиливать действие лекарственного препарата на пациента [5, 6].

В медицинском сообществе обсуждается проблема проведения генетического тестирования CYP2C19 как предиктора эффективности ИПП в клинике и прогнозирования факторов риска развития неблагоприятных реакций на использование ИПП. При выявлении полиморфизма CYP2C19, предопределяющего отсутствие

эффекта от применения кислотоподавляющей терапии, рекомендуется ее изменение, включающее выбор препарата, его дозировку и кратность употребления. Степень подавления желудочной секреции и продолжительность антисекреторного эффекта ИПП влияют на успех лечения заболеваний, связанных с избыточной выработкой кислоты, частоту обострений и рецидивов патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Выраженность кислотосупрессивной активности ИПП зависит от метаболизма применяемого препарата ИПП, который осуществляется с помощью цитохрома P-450 [7–9].

Цель работы – провести анализ отечественных и зарубежных литературных источников для оценки влияния генетического полиморфизма цитохрома P-450 CYP2C19 на частоту эрадикации *H. pylori*, метаболизм ИПП, оценить его значение в эффективности их применения, определить возможные способы преодоления рефрактерности к ИПП в клинической практике.

Материалы и методы. Выполнен анализ литературных источников – отечественных и зарубежных работ, посвященных эффективности эрадикации пилорического хеликобактера, метаболизма ингибиторов протонной помпы в зависимости от генетических особенностей цитохрома CYP2C19. Поиск литературы проводили в открытых отечественных (eLibrary, CybeLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane, Library) базах данных на русском и английском языках.

Результаты. Нуклеотидные вариации в геномной последовательности определяют генетическую неоднородность CYP2C19. Данный ген у человека локализован на десятой хромосоме [6, 9]. Известно семнадцать аллельных вариантов гена CYP2C19. Существуют аллели, способствующие снижению активности фермента, – CYP2C19*2 и CYP2C19*3 (аллель потери функции) и аллель CYP2C19*17 (аллель увеличения функции), соответствующая усиленной активности фермента и, соответственно,

ускоренному метаболизму лекарств. Аллель *17 гена CYP2C19, вызывая сверхбыстрый метаболизм ИПП, может привести к отсутствию эффекта от проведения антисекреторной терапии при кислотозависимых заболеваниях [7, 9, 10].

Принимая во внимание генетическую полиморфность CYP2C19, всех людей можно разделить на 4 типа. К первому типу относятся лица, у которых в гене CYP2C19 нет замен нуклеотидов. Это гомозиготные генотипы, являющиеся носителями двух аллелей «дикого» типа (*1/*1). Такую группу составляют индивиды с быстрым типом метаболизма ИПП. Следующий тип составляют лица, у которых генотип имеет замену нуклеотида в одной аллели. Это промежуточные гетерозиготные метаболитаторы (CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3), у которых активность соответствующего фермента снижена. Третью группу составляют индивиды, имеющие мутации в обеих аллелях гена. В данной группе лиц возможны варианты генотипа CYP2C19 — *2/*3, *3/*3, *2/*2, которые присущи медленному темпу метаболизма [5]. Четвертый тип — люди со сверхбыстрым метаболизмом лекарственных препаратов, имеющие аллель *17 (гомозиготы *17/*17 и с генотипом *17/*1) [11, 12].

Полиморфизм гена CYP2C19 имеет выраженные расовые, межэтнические и индивидуальные различия. По данным ряда исследователей в России среди европеоидов медленный тип метаболизма ИПП встречается редко (3,3%), а среди азиатского населения частота его обнаружения составила 18,4% [5, 13]. Промежуточные типы метаболизма ИПП были зарегистрированы чаще: 40,5% у лиц европеоидной расы и 47,8% у лиц монголоидной расы. Среди представителей европеоидной популяции различных стран мира доминирует быстрый тип метаболизма — 90% [12]. Однако в России выявляемость быстрого типа метаболизма оказалась в среднем у 50,6% лиц европеоидной расы и у 34,0% лиц монголоидной расы (преимущественно у калмыков). В Татарстане преобладают лица с фенотипом быстрого типа метаболизма ИПП — 43,1% (гомозиготы *1/*1) и промежуточного типа — 47,7% (гетерозиготы).

Препараты из группы ИПП метаболизируются различными изоферментами цитохрома P450, в наибольшей степени — CYP2C19 и CYP3A4. Первая фаза активации большинства ИПП проходит под действием изофермента CYP2C19. В биотрансформации ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) значимую роль играют оба фермента (CYP2C19 и CYP3A4). В активации рабепразола и эзомепразола (ИПП второго поколения) значение CYP2C19 менее существенно [11, 12]. Эзомепразол метаболизируется преимущественно с помощью фермента CYP3A4. Биотрансформация рабепразола в основном проходит без участия этих ферментов и почти не зависит от полиморфизма CYP2C19. Пантопразол из всех ИПП первого поколения имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P-450, поэтому его метаболизм связан с активностью данной ферментной системы минимально. При одновременном применении пантопразола с клопидогрелем не уменьшалась антиагрегантная эффективность последнего, что

свидетельствует о благоприятном лекарственном взаимодействии препаратов [14]. Целесообразно избегать применение клопидогреля в сочетании с омепразолом или эзомепразолом как мощными ингибиторами CYP2C19, что, будет снижать антитромбоцитарную активность препарата [15]. Генотипирование CYP2C19 будет полезно для прогнозирования лекарственного взаимодействия с другими препаратами. Ферментативная активность CYP2C19 индуцируется применением рифампицина независимо от генотипа, и одновременное применение омепразола сопровождается усилением метаболизма, что необходимо учитывать при выборе дозы ИПП [16].

Поиск более действенных лекарств привел к созданию препарата второго поколения ИПП — эзомепразола (оптического левовращающего S-изомера омепразола) [17]. Метаболизм левовращающих изомеров ИПП происходит значительно медленнее как правовращающих, так и препаратов, являющихся смесями изомеров. Эта особенность химического строения эзомепразола обеспечивает более длительное подавление кислотопродукции у пациентов с быстрым темпом метаболизма ИПП.

Динамическое наблюдение за показателями внутрижелудочного pH, по данным суточной рН-метрии, позволяет оценить степень подавления секреции соляной кислоты клетками желудка под действием ИПП [18, 19]. В классе ИПП более активное и длительное антисекреторное действие принадлежит средствам второго поколения (эзомепразола и рабепразола), метаболизм которых в наименьшей степени зависит от полиморфности CYP2C19 [20].

Вариабельность генотипа CYP2C19 преимущественно влияет на лечебные свойства ИПП первого поколения, активность которых имеет менее выраженный кислотосупрессивный эффект при быстром темпе метаболизма [5, 7]. У людей с быстрым и промежуточным типом метаболизма однократный прием ИПП первого поколения не обеспечивает нужного уровня внутрижелудочного pH (более 4 в течение 24 часов). Рабепразол и эзомепразол способны сохранять интрагастральный pH выше 4 в течение суток у большинства пациентов, что свидетельствует о меньшей зависимости метаболизма этих препаратов от генетических особенностей CYP2C19.

В клинической практике ИПП назначаются при лечении многих заболеваний пищеварительного тракта. ИПП являются базисными медикаментами для лечения хеликобактериоза, входят в состав 3- и 4-компонентных комплексов терапии против *H. pylori*. В различных странах мира отмечено снижение эффективности эрадикации патогена, связанное с ростом количества устойчивых к антибиотикам штаммов *H. pylori*, что является определяющим фактором персистенции инфекции при гастродуоденальной патологии [21, 22]. Однако антисекреторная активность ИПП имеет значимую роль в успехе излечения от хеликобактерной инфекции, создавая условия для транспорта антибиотиков из плазмы крови в желудочный секрет, и способствует повышению активности антибиотиков в желудке. Полиморфизм гена CYP2C19 оказывает влияние на выраженность и длительность активной

работы ИПП, что изменяет их клиническую эффективность [3, 4, 20].

Исследования, выполненные в различных регионах России, показали неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарства группы ИПП. Показано, что у больных, страдающих кислотозависимыми заболеваниями проживающих на территории России, преобладают быстрый и промежуточный тип метаболизма ИПП [5, 13, 23–25]. Исследование, проведенное на территории Москвы и Московской области у смешанного по этническому признаку населения, позволило установить, что большинство пациентов с ГЭРБ (83,5 %) относятся к гомозиготам CYP2C19, имеющим быстрый тип метаболизма ИПП [25]. Предложен алгоритм обследования лиц, страдающих ГЭРБ, позволяющий оптимизировать антисекреторное лечение препаратами из класса ИПП. Пациентам с ГЭРБ, имеющим высокую скорость биотрансформации, предложено применять рабепразол в обычных дозах или иные ИПП в двойной дозировке (омепразол 80 мг в сутки, лансопразол 120 мг в сутки). В случаях медленного типа метаболизма следует использовать рабепразол в половинной дозировке или другие ИПП в обычных дозах (омепразол 40 мг в сутки, лансопразол 60 мг в сутки).

Согласно масштабным международным исследованиям в странах Европы и Северной Америки также отмечается высокая распространенность быстрого типа метаболизма ИПП. Иные рекомендации предложены для представителей монголоидной расы в связи с присутствием этой расе медленным темпом метаболизма ИПП [26, 27].

Исследование связи генетической изменчивости CYP2C19 с антисекреторным действием ИПП особенно актуально при ГЭРБ. Турецкие исследователи провели сравнение кислотоингибирующих эффектов эзомепразола 40 мг, рабепразола 20 мг, лансопразола 30 мг и пантопразола 40 мг у пациентов с ГЭРБ и интенсивным типом метаболизма по генотипу CYP2C19 [28]. Сравнительный анализ эффективности препаратов показал, что эзомепразол, рабепразол и лансопразол при сравнении с пантопразолом оказывают наиболее продолжительный и выраженный антисекреторный эффект. Пантопразол является менее сильным ингибитором протонной помпы. Дозирование ИПП на основе генотипа CYP2C19 улучшит клинические исходы кислотозависимых заболеваний и сведет к минимуму нежелательные побочные эффекты [7].

В крупном метаанализе L. Hillman с соавторами рассмотрено дозирование ИПП с учетом генотипирования CYP2C19 у больных ГЭРБ [29]. При быстром типе биотрансформации выявлен повышенный риск невосприимчивости к терапии ИПП по сравнению с лицами, имеющими медленную скорость метаболизма. До 40 % пациентов с ГЭРБ имели стойкие симптомы несмотря на проводимое лечение ИПП.

В связи с доказательством феномена устойчивости к однократно принятой дозе ИПП у лиц с быстрым типом биотрансформации обсуждается коррекция кислотосупрессивной терапии в виде увеличения ежедневной дозы

ИПП и кратности приема с целью улучшения эффективности препаратов [30]. Вследствие этого Российскими и зарубежными авторами рекомендован индивидуальный выбор дозы и кратности приема ИПП в сложных клинических случаях [25, 29]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, выбор препарата из класса ИПП и его суточной дозы могут способствовать преодолению невосприимчивости к терапии ИПП у больных ГЭРБ. Для лечения таких пациентов преимущество имеет рабепразол, так как он метаболизируется в результате неферментативного процесса, или другие антисекреторные препараты, но только в больших дозах, что должно быть верифицировано с помощью суточной pH-метрии [31].

В настоящее время во всем мире отмечается значительное снижение эффективности медикаментозных эрадикационных схем лечения против *H. pylori* с использованием ИПП [32–34]. Ряд исследований, проведенных на территории России, позволил оценить значение полиморфности CYP2C19 как предиктора типа метаболизма ИПП и успешной эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [19, 24]. Анализ, проведенный в Омской области, показал преобладание быстрого (71,4 %) и промежуточного (18,4 %) типов метаболизма. Такой темп метаболизма ИПП приводил к снижению антисекреторной активности ИПП и повышал риск отсутствия эффекта от антихеликобактерной терапии, что требовало проведения дозирования ИПП. Использование омепразола в дозах, рекомендованных в инструкции, при антихеликобактерной терапии позволило достичь рубцевания язвенного дефекта желудка у 93,33 % пациентов с медленной скоростью метаболизма, и у 68,56 % больных с быстрым темпом метаболизма. У пациентов с быстрым и промежуточным метаболизмом обострения были чаще и длительнее, чем у больных с медленным темпом биотрансформации ИПП. У лиц, получавших рабепразол или эзомепразол, эффективность терапии практически не зависела от полиморфности CYP2C19 [24]. В случаях невозможности проведения генотипирования следует выбрать такой препарат, метаболизм которого меньше зависит от генотипа, возможно – рабепразол.

Генетический полиморфизм CYP2C19 влияет на активность ИПП и эффективность антихеликобактерной терапии. Работа, выполненная в Японии Т. Tamura с соавторами в течение шести лет, посвящена сравнению эффективности тройной эрадикационной терапии *H. pylori* с лансопразолом или рабепразолом при определении и без определения типа метаболизма [33]. Обследованные больные были поделены на три группы в зависимости от генотипа CYP2C19. Первую группу составили больные с ускоренным метаболизмом (генотип CYP2C19*1*1). Следующие группы составили лица с промежуточным (генотип CYP2C19*1*2 или *1*3) и медленным (CYP2C19*2*2, *2*3 или *3*3) метаболизмом. Антихеликобактерный курс с назначением лансопразола, амоксициллина и кларитромицина, получали люди второй и третьей групп, в то время как больным с

высокой скоростью метаболизма назначался курс с использованием рабепразола в сочетании с амоксициллином и метронидазолом. В ситуациях, когда лечение проводилось без генетического тестирования частота эрадикации *H. pylori* составила 80 %, а при использовании генотипирования CYP2C19 эффект излечения от *H. pylori* был достоверно выше — 88,7 %. Данная работа подчеркивает значимость проведения генетического типирования CYP2C19 при выборе оптимального ИПП в режиме антихеликобактерной терапии. Так при быстром типе метаболизма целесообразно было использование рабепразола для достижения терапевтического эффекта и повышения скорости искоренения *H. pylori*.

Исследование, проведенное Y.A. Lin с соавторами в Китае, определило значение генетической полиморфности CYP2C19 для эффективности омепразола и рабепразола, входящих в состав тройной антихеликобактерной терапии с амоксициллином и левофлоксацином [34]. Использование омепразола и рабепразола при разных типах метаболизма обнаружило различие в успехе излечения от *H. pylori*. В группе пациентов, получавших омепразол скорость элиминации патогена достоверно выше при медленном и промежуточном метаболизме, чем при быстром. Назначение рабепразола в тройной антихеликобактерной терапии не обнаружило значимых отличий в успехе уничтожения *H. pylori* между людьми с разными типами метаболизма. Авторы приходят к заключению, что при назначении стандартных доз омепразола в тройной схеме антихеликобактерной терапии частота эрадикации *H. pylori* зависит от генотипа CYP2C19. Рабепразол имеет преимущество при эрадикации *H. pylori*, поскольку его биотрансформация не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19.

Работы, исполнителями которых изучено влияние генной полиморфности CYP2C19 на успешность терапии хеликобактериоза у европеоидов, в том числе, у славян немногочисленны. Исследование, проведенное в 2008–2015 годах в Российской Федерации и Польше, выявило значительную зависимость эффективности тройной антихеликобактерной терапии с включением ИПП у славянских пациентов, страдающих пептическими язвами, от полиморфизма гена CYP2C19. Установлено, что тройной эрадикационный курс с включением ИПП обеспечивает более высокие показатели уничтожения *H. pylori* у лиц славянского типа с медленным типом метаболизма сравнительно с комбинированной группой больных промежуточного и быстрого метаболизма [35]. Выбор лекарственного средства и режим его приема обеспечит основу для рационального применения терапии ИПП с меньшим количеством побочных реакций и меньшими финансовыми затратами.

В настоящее время возросло количество кислотозависимой патологии в педиатрической практике. В связи с этим увеличилась потребность приема ИПП у детей с болезнями пищеварительного тракта. Клинические исследования обнаружили эффективность и безопасность применения ИПП у детей с различными кислотозависимыми заболеваниями. Однако все же зарегистрированы побочные эффекты от

применения ИПП при коротких курсах терапии (до 3-х месяцев) и длительном приеме данных препаратов (особенно в течение нескольких лет) [36]. Среди побочных эффектов выделяют развитие у детей инфекционных процессов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [37]. У пациентов дошкольного возраста с нормальным типом метаболизма чаще выявлялось развитие инфекционных побочных процессов, чем у детей с быстрым типом метаболизма, что подчеркивало значимость в педиатрии генотипирования CYP2C19 для выбора оптимальной и безопасной дозы ИПП. При проведении сравнительной эффективности ИПП у детей предпочтение отдано рабепразолу в связи с наиболее сильным, продолжительным и безопасным антисекреторным действием [36, 38]. Это можно объяснить тем, что рабепразол, в отличие от других ИПП, метаболизируется неферментным путем и его эффективность не зависит от генетически обусловленной активности изоферментов цитохрома P450.

У пациентов среднего и старшего возраста применение ИПП также связано с рядом побочных эффектов [39]. Метаболиты ИПП могут обратимо ингибировать CYP2C19 и вызвать заболевание почек или острый интерстициальный нефрит [40]. Имеются данные о том, что длительное применение ИПП влияет на микробиоту кишечника и повышает риск развития инфекции *Clostridium difficile* [41]. Амбулаторное применение ИПП связано с 1,5-кратным повышением риска развития внебольничной пневмонии, и наибольший риск наблюдается в течение первых 30 дней после начала терапии [42]. Наблюдательное исследование, проведенное в Германии, установило, что пациенты в возрасте 75 лет и старше, регулярно получающие лечение ИПП, имели значительное повышение риска развития деменции [43]. Также, имеются данные о повышении риска развития переломов бедра и позвоночника на фоне использования ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний [44]. Учитывая разнообразие побочных эффектов на фоне лечения ИПП и возможность межлекарственного взаимодействия, необходим персонализированный подход к назначению кислотосупрессивной терапии в соответствии с генетическим полиморфизмом CYP2C19 [45].

Обсуждение. Проведение генетического тестирования CYP2C19 пациентов с кислотозависимыми заболеваниями перед началом лечения играет значимую роль. Эффект антисекреторной терапии определяется мощностью и длительностью кислотосупрессивного действия ИПП. Зависимость метаболизма ИПП от генной полиморфности CYP2C19 определяет различия между больными с разными типами метаболизма [20, 46]. Выбор лекарственного средства из класса ИПП и его дозирование влияют на выраженность антисекреторного действия и излечение хеликобактерной инфекции [46–48]. Использование фармакогенетического тестирования полезно для прогнозирования ответа на ИПП, вероятности развития нежелательных явлений, персонализированных назначений у лиц с кислотозависимыми заболеваниями [11]. Как видно из приведенных исследований, в России преобладают быстрый и промежуточный

тип метаболизма ИПП, поэтому необходимо производить коррекцию дозы в сторону увеличения, чтобы получить эффект в максимальном возможном проценте случаев. Применение оптимальной и безопасной дозы ИПП при антихеликобактерной терапии позволит улучшить клинические исходы и предупредит развитие осложнений и рецидивов язвенной болезни. Обсуждается целесообразность повышения кратности и использования повышенных доз ИПП. При медленном типе метаболизма возможно применение ИПП однократно в сутки, для промежуточных и быстрых метаболизаторов нужен двукратный – четырехкратный прием препарата. Данный режим приема ИПП позволит усилить кислотосупрессивное действие ИПП, повысить эффективность антисекреторной, а также антихеликобактерной терапии, предупредить возможность осложнений и рецидивов кислотозависимых заболеваний. Однако при назначении ИПП следует учитывать возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний. Пациентам старших возрастных групп и при наличии почечно-печеночной патологии следует выбрать оптимальную дозу препарата с целью предупреждения побочных эффектов при длительном применении, возможно и снизив стандартную суточную терапевтическую дозу при медленном типе метаболизма ИПП.

Вероятность развития побочных инфекционных процессов в педиатрической практике на фоне длительного применения ИПП подчеркивает значимость определения генотипа CYP2C19 для предупреждения возможного развития неблагоприятных побочных эффектов у детей. В педиатрии преимуществом перед другими ИПП обладает рабепразол, так как имеет меньшую зависимость метаболизма с помощью CYP2C19, что не требует увеличения суточной дозы. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни альтернативным препаратом является рабепразол – его применение повышает успех эрадикации *H. pylori* и дает более прогнозируемый результат лечения вне зависимости от генетического полиморфизма [1, 49].

Заключение. Таким образом, все представленные исследования в Российской и зарубежных популяциях направлены на охрану здоровья населения, снижение распространенности кислотозависимых заболеваний, деструктивной патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Проблема рефрактерности к ИПП у больных кислотозависимыми заболеваниями требует коррекции дозы и кратности приема препарата для повышения эффективности антисекреторной терапии, предотвращения дальнейшего прогрессирования болезни, снижения риска развития рака пищевода и желудка. Зависимость метаболизма и эффективности использования ИПП от генотипа CYP2C19 требует поиска новых стратегий кислотосупрессивной терапии в целях превенции развития неблагоприятных клинических исходов кислотозависимых заболеваний, а следовательно, повышения качества жизни пациентов.

Информация о вкладе авторов: М.В. Неумоина, Т.В. Шамакова – разработка дизайна исследования,

написание статьи; К.М. Перфилова – оформление окончательного варианта статьи; М.В. Неумоина, Н.В. Неумоина, Т.В. Шамакова, К.М. Перфилова, И.В. Шутова, Т.Л. Денисенко, Т.А. Трошина – анализ публикаций по теме статьи.

Финансирование: исследование проводилось в рамках целевой научно-исследовательской программы 2021–2025 «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы
(пп. 2–4, 6–8, 10, 11, 14–18, 21, 26–30, 33, 34, 36–45, 47 см. References)

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 4–21. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
5. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И. Ингибиторы протонной помпы в практике врача-терапевта // Терапия. 2019. № 5 (31). С. 120–126. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/>
9. Василевский И.В. Взаимодействие лекарство – ген и фармакологический ответ // Медицинские новости. 2020. № 3. С. 5–10.
12. Сычѳв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2016. № 2. С. 4–11.
13. Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Мирзаев К.Б., Рыжикова К.А., Шуев Г.Н., Созаева Ж.А. и др. Частота полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у русских и бурят // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 3 (111). С. 43–50. doi: 10.20333/2500136-2018-3-43-50
19. Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н. и др. Состояние кислотообразующей функции желудка у пациентов с *H.pylori*-ассоциированной ЯБЖ и ДПК, не ответивших на эрадикационную терапию // Медицинский совет. 2018. № 6. С. 174–179. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-174-179>
20. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп // РМЖ. 2021. № 4. С. 68–73.
22. Неумоина М.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Трошина Т.А., Шамакова Т.В. и др. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции // Анализ риска здоровью. 2020. № 2. С. 175–184. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.19
23. Работягова Ю.С., Кляритская И.Л. Исследование генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 и его влияние на исход терапии у пациентов с ГЭРБ в крымской популяции // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017. Т. 9. № 1. С. 96–101. doi: <https://doi.org/10.17816/mechnikov20179196-101>
24. Елохина Е.В., Скальский С.В., Костенко М.Б. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с быстрым и медленным метаболизмом ингибиторов протонной помпы // Научное обозрение. Медицинские науки. 2015. № 1. С. 169–170.

- Ссылка активна на 08 февраля 2021. Доступно по: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=792>
25. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 648 с. Ссылка активна на 03 марта 2021. Доступно по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448748.html>
 31. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020. Т. 30. № 4. С. 70–97.
 32. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 8. С. 5–12. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>.
 35. 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: мета-анализ // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 11 (135). С. 11–16.
 46. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1b // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 8. С. 34–40. doi: [10.26442/00403660.2019.08.000380](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000380).
 48. Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Мухамеджанов Б.М. Методы повышения эффективности эрадикационной терапии // Русский медицинский журнал. 2019. Т. 27. № 7. С. 6–10.
 49. Ивашкин В.Т., Шелтулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016. Т. 26. № 6. С. 40–54.
- ### References
1. Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Abdulkhakov RA, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(4):4–21. (In Russian). doi: [10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21)
 2. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–78. doi: [10.1097/MCG.0000000000000854](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854)
 3. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–624. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)
 4. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):430–438. doi: [10.1097/MOG.0000000000000392](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000392)
 5. Kucheryavy YuA, Andreev DN, Shaburov RI. Proton pump inhibitors in the practice of physician. *Therapy*. 2019;5(31):120–126. (In Russian). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/>
 6. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Torrado M, Petrovna A, Sorokin AS, Grishina EA, et al. Effects of CYP2C19*2 polymorphisms on the efficacy and safety of phenazepam in patients with anxiety disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmacogenomics*. 2020;21(2):111–123. doi: [10.2217/pgs-2019-0019](https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0019)
 7. El Rouby 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](https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835)
 8. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: Expert review. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1831–1841. doi: [10.1053/j.gastro.2020.11.059](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059)
 9. Vasilevski IV. Drug – gene interaction and pharmacotherapeutic response. *Meditinskie Novosti*. 2020;(3): 5–10. (In Russian). Accessed March 3, 2021. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8980>
 10. 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](https://doi.org/10.1007/s00431-017-3051-4)
 11. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Driest SLV, Rouby NE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;10.1002/cpt.2015. doi: [10.1002/cpt.2015](https://doi.org/10.1002/cpt.2015)
 12. Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, Smirnov VV. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy. *Farmakogenetika i Farmakogenomika*. 2016;(2):4–11. (In Russian).
 13. Kitaeva EYu, Shprakh VV, Mirzaev KB, Ryzhikova KA, Shuev GN, Sozaeva ZhA, et al. Frequency of CYP2C19 and ABCB1 genes polymorphisms, associated with the change, caused by clopidogrel antiagregant among the Russians and the Buryats. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2018;(3(111)):43–50. (In Russian). doi: [10.20333/2500136-2018-3-43-50](https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-43-50)
 14. Choi YJ, Kim N, Jang IJ, Cho J-Y, Nam RH, Park JH, et al. Pantoprazole does not reduce the antiplatelet effect of clopidogrel: A randomized controlled trial in Korea. *Gut Liver*. 2017;11(4):504–511. doi: [10.5009/gnl16352](https://doi.org/10.5009/gnl16352)
 15. Tangamornsuksan W, Thiansupornpong P, Morasuk T, Lohitnavy O, Lohitnavy M. A pharmacokinetic model of drug–drug interaction between clopidogrel and omeprazole at CYP2C19 in humans. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017;2017:2704–2707. doi: [10.1109/EMBC.2017.8037415](https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037415)
 16. Kamiya C, Inui N, Hakamata A, Miyakawa S, Tanaka S, Uchida S, et al. Effect of co-administered inducer or inhibitor on omeprazole pharmacokinetics based on CYP2C19 genotype. *J Pharmacol Sci*. 2019;139(4):361–366. doi: [10.1016/j.jphs.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.03.001)
 17. Jing S, Zhu Y, Liu W, Yang K, Hu L, Deng D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole/sodium bicarbonate immediate-release capsules in healthy Chinese volunteers: A cross-over, randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2021;38(3):1660–1676. doi: [10.1007/s12325-021-01644-7](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01644-7)
 18. Ohkuma K, Iida H, Inoh Y, Kanoshima K, Ohkubo H, Nonaka T, et al. Comparison of the early effects of vonoprazan, lansoprazole and famotidine on intragastric pH: a three-way crossover study. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;63(1):80–83. doi: [10.3164/jcbn.17-128](https://doi.org/10.3164/jcbn.17-128)
 19. Yurenev GL, Partsvania-Vinogradova EV, Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. State of acid-producing function of the stomach in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal ulcer disease and no response to eradication therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2018;(6):174–179. (In Russian). doi: [10.21518/2079-701X-2018-6-174-179](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-174-179)
 20. Kareva EN. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *RMJ*. 2021;(4):68–73. (In Russian).
 21. Zou Y, Qian X, Liu X, Song YP, Song C, Wu S, et al. The effect of antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12714. doi: [10.1111/hel.12714](https://doi.org/10.1111/hel.12714)
 22. Neumoina MV, Perfilova KM, Neumoina NV, Shutova IV, Troshina TA, Shmakova TV, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibacterial medications as a risk factor of infection development. *Health Risk*

- Analysis*. 2020;(2):175–184. (In Russian). doi: 10.21668/health.risk/2020.2.19.eng
23. Rabotyagova YS, Klyaritskaya IL. Investigation of cytochrom P450 2C19 genetic polymorphism and its effects on the therapy outcome in patients with gerdin the Crimean population. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta imeni I.I. Mechnikova*. 2017;9(1):96–101. (In Russian). doi: 10.17816/mechnikov20179196-101
 24. Elokhina EV, Skalsky SV, Kostenko MB. Efficiency of eradication therapy at patients with the fast and slow metabolism of inhibitors of the proton pump. *Nauchnoe Obozrenie. Meditsinskie Nauki*. 2015;(1):169–170. (In Russian). Accessed: February 8, 2021. <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=792>
 25. Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. [*Diseases of the Esophagus*.] Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2019. Accessed March 3, 2021. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448748.html>
 26. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
 27. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563
 28. Çelebi A, Aydin D, Kocaman O, Konduk BT, Şentürk Ö, Hülügü S. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(5):408–414. doi: 10.5152/tjg.2016.1551421
 29. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, Berendsen MA, Pandolfino JE. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2017;30(9):1–15. doi: 10.1093/dote/dox055
 30. 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
 31. Ivashkin VT, Maev IV, Truhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zairat’yants OV, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Ross zh gastroenterol gepatol koloproktol*. 2020;30(4):70–97. (In Russian). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
 32. Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(8):5–12. (In Russian). doi: 10.17116/terarkh20178985-12
 33. Tamura T, Kurata M, Inoue S, Kondo T, Goto Y, Kamiya Y, et al. Improvements in *Helicobacter pylori* eradication rates through clinical CYP2C19 genotyping. *Nagoya J Med Sci*. 2011;73(1-2):25–31. Accessed March 3, 2021. <https://www.pubfacts.com/detail/21614934>
 34. Lin YA, Wang H, Gu ZJ, Wang W-J, Zeng X-Y, Du Y-L, 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
 35. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM, Rozhkov AV, Kondrashov AV. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple eradication therapy in Slavic patients with peptic ulcers: a meta-analysis. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016;(11(135)):11–16. (In Russian).
 36. Gupta K. CYP2C19 phenotype and risk of proton pump inhibitor-associated infections. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200867A. doi: 10.1542/peds.2020-0867A
 37. 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
 38. Sabet S, McGhee JE. New guidance on cytochrome P450 2C19 phenotype-based use of proton pump inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(5):697–699. doi: 10.1097/MPG.0000000000003082
 39. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):172–174. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7927
 40. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):238–246. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193
 41. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, Vagianos K, Sargent M, Laserna-Mendieta EJ, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(9):974–984. doi: 10.1111/apt.13568
 42. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128004. doi: 10.1371/journal.pone.0128004
 43. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–416. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791
 44. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):339–347. doi: 10.1007/s00198-015-3365-x
 45. Galvis AA, Rangel AA, Regino WO. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy. *Helicobacter*. 2019;24(3):e12574. doi: 10.1111/hel.12574
 46. Bakulina NV, Maev IV, Savilova IV, Bakulin IG, Il’chishina TA, Zagorodnikova KA, et al. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(8):34–40. (In Russian). doi: 10.26442/00403660.2019.08.000380
 47. Ram MR, Teh X, Rajakumar T, Goh KL, Leow AHR, Poh BH, et al. Polymorphisms in the host SYP2C19 gene and antibiotic-resistance attributes of *Helicobacter pylori* isolates influence the outcome of triple therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(1):11–16. doi: 10.1093/jac/dky401
 48. Bibbavova GR, Akhmedov VA, Mukhamedzhanov BM. [Methods for increasing the efficacy of eradication therapy]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2019;27(7):6–10. (In Russian).
 49. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Mayev IV, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(6):40–54. (In Russian). doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54

