

# Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп

Профессор Е.Н. Карева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) используются для лечения кислотозависимых заболеваний. Несмотря на признанную эффективность и безопасность ИПП, у некоторых пациентов не наблюдается адекватного ответа или развиваются нежелательные явления, связанные с лечением. Варибельность ответа пациентов на лекарственные средства может быть обусловлена разными механизмами, но чаще всего это происходит из-за варибельности генотипа ферментов метаболизма (у быстрых и медленных метаболизаторов), что отражается на действующей концентрации лекарства в крови. Одним из основных ферментов метаболизма ИПП выступает CYP2C19. Крупные эпидемиологические исследования подтверждают взаимосвязь между концентрацией ИПП и полиморфизмом гена CYP2C19 с вытекающими из этого вариациями эффективности и безопасности. В статье представлены имеющиеся на сегодня сведения о фармакокинетике и фармакодинамике доступных в настоящее время ИПП, с оценкой участия изоформ цитохрома в их метаболизме, и потенциальной роли генетической изменчивости CYP2C19 в терапевтической эффективности ИПП. Приведены современные рекомендации по изменению дозы омепразола, лансопразола, пантопразола и декслансопразола в зависимости от метаболического фенотипа пациента. Дозу рабепразола корректировать нет необходимости в связи с особенностями его метаболизма. Дозирование на основе генотипа обещает улучшить терапевтические результаты и минимизировать нежелательные явления.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, персонализированная медицина, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, метаболизаторы, CYP2C19.

**Для цитирования:** Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. РМЖ. 2021;4:68–73.

## ABSTRACT

Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors

E.N. Kareva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Proton-pump inhibitors (PPIs) are used to treat acid-related diseases. Despite the recognized PPIs efficacy and safety, some patients do not have an adequate response or develop adverse events related to treatment. The variability of patients' response to medicinal products may be associated with different mechanisms, but commonly this is due to the variability of metabolic enzymes genotype (rapid and poor metabolizers), which affects the effective drug concentration in the blood. One of the main PPI metabolism enzymes is CYP2C19. Large epidemiological studies confirm the association between the PPIs concentration and CYP2C19 gene polymorphism, resulting in variations of efficacy and safety. The article presents data on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of currently available PPIs with an assessment of cytochrome isoforms in their metabolism and the potential role of CYP2C19 genetic variation in the therapeutic PPIs efficacy. The article also shows current recommendations for dosage modification of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and dexlansoprazole depending on the patient's metabolic phenotype. There is no need in rabeprazole dosage modification due to the peculiarities of its metabolism. Genotype-based dosage promises to improve therapeutic outcomes and minimize adverse events.

**Keywords:** gene polymorphism, personalized medicine, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, metabolizers, CYP2C19.

**For citation:** Kareva E.N. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. RMJ. 2021;4:68–73.

## ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — удивительная, революционная группа лекарственных средств. В мире широко используются всего четыре молекулы ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол, не считая оптические изомеры — эзомепразол и декслансопразол), демонстрирующие одинаковую эффективность и безопасность при условии строгого соблюдения пациентами схемы

лечения (дозы, кратности, длительности и пр.), использования качественных препаратов, учета межлекарственных взаимодействий (согласно инструкции). Однако у части пациентов эти препараты не показывают полного терапевтического эффекта или вызывают побочное действие.

Известно, что эффект ИПП (степень снижения кислотности желудочного сока) обеспечивается за счет создания необходимой концентрации действующего вещества в нуж-

ном месте (в канальцах париетальных клеток) на необходимое время (которое должно совпадать с активацией протонных насосов). Это косвенно характеризуется площадью под кривой (area under the curve, AUC) «концентрация (в плазме) — время (после введения)» [1]. Факторы, вызывающие изменчивость AUC, могут быть как генетическими, так и негенетическими.

Примером негенетических факторов могут служить время приема ИПП по отношению к приему пищи и совместное введение с другими антисекреторными агентами, которые влияют на абсорбцию и активацию ИПП. В качестве генетического фактора выступают полиморфизмы генов ферментов метаболизма, непосредственно влияющих на концентрацию активной молекулы ИПП в крови.

Клиренс ИПП у человека в первую очередь осуществляется системой цитохрома P450 печени. Несколько изоферментов цитохрома вовлечены в данный процесс, но наиболее заинтересованные из них — CYP2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 [2], которые имеют относительную селективность по отношению к разным ИПП. Так, омепразол, эзомепразол и пантопразол метаболизируются преимущественно через CYP2C19, лансопразол имеет взвешенный баланс между 2C19 и 3A4, рабепразол в небольшом количестве метаболизируется через 2C19 (80% метаболизируются в плазме крови) [3].

На активность CYP2C19 могут влиять не только лекарства, токсиканты и компоненты питания, но и возраст [4]. Полиморфизмы гена CYP2C19 — это наиболее важный и хорошо изученный фармакогенетический фактор, влияющий на реакцию организма на ИПП. Так, показано, что 57% варибельности клиренса пантопразола у взрослых связано с генотипом CYP2C19 [5].

Фармакогенетический анализ все шире внедряется в клиническую практику в соответствии с растущим объемом доказательств, подтверждающих вклад генетической изменчивости в диапазон реакций на лекарства, наблюдаемых среди пациентов. Фармакогенетическая информация приведена в маркировке около 200 лекарств США [6]. Для облегчения использования фармакогенетической информации в клинической практике и принятия решений о назначении лекарств в США создан Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) [7]. По состоянию на февраль 2017 г. CPIC опубликовал 21 набор руководящих принципов для 35 лекарств, охватывающих широкий спектр медицинских областей, включающий препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, рака, иммунодепрессанты, антидепрессанты, обезболивающие, противомикробные средства и др. Аналогичные усилия предприняты Королевской голландской рабочей группой по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG) [8] и другими организациями стран Европы [9].

В статье будут рассмотрены вопросы влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы и побочные эффекты при применении разных представителей ИПП, а также возможности клинического использования данных генотипа CYP2C19 конкретного пациента для принятия решений о выборе и/или схеме приема ИПП.

## Механизмы действия ИПП

ИПП проявляют свое фармакологическое действие за счет необратимого ингибирования протонных насосов ( $H^+/K^+$ -АТФаз) в париетальных клетках желудка, в результате чего тормозится секреция соляной кисло-

ты в желудочный сок [10]. ИПП — это слабые основания, которые могут быть максимально протонированы только в крайне кислой среде протоков париетальных клеток и поэтому в кровотоке находятся в виде неактивных пролекарств [11]. После активации протонированием они связываются с одним или несколькими остатками цистеина в канале протонного насоса, приводя его в неактивное состояние [12]. Восстановление кислотопродуцирующего потенциала париетальной клетки возможно за счет синтеза новых молекул протонных насосов ( $T_{1/2}$  жизни протонного насоса составляет около 54 ч), это объясняет стойкое ингибирование секреции кислоты, несмотря на короткий период полужизни самих молекул ИПП (от 1,5 до 3 ч). Оптимальная активность ИПП достигается при их приеме натощак за 30–60 мин до еды (лучше до первого приема пищи, когда активируется наибольшее число протонных насосов). Прием ИПП натощак не только улучшает их всасывание, но также гарантирует, что их пиковые уровни в плазме совпадут с наличием большого пула активированных (доступных для блокирования) при приеме пищи насосов [13]. Именно поэтому пациентам рекомендуется принимать ИПП натощак — чтобы обеспечить максимальное всасывание и активацию ИПП с обязательным отсроченным «заеданием». Следует отметить, что одной из самых распространенных причин клинической неэффективности ИПП является несоблюдение схемы их приема.

## Особенности метаболизма ИПП

Все ИПП после приема внутрь в ходе пресистемного метаболизма подвергаются действию микросомальных ферментов (цитохрома P450). Основным, но не единственным ферментом метаболизма ИПП является CYP2C19. Существуют некоторые различия в метаболизме разных ИПП, протекающем с помощью CYP2C19, что приводит к варибельности их фармакокинетических и фармакодинамических параметров и в конечном итоге влияет на их активность. Установлено, что CYP2C19 отвечает за более чем 80% метаболизма омепразола, лансопразола и пантопразола [14]. Деклансопразол — R-энантиомер лансопразола — гидроксилируется через CYP2C19 и окисляется до сульфона через CYP3A4, что указывает на сходный с лансопразолом метаболический путь. Эзомепразол — S-изомер омепразола — метаболизируется с помощью CYP2C19 в меньшей степени, чем омепразол [15]. Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, говорят о том, что CYP2C19 отвечает примерно за 70% и 90% клиренса эзомепразола и омепразола соответственно [16]. В отличие от всех остальных ИПП рабепразол метаболизируется преимущественно вне печени — в крови он неферментативно превращается в тиоэфир. Менее 20% введенного рабепразола метаболизируется с помощью CYP2C19 и CYP3A4, поэтому уровень рабепразола в организме в значительно меньшей степени зависит от активности печеночных ферментов и их полиморфизмов [17].

Эффект подавления ИПП секреции кислоты париетальными клетками зависит от концентрации исходного соединения в плазме, а AUC ИПП коррелирует со степенью ингибирования кислоты [1]. Следовательно, вариативность активности CYP2C19, основной причиной которой является генетическая изменчивость, в конечном итоге может повлиять на терапевтическую эффективность ИПП.

## ПОЛИМОРФИЗМЫ И ФЕНОТИПЫ CYP2C19

Фенотипический статус пациента по метаболизирующей активности CYP2C19 имеет варианты: сверхбыстрый, быстрый, нормальный, средний и слабый метаболитатор. Наиболее распространенный полиморфизм CYP2C19 — это CYP2C19 \*2 (rs4244285, с.G681A, p.P227P), который кодирует нефункциональный белок [18]. Приблизительно 25–35% индивидов европейского и африканского происхождения и около 60% азиатов несут хотя бы одну копию такого гена [19]. Реже встречаются CYP2C19 \*3, \*4, \*5, \*6, \*7 и \*8, причем \*3 и \*8 имеют большую распространенность среди этой группы (табл. 1). Слабые метаболитаторы (poor metabolizer, PM), несущие две копии аллелей без функции CYP2C19, — это около 2–5% европейцев и африканцев и 15% азиатов [20]. Среди промежуточных метаболитаторов (intermediate metabolizer, IM) — гетерозиготных с одной копией бесполезного аллеля — насчитывается 25–35% европейцев и африканцев и 45–50% азиатов [21]. Следовательно, большая часть людей имеют потенциально сниженную способность метаболизировать ИПП через CYP2C19. Известен также полиморфизм CYP2C19 (\*17: rs12248560), который способен повысить клиренс лекарств, метаболизируемых CYP2C19. Такой вариант гена (CYP2C19\*17) встречается примерно у 30% индивидов европейского и африканского происхождения [22] и примерно у 2–4% азиатов [23]. Лица с двумя копиями дикого аллеля (с нормальной функцией, самый частый вариант в популяции) классифицируются как нормальные метаболитаторы CYP2C19 (normal metabolizer, NM), в то время как пациенты с одним диким аллелем и одним аллелем повышенной функции (\*17) являются быстрыми метаболитаторами (rapid metabolizer, RM). Лица с двумя копиями \*17 классифицируются как ультрабыстрые метаболитаторы (ultrarapid metabolizer, UM). Повышенная активность аллеля \*17 не компенсирует нефункциональный аллель (\*2) у людей с диплотипом (\*2/\*17), которым соответственно присвоен статус фенотипа IM.

В недавно опубликованном руководстве CPIC о дозировании ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19 уточнена классификация метаболитаторов. В частности, добавлен «вероятный промежуточный метаболитатор» (данные ограничены) — лицо, несущее один дикый аллель и один аллель пониженной функции, или один аллель повышенной функции и один аллель пониженной функции, или два аллеля пониженной функции (\*1/\*9, \*9/\*17, \*9/\*9). Уточнен статус «промежуточный метаболитатор CYP2C19» — лицо, несущее один дикый аллель и один аллель отсутствия функции или один аллель повышенной функции и один аллель отсутствия функции (\*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17, \*3/\*17). «Вероятный слабый метаболитатор CYP2C19» (данные ограничены) — человек, несущий один аллель пониженной функции и один аллель отсутствия функции (\*2/\*9, \*3/\*9). «Слабый метаболитатор» — человек, несущий два бесполезных аллеля (\*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3). «Неопределенный метаболитатор» — человек, несущий один или оба аллеля с неопределенной функцией (\*1/\*12, \*2/\*12, \*12/\*14) [24]. Частота распространения указанных подгрупп уточняется.

Степень, в которой генотип CYP2C19 влияет на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП, зависит от вклада CYP2C19 в метаболизм конкретного ИПП. Например, вариация CYP2C19 может иметь меньшее влияние на метаболизм рабепразола, клиренс которого мало зависит от CYP2C19, поскольку он подвергается преимущественно неферментативному клиренсу [25].

**Таблица 1.** Частота (в %) распространенности полиморфных генов CYP2C19 [17]

Генотип/диплотип CYP2C19	Прогнозируемый фенотип CYP2C19	Европеоиды	Афроамериканцы	Азиаты
*17/*17	UM	5	4	~1
*1/*17	RM	27	24	2–16
*1/*1	NM	42	39	23–45
*1/*2, *1/*3	IM	27	32	46–47
*2/*2, *2/*3, *3/*3 и другие не функциональные аллели	PM	3	4	12–15

**Примечание.** UM — ультрабыстрый метаболитатор, RM — быстрый метаболитатор, NM — нормальный метаболитатор, IM — промежуточный метаболитатор, PM — слабый метаболитатор.

Доказательства связи между генотипом CYP2C19 и эффектом ИПП появились после публикации нескольких исследований по фармакокинетики, в основном у здоровых людей. Многие из этих исследований были проведены на индивидах азиатского происхождения задолго до идентификации гаплотипа CYP2C19 \*17 (ускоряющего), который более распространен у европеоидов. Следовательно, в большинстве ранних исследований, документально подтверждающих связь между полиморфизмом CYP2C19 и свойствами ИПП, не был оценен вклад CYP2C19 \*17, выявленный только в 2006 г. [22].

Эти исследования продемонстрировали различия в способности ИПП ингибировать продукцию кислоты у носителей разных аллелей CYP2C19, которые хорошо коррелировали с различиями в AUC и максимальной концентрации в плазме крови. В частности, было показано, что RM имеют более высокую AUC ИПП по сравнению с NM, что приводит к более выраженному подавлению продукции кислоты [26].

Исследования показали, что AUC омепразола и лансопразола у RM в 4–12 раз выше, чем у NM [27]. Аналогично, AUC после введения одной и той же дозы пантопразола у RM была в 6 раз выше, чем у NM и IM [28]. Хотя в отчетах было документально подтверждено влияние генотипа CYP2C19 на фармакокинетические показатели как рабепразола [29], так и эзомепразола [30], эти ассоциации имели меньшую силу, чем описанные для других ИПП. Если сравнить эти препараты между собой, то мы увидим, что 70% введенной дозы эзомепразола гидролизуются изоферментом CYP2C19 [16], в то время как для рабепразола эта доля составляет менее 20%. Если аппроксимировать эти цифры на зависимость фармакокинетики ИПП от варибельности генома CYP2C19, становится понятно, что рабепразол в меньшей степени зависит от CYP2C19 в своем метаболизме.

На фармакологические свойства другого представителя ИПП нового поколения, оптического изомера лансопразола — декслансопразола генотип CYP2C19, по-видимому, влияет. Фармакогенетические данные по этому препарату чрезвычайно скудны по сравнению с другими ИПП. В одном сообщении о 5 здоровых добровольцах (4 NM и 1 RM) указано, что клиренс декслансопразола у RM составлял всего 12% от его клиренса у лиц с фенотипом NM [31]. Несмотря на ограниченные данные маркировка

декслансопразола в США [32] включает фармакогенетическую информацию о 12-кратном и 2-кратном увеличении AUC декслансопразола у японцев с фенотипом RM и IM по сравнению с имеющими фенотип NM.

Что касается влияния стандартных доз ИПП на подавление продукции кислоты, то средний внутрижелудочный pH выше у RM по сравнению с IM, NM, RM и UM, следовательно, этих доз может быть недостаточно для ингибирования кислоты у пациентов с фенотипом NM, а RM подвергаются воздействию необоснованно высоких концентраций ИПП [27]. Некоторые отчеты показали, что вариации в подавлении кислотности менее значительны, когда вводятся ИПП с менее зависимым от CYP2C19 метаболизмом, такие как рабепразол [33] или эзомепразол [30]. CYP2C19 генотип-зависимые вариации среднего значения pH содержимого желудка были меньше у эзомепразола и рабепразола по сравнению с омепразолом и лансопразолом [30]. Следует отметить, что рабепразол из всех ИПП наименее зависит от генетического полиморфизма CYP2C19. Эта его уникальная особенность в дополнение к быстрому началу действия может привести к глубокому и стойкому подавлению секреции желудочной кислоты при лечении кислотозависимых заболеваний [34].

Вопрос о том, можно ли преодолеть влияние генотипа (компенсировать скорость метаболизма) за счет изменения дозы ИПП, был в центре внимания многих исследовательских работ. Так, использование более высоких однократных или применение многократных доз ИПП было предложено в тех случаях, когда стандартные дозы недостаточны для адекватного подавления кислотности из-за повышенной активности CYP2C19 [35].

Пациенты с фенотипом NM достигают внутрижелудочного pH 7,4 при приеме 30 мг лансопразола 4 р/сут [26]. При разделении суточной дозы рабепразола на 10 мг 4 р/сут достигается более стойкое угнетение секреции кислоты (значение pH >4 держится более длительно) по сравнению с дозой 40 мг 1 р/сут у пациентов с фенотипом NM. Короткое время полужизни всех препаратов ИПП подразумевает, что многократное в течение суток их введение повысит эффект, и такой вариант был предложен для пациентов с недостаточным снижением кислотности. Однако режим множественного дозирования снижает комплаентность пациентов [36].

В целом можно заключить, что стандартное ежедневное введение ИПП пациентам с фенотипами IM или RM может быть достаточным для адекватного ингибирования продукции кислоты в отличие от тех случаев, когда пациенты имеют фенотипы NM, RM и UM и им могут потребоваться более высокие дозы или более частое введение ИПП. Как альтернативу следует рассмотреть применение ИПП с меньшей зависимостью от метаболизма CYP2C19.

В целом имеющиеся данные подтверждают, что полиморфные варианты CYP2C19 со сниженной функцией приводят к более высокой концентрации ИПП в плазме, тогда как аллель \*17 приводит к значительно более низкой концентрации с опасностью недостаточной эффективности лечения.

## Полиморфизм CYP2C19 и клиническая эффективность ИПП

То, что генотип CYP2C19 может влиять на терапевтическую эффективность ИПП, было продемонстрировано в ряде публикаций, в которых показан более низкий pH в желудке с уменьшением контроля симптомов гастроэзофаге-

альной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [37] и более низкими показателями эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с фенотипом NM [38]. После снижения дозы лансопразола с 30 мг до 15 мг у 89% NM, 79% IM и 50% RM наблюдались рецидивы ГЭРБ. Показатели эффективности ИПП у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и неэрозивной рефлюксной болезнью значительно различаются в зависимости от генотипа (NM — 52,2%, IM — 56,7%, RM — 61,3%, p=0,047). Кроме того, NM имели более высокий риск рецидива ГЭРБ по сравнению с RM (отношение шансов 10,3, 95% доверительный интервал 2,7–38,5, p=0,001) [39]. Эти данные подтверждают важность генотипирования CYP2C19 для определения оптимальных доз ИПП в поддерживающей терапии ГЭРБ.

Все схемы эрадикации *H. pylori* включают ИПП вместе с антимикробными препаратами. Роль ИПП заключается в повышении pH в желудке, что переводит бактерии в метаболически активное состояние, в котором они более чувствительны к антибиотикам [40]. Кроме того, повышение pH увеличивает стабильность антибактериальных препаратов. Генотип CYP2C19 влияет на результаты эрадикации *H. pylori*. В частности, аллели CYP2C19 со сниженной функцией были связаны с лучшими показателями эрадикации из-за пониженного клиренса ИПП и более высоких уровней ИПП в плазме крови. Самые низкие темпы уничтожения бактерий наблюдались у NM по сравнению с IM и RM (52,2, 72,1 и 84,6% соответственно). Повышение дозы ИПП у пациентов с фенотипом NM сопровождалось увеличением уровня эрадикации *H. pylori* примерно до 80% [41], что подтверждает необходимость повышения дозы при фенотипах NM.

Носители полиморфного варианта гена CYP2C19 с повышенной активностью (UM и RM) имеют риск терапевтической неудачи применения ИПП [42] и нуждаются в повышении их дозы.

На основании данных литературы, доступных на сегодняшний день, можно заключить, что полиморфизм гена CYP2C19 следует учитывать при применении практически всех ИПП. При этом стоит обратить внимание на то, что рабепразол, судя по его метаболическому пути, меньше всего подвержен влиянию вариабельности CYP2C19. Более того, разделение суточной дозы рабепразола 10 мг на 2 приема по 5 мг не дает терапевтического преимущества в отношении ингибирования кислоты по сравнению с однократным приемом 10 мг 1 р/сут независимо от генотипа CYP2C19 [43].

## CYP2C19 и НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИПП

Побочными эффектами лекарственного препарата называют те, которые доказанно имеют причинно-следственную связь с приемом лекарства. Лучшим доказательством связи нежелательного эффекта с препаратом является моделирование в эксперименте. У ИПП, несмотря на прекрасный профиль безопасности, имеется целый ряд побочных эффектов. В первую очередь это снижение биодоступности тех веществ, всасывание которых зависит от кислотности желудочного сока. Снижение продукции кислоты влечет за собой снижение абсорбции таких веществ, как железо, кальций, магний, витамин B<sub>12</sub>. Однако проявления ионного дисбаланса обычно фиксируются при длительном (более года) применении ИПП.

Имеются данные, что использование ИПП связано с увеличением риска гипомagneмии на 40% по сравнению с теми случаями, когда ИПП не применяются (около 110 000 пациентов) [44].

Практически все побочные эффекты лекарственных препаратов являются дозозависимыми, за исключением идиосинкразии и аллергии. Поэтому увеличение концентрации действующего вещества по любой причине (например, снижение скорости метаболизма в печени) повышает риск проявления и тяжести побочных эффектов. Отличный профиль безопасности и отсутствие кумуляции обеспечили ИПП возможность длительного и, зачастую, пожизненного применения. Безрецептурный отпуск препаратов ИПП привел к ситуации, когда их слишком часто используют не по показаниям. Многочисленные обсервационные исследования связывают длительное использование ИПП с множеством таких нежелательных явлений, как инфекции, заболевание почек, остеопороз, переломы костей и деменция [7]. Причинно-следственная связь в большинстве этих случаев не доказана, но выявленные ассоциации зачастую вызывают озабоченность.

Связь между приемом ИПП и повышенной частотой инфекций побудила Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) опубликовать предупреждение о риске повышения частоты инфицирования *Clostridium difficile* при использовании ИПП [45].

Еще одно нежелательное действие ИПП связано с заболеванием почек. Недавний анализ данных пациентов из исследования Atherosclerosis Risk in Communities (n=10 439), за которыми наблюдали в течение 13,9 года, показал, что распространенность хронических болезней почек на 50% выше у пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с непринимавшими. Кроме того, использование ИПП связано с остеопорозом и переломами. Недавний метаанализ 18 обсервационных исследований показал, что риск перелома позвоночника, перелома бедра и других переломов у пользователей ИПП на 58, 26 и 33% соответственно выше, чем у не использующих ИПП [46].

Длительное использование ИПП также связывают с риском деменции и риском смерти. В тех эпидемиологических исследованиях, в которых оценивали дозы ИПП, показано, что заявленные риски повышаются при использовании более высоких доз [47]. Интерпретация приведенных данных о рисках длительного применения ИПП не учитывает тот очевидный факт, что пациенты получали ИПП по показаниям, т. е. страдали кислотозависимыми заболеваниями. Сравнение их параметров (всех приведенных выше рисков) с параметрами пациентов, не нуждающихся в кислотосупрессии, как минимум странно. Само наличие такого тяжелого заболевания (требующего длительного применения ИПП) очевидно утяжеляет анамнез пациентов со всеми вытекающими из этого рисками. Более адекватной группой сравнения могла бы послужить группа пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, не получающих ИПП, однако этические аспекты не позволяют оставить пациентов без наилучшей помощи, которой и являются ИПП. Пока не доказана причинно-следственная связь перечисленных рисков с приемом ИПП, их относят к нежелательным сопутствующим явлениям.

Крупные эпидемиологические исследования не дают представления о влиянии генотипа CYP2C19 на частоту побочного действия ИПП. Два небольших фармакогенетических исследования указывают на возможность такой связи. Lima et al. [48] оценили связь между генотипом CYP2C19 и респираторными побочными эффектами, включая инфекции верхних дыхательных путей и боль в горле у детей, получавших лансопразол. Результаты этого исследования

показали, что средние концентрации ИПП в плазме у детей с фенотипом IM или PM (определяемые как наличие одного или более \*2, \*3, \*8 или \*9 аллелей, n=45) были выше, чем у NM (без полиморфных аллелей, n=91). Носительство полиморфных генов также было связано с более высокой частотой инфекций верхних дыхательных путей у IM и M, чем у NM, которая также была выше, чем у детей группы плацебо (69, 60 и 48% соответственно). Эти данные позволяют предположить, что частота респираторных нежелательных явлений у PM может быть связана с более высокими концентрациями лекарственного средства, что является предотвратимым нежелательным явлением, которое может быть смягчено снижением дозы (дозированием с поправкой на генотип).

В другом исследовании [49] изучена связь между генотипом CYP2C19 и контролем астмы у детей, которые были классифицированы как IM, PM или NM и принимали лансопразол. Через 6 мес. лечения у детей с фенотипом IM или PM отмечен рост частоты обострения астмы по сравнению с детьми с фенотипом NM (+0,16 против -0,13, p=0,02) и плацебо (+0,16 против -0,23, p<0,01). Авторы делают вывод, что ухудшение контроля астмы у IM и PM может быть связано с учащением развития инфекции верхних дыхательных путей.

## ДОСТУПНЫЕ РУКОВОДСТВА ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ДАННЫХ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ИПП

В маркировку ИПП (по FDA) внесена фармакогенетическая информация для того, чтобы подчеркнуть влияние генотипа CYP2C19 на параметры их фармакокинетики, но не даны конкретные рекомендации по изменению дозы. Эта информация доступна в разделе «Маркировка лекарств» в PharmGKB [32] (<http://www.pharmgkb.org>).

В руководствах по применению данных фармакогенетики CPIC [7] и DPWG [8] указаны рекомендации по использованию генетической информации для выбора и назначения лекарств. В настоящее время DPWG дает рекомендации по дозировке четырех из шести ИПП: омепразола, эзомепразола, пантопразола и лансопразола — препаратов, метаболизм которых в большей степени зависит от CYP2C19. Рекомендовано увеличение дозы у UM и RM на 400, 200 и 100–200% для пантопразола, лансопразола и омепразола соответственно [8]. Для эзомепразола, метаболизм которого меньше зависит от CYP2C19, рекомендовано увеличение дозы на 50–100%. Однако нет рекомендаций для пациентов с фенотипами IM и PM.

Другие рекомендации по дозированию ИПП на основе генотипа были представлены Lima et al. [50]. Авторы рекомендовали увеличение дозы на 50–100% для RM и UM соответственно, независимо от используемого ИПП. Для IM и PM они рекомендуют снижение дозы ИПП на 60%. В своих рекомендациях они не принимали во внимание данные об участии CYP2C19 в метаболизме разных ИПП, и поэтому рекомендации были представлены для всех ИПП.

Прошлым летом PharmGKB и CPIC объединились с ClinGen, чтобы добавить к ресурсу тщательно отобранную информацию по фармакогеномике, которая определяет клиническую значимость генов и их вариантов в геноме человека (<https://cpicrgx.org/>). В руководстве CPIC обобщены литературные данные и представлены терапевтические рекомендации для омепразола, лансопразола, пантопразола, декслансопразола на основе генотипа CYP2C19 (табл. 2).

**Таблица 2.** Терапевтические рекомендации по выбору схем назначения ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19 и фенотипа [24]

Фенотип	Значение для фенотипических показателей	Терапевтическая рекомендация	Сила рекомендации	
			омепразол, лансопразол, пантопразол	декслансопразол
UM	Снижение плазменной концентрации ИПП по сравнению с NM; повышенный риск терапевтической неудачи	Увеличьте начальную суточную дозу на 100%. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следите за эффективностью	Н/О	Н/О
RM	Снижение плазменной концентрации ИПП по сравнению с NM; повышенный риск терапевтической неудачи	Стандартная начальная суточная доза. Рассмотрите возможность увеличения дозы на 50–100% для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следите за эффективностью	У	Н/О
NM	Нормальный метаболизм ИПП; могут иметь повышенный риск терапевтической неудачи по сравнению с RM	Стандартная начальная суточная доза. Рассмотрите возможность увеличения дозы на 50–100% для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следите за эффективностью	У	Н/О
Скорее всего, IM	Вероятно, увеличилась концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; вероятен повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	Н/О	Н/О
IM	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	Н/О	Н/О
Вероятно, RM	Вероятно повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; вероятен повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	У	Н/О
RM	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	У	Н/О

Примечание. Н/О – необязательные, У – умеренные.

Рекомендации CPIC отражают консенсус экспертов, основанный на клинических данных и рецензируемой литературе, доступной на момент их написания, и предназначены только для клиницистов как помощь в принятии решений, а также для определения вопросов для дальнейших исследований. Рекомендации ограничены по объему и неприменимы к вмешательствам или конкретным заболеваниям. Они не учитывают все индивидуальные вариации среди пациентов и не могут рассматриваться как включающие все надлежащие методы лечения или исключающие другие методы лечения. Соблюдение любого руководства является добровольным, и окончательное решение относительно его применения принимается исключительно врачом и пациентом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует множество доказательств влияния вариативности CYP2C19 на фармакокинетику ИПП, однако фармакогенетика CYP2C19 не нашла широкого применения в клинической практике. Необходимы дополнительные исследования для того, чтобы разработать четкие рекомендации по выбору препарата и подбору схемы применения ИПП, основанные на генотипе CYP2C19 у пациента. Это поможет оптимизировать терапию кислотозависимых заболеваний, в т. ч. контроль ГЭРБ и эрадикацию *H. pylori*, а также снизить риск нежелательных явлений.

Различия во вкладе CYP2C19 в метаболизм отдельных ИПП заставили поднять вопрос о том, следует ли проводить дозирование на основе генотипа одинаково для всех ИПП или в степени, пропорциональной интенсивности метаболизма через CYP2C19. В наименьшей степени от фенотипа метаболического статуса пациентов зависят свойства рабепразола, так как его метаболизм и фармакокинетика отличаются от других ИПП. Это приводит к меньшей вариативности фармакокинетики рабепразола у широкого круга пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, особенно у пациентов с различными генотипами CYP2C19. Фармакодинамический профиль рабепразола характеризуется более быстрым подавлением секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП, и это также не зависит от генотипа CYP2C19. Благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль рабепразола приводит к предсказуемому (в отличие от других ИПП) достижению терапевтической цели как у NM, так и у RM. Поэтому единственный из ИПП, для которого на текущий момент не требуется коррекция дозы в зависимости от генотипа, это рабепразол.

Дальнейшее расширение фармакогенетических исследований позволит объединить и уточнить рекомендации по выбору и дозированию ИПП, ориентированным на конкретный генотип.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>