

В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, С.М. Ткач, д.м.н., профессор, С.В. Клименко, д.м.н., профессор,  
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ИПП

**Несмотря на постоянную разработку новых и совершенствование имеющихся лекарственных средств, эффективность медикаментозного лечения многих заболеваний по-прежнему далека от оптимальной и составляет 30–60%. Одной из причин недостаточной эффективности препаратов является возникновение побочных эффектов на фоне их применения. Так, с 1998 по 2005 год количество известных случаев развития побочных явлений, связанных с приемом лекарственных препаратов, возросло с 30 тыс. до 90 тыс. Другой установленной причиной является тот факт, что результаты лечения теми или иными лекарственными средствами зависят от генетических особенностей пациента. Очевидно, что адекватная оценка генетических особенностей пациента может привести к улучшению ответа на лечение, а также существенно снизить частоту развития побочных явлений, связанных с приемом лекарственных препаратов. Одними из наиболее изученных с точки зрения фармакогенетики препаратов являются ингибиторы протонной помпы (ИПП).**

Благодаря доказанной эффективности и безопасности воздействия ИПП считаются наиболее распространенными лекарственными средствами. Омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол и эзомепразол применяются в лечении нарушений, обусловленных действием соляной кислоты: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Барретта, пептической язвенной болезни, функциональной диспепсии, синдрома Золлингера-Эллисона и других кислотозависимых заболеваний. Кроме того, ИПП являются обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) и применяются для профилактики и лечения НПВП-гастропатий. В настоящее время среди наиболее распространенных препаратов ИПП лидируют по количеству продаж; например в США, этот показатель превышает 10 млрд долларов в год.

Представители ИПП имеют как фармакокинетические, так и фармакодинамические различия, что может отражаться на особенностях их клинического применения. Однако не стоит забывать, что один и тот же ИПП на разных пациентах может оказывать совершенно различный терапевтический эффект. Подобные различия вызваны либо генетическими причинами, либо особенностями лекарственного взаимодействия.

### Метаболизм ИПП

До выведения из организма все ИПП подвергаются значительной биотрансформации в печени с участием системы CYP P450, включающей около 250 различных видов цитохрома P450, которые участвуют не только в метаболизме лекарств, но и в синтезе стероидов, превращении гемоглобина в билирубин, а также выполняют другие функции. В обозначении каждого энзима цитохрома P450 последовательно указаны название семейства (CYP1, CYP2, CYP3), подсемейство (A, B, C, D, E) и порядковый номер, например 19 в CYP2C19. Частота и значимость каждого фермента цитохрома P450 различны. Наибольшее различие между частотой и значимостью имеет фермент CYP2D6, который обеспечивает распад большого числа высокоэффективных фармакологических субстанций в разных органах. Ограниченная способность этого фермента расщеплять лекарства приводит к существенным клиническим проблемам, которые иногда настолько выражены, что многие фармацевтические компании крайне неохотно разрабатывают вещества, которые расщепляются CYP2D6.

Из всей группы различных изоферментов CYP-системы в метаболизме ИПП (за исключением рабепразола) участвуют преимущественно (>80%) CYP2C19 (S-мефенитоингидроксилаза) и CYP3A4.

Омепразол, препарат-прототип ИПП, метаболизируется преимущественно при участии изофермента CYP2C19 до метаболита 5-гидроксиомепразола, который далее трансформируется изоферментом CYP3A4 в сульфен 5-гидроксиомепразола. Изофермент CYP3A4 напрямую метаболизирует омепразол до сульфена омепразола, который далее трансформируется изоферментом

CYP2C19 до сульфена 5-гидроксиомепразола. Метаболизм эзомепразола практически схож с таковым омепразола, однако в случае с эзомепразолом 5'-гидроксилирование происходит медленнее, чем в рацемической смеси. Омепразол, равно как и эзомепразол, после повторного введения ингибирует активность изофермента CYP2C19, видимо, по причине образования метаболитов (сульфонов). Этот феномен может вызывать повышенную концентрацию в плазме крови обоих ИПП, в то время как при введении других ИПП сопоставимое накопление активного вещества не происходит.

Лансопризол метаболизируется преимущественно изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 в 5-гидроксилансопризол и сульфен лансопризола.

Пантопризол, как и другие ИПП, первоначально метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 до гидроксипантопризола или сульфена пантопризола, а далее быстро преобразуется в сульфат пантопризола посредством сульфотрансферазы и тем самым минимизирует возможность потенциально опасных лекарственных взаимодействий.

Первичный путь метаболизма рабепразола состоит в неферментативном восстановлении до тioenриного соединения. При участии изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 до деметилированного рабепразола или сульфена рабепразола окисляется лишь незначительная часть вещества.

Несмотря на схожий метаболизм разных ИПП, между ними отмечается существенная разница в том, до какой степени их деградация зависит от упомянутых изоферментов CYP-системы.

### Генетические полиморфизмы изофермента CYP2C19

Существует такое понятие, как полиморфизм P450. Его смысл заключается в различном генетическом контроле активности некоторых ферментов цитохрома P450 в разных популяциях. Данный феномен обуславливает различную ферментативную активность этой системы у разных людей. К полиморфным энзимам относят CYP2C19, 2D6 и 1A2. В случае использования препаратов с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся этими ферментами, их генетически обусловленная сниженная активность может приводить к повышению уровня препарата в крови, экстремальному изменению состава крови и неконтролируемым фармакологическим воздействиям.

Полиморфизм указанных ферментов P450 имеет по крайней мере два клинически значимых эффекта. Во-первых, он может способствовать генетически обусловленной индивидуальной вариативности фармакологического эффекта некоторых препаратов, взаимодействующих с указанными энзимами. Во-вторых, если два или более препаратов метаболизируются одним из этих ферментов, то это неизбежно приведет к их взаимодействию и, возможно, к взаимному антагонизму, что может вызвать повышение концентрации препарата в сыворотке крови,

увеличить период его полураспада и в худшем случае — привести к побочным действиям. Полиморфизм P450 был впервые изучен на гене, кодирующем структуру фермента CYP2C19 (De Marais et al., 1994). При изучении метаболизма и клинической эффективности противосудорожного препарата S-мефенитоина было установлено, что эти показатели прямо зависят от полиморфизма гена CYP2C19, выражающегося в том, что вследствие мутации и замены всего одного нуклеотида в 5-м экзоне гена CYP2C19 при синтезе гидроксилазы CYP2C19 она становится короче на 20 аминокислот и, следовательно, функционально неактивной. В зависимости от состояния этого гена выделяют три группы лиц — гомозиготы, гетерозиготы и лица с мутантным генотипом.

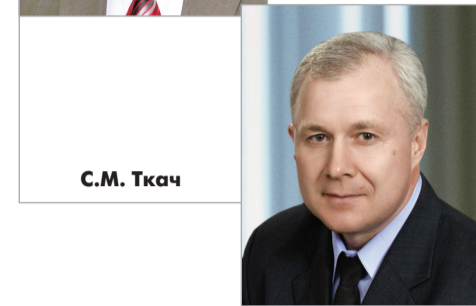
В настоящее время наиболее изученный пример этого феномена — полиморфизм фермента CYP2C19, определяющий выраженные индивидуальные и межэтнические колебания в фармакокинетических показателях ИПП. Напомним, что белок CYP2C19 состоит из 490 аминокислот, которые кодируются геном CYP2C19. Ген CYP2C19 состоит из 9 экзонов и расположен на хромосоме 10 (10q24.1-q24.3). Белок CYP2C19 присутствует преимущественно в печени, но также проявляет значительную активность в стенке кишечника. В разных этнических группах с различной частотой отмечаются генетические полиморфизмы CYP2C19. Чаще всего этот феномен фиксировался у японцев (15–22,5%) и китайцев (13–20%), а также у жителей островного государства Вануату, которое находится в Меланезии (70%).

CYP2C19\*1 представляет собой аллель «дикого» типа и считается нормальным. Дефицит CYP2C19 наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и в настоящее время известны несколько его мутантных аллелей. У так называемых медленных метаболизаторов чаще всего встречается 2 аллеля: сплайн-синг-дефект экзона 5 (CYP2C19\*2; замена одного основания G>A) и преждевременный стоп-кодон в позиции 636 экзона 4 (CYP2C19\*3; замена одного основания G>A). В обоих аллелях (нулевых) преждевременный стоп-кодон приводит к появлению усеченного белка и неактивного фермента. Аллель CYP2C19\*2 встречается только у представителей европеоидной расы, в то время как мутация CYP2C19\*3 отмечена преимущественно у представителей монголоидной расы.

Исходя из скорости метаболизма субстратов CYP2C19, можно выделить три группы пациентов в зависимости от их генотипа. В целом, быстрым метаболизатором (с повышенной ферментативной активностью) называют пациента с комбинацией \*1/\*1, промежуточным метаболизатором (с умеренной ферментативной активностью) — с сочетанием \*1/\*2 и \*1/\*3, медленным метаболизатором (со сниженной ферментативной активностью) — с \*2/\*2, \*2/\*3 и \*3/\*3. Недавно был описан новый вариантный аллель (CYP2C19\*17, -806C>T и -3402C>T), ответственный за ультрабыстрый метаболизм CYP2C19. Использование определения



В.Г. Передерий



С.М. Ткач

«экстенсивный», или «ультрабыстрый», метаболизатор вносит путаницу: в одних работах им обозначают пациентов с комбинацией \*1/\*1 или как минимум с одним функциональным аллелем, в других — с комбинацией \*1/\*1, \*1/\*2 и \*1/\*3.

У пациентов, которых принято считать медленными метаболизаторами, могут выявляться повышенные концентрации ИПП в плазме крови, тогда как у быстрых метаболизаторов плазменные концентрации препаратов могут отмечаться на уровне ниже оптимальных. Поэтому, как это ни странно, у медленных метаболизаторов с дефектным полиморфизмом CYP2C19 кислотоснижающий эффект стандартных доз ИПП и их терапевтическая эффективность всегда выше. По данным исследований, проведенных в конце 1990-х годов, во всех изученных популяциях большинство пациентов относилось к группе быстрых метаболизаторов, остальные — к медленным. Считается, что среди представителей европеоидной расы количество индивидуумов с медленным метаболизмом CYP2C19 составляет 2,3–8,5%, тогда как распространенность медленных метаболизаторов у представителей монголоидной расы — 8–23%.

Мы провели первое в Украине предварительное пилотное исследование частоты полиморфизма CYP2C19 у 20 больных ГЭРБ, которое показало несколько иные результаты и может иметь существенное практическое значение. Генотип CYP2C19\*1/\*1 (группа быстрых метаболизаторов) был выявлен у 16 больных (80%), CYP2C19\*1/\*2 (группа промежуточных метаболизаторов) — у одного больного (5%) и генотип CYP2C19\*2/\*2 — у 4 больных (15%). Таким образом, по предварительным данным, в нашей популяции число пациентов с промежуточным или медленным метаболизмом ИПП оказалось минимум в 2 раза выше, чем это считалось ранее. Для более точного ответа нужны дальнейшие более масштабные и расширенные исследования.

### Клиническое значение полиморфизмов CYP2C19

Лечение ИПП в стандартных дозах обычно хорошо переносится пациентами; даже пятикратное повышение показателя AUC (общая площадь под кривой «концентрация препарата в плазме крови/время») для ИПП вызывает крайне незначительные побочные эффекты. Клиническое значение этих фармакогенетических и фармакокинетических различий более заметно в отношении их терапевтического антисекреторного эффекта, который, как было продемонстрировано, сильно отличается у различных пациентов при введении стандартных доз. У пациентов с медленным клиренсом и высокими плазменными концентрациями ИПП было отмечено более выраженное подавление секреции желудочного сока и более значимый терапевтический эффект. У пациентов с быстрым метаболизмом изофермента CYP2C19 клиренс омепразола, лансопризола и пантопризола существенно выше по сравнению с теми, у кого метаболизм изофермента медленнее, что



приводит к более низким концентрациям этих препаратов в плазме крови и сниженно-му антисекреторному действию.

Разница между ИПП пропорциональна показателям АУС у пациентов с быстрым и медленным метаболизмом. У больных с медленным метаболизмом показатели АУС после приема омепразола и лансопризола в 4-15 раз выше, чем у быстрых метаболизаторов. При промежуточной скорости метаболизма эти показатели в 2-3 раза выше, чем при быстрым метаболизмом. Пантопризол продемонстрировал такие же эффекты, как и омепразол с лансопризолом: показатели АУС у пациентов с медленным метаболизмом в 6 раз выше, чем у промежуточных и быстрых метаболизаторов. Из-за отличительных особенностей метаболизма рабепразола соотношение АУС у пациентов с медленным и быстрым метаболизмом находится на уровне 1/2, что свидетельствует о том, что полиморфизм CYP2C19 не сильно влияет на показатели АУС рабепразола. Эзомепразол демонстрирует более высокую метаболическую устойчивость с более высокой биодоступностью по причине ингибирующего действия на CYP2C19. Возникающий в результате этого рост показателя АУС для эзомепразола обеспечивает более эффективный контроль секреции желудочного сока, чем при приеме всех прочих ИПП в стандартных дозах, независимо от генотипа CYP2C19. Предполагается, что эзомепразол преобразует фенотип быстрого метаболизма в медленный метаболизатор. Считается, что у представителей европеоидной расы контроль кислотности желудка при приеме эзомепразола более предсказуем.

Средние показатели рН кислотности желудка после приема однократной дозы 20 мг омепразола у медленных метаболизаторов выше (4,1-4,47) по сравнению с промежуточными (3,3) и быстрыми (2,1-2,3). После 8-дневного лечения средние показатели рН кислотности желудка составили соответственно 5,9, 4,7 и 4,1. Время при рН >4 у медленных метаболизаторов (92%) было существенно выше по сравнению с промежуточными (72%) или быстрыми метаболизаторами (37%). Генетический полиморфизм CYP2C19 может также влиять на антисекреторную активность лансопризола. Так, введение лансопризола в дозе 30 мг/сут пациентам с быстрым метаболизмом приводило к существенному снижению показателя рН желудочного сока по сравнению с больными с медленным метаболизмом. Таким образом, стандартные рекомендованные дозы любого из этих ИПП не могут обеспечивать необходимый уровень подавления секреции кислоты у быстрых метаболизаторов, поэтому в этой группе пациентов, возможно, требуется повышать дозы препаратов.

#### Фармакогенетические аспекты практики клинического применения ИПП

Приблизительно 10-20% пациентов, получивших стандартные дозы ИПП, не отвечают на проводимое лечение или демонстрируют неудовлетворительную антисекреторную активность. Кроме того, неудачная эрадикационная терапия может объясняться не только резистентностью к антибиотикам, но и неадекватным подавлением секреции желудочного сока при приеме ИПП.

Считается, что решающую роль в неэффективном лечении могут играть многообразные индивидуальные фармакогенетические характеристики. В клинической практике наиболее значимым фармакогенетическим фактором является генотип быстрого метаболизма CYP2C19. Доказано, что скорость быстрого метаболизма CYP2C19 у жителей Европы и Северной Америки выше (56-81%), чем в азиатской популяции (27-38%). Таким образом, большое количество пациентов из подгруппы быстрых метаболизаторов CYP2C19 не реагируют или плохо реагируют на лечение стандартными дозами ИПП, у них отмечают только частичное облегчение симптомов ГЭРБ, частые неудачи в эрадикационном лечении и сниженные показатели заживления гастродуоденальных язв. В то время как при длительном приеме

ИПП у пациентов с промежуточным или медленным метаболизмом чаще развивалась гиперплазия энтерохромафиноподобных клеток, дефицит витамина B<sub>12</sub> и атрофический гастрит.

#### Клиническое значение полиморфизма CYP2C19 при лечении ГЭРБ

Имеются многочисленные данные о влиянии полиморфизма CYP2C19 на характер лечения ГЭРБ. Ночной прорыв кислоты, который был определен как снижение рН желудочного сока менее 4,0 продолжительностью более часа в течение ночи, сейчас считается одним из факторов, связанных с безуспешностью проводимого лечения ИПП. Интересно, что частота ночных кислотных прорывов зависит от генотипа CYP2C19: это явление чаще фиксируется у пациентов с быстрым метаболизмом.

При введении лансопризола показатели заживления дефектов слизистой оболочки пищевода зависели от генотипа CYP2C19. При дозе препарата 30 мг/сут в течение 8 нед показатели заживления дефектов слизистой оболочки при генотипе быстрого метаболизатора были значительно ниже (45,8%) по сравнению с медленными метаболизаторами (84,6%). В другом исследовании сообщалось, что после лечения лансопризолом у быстрых метаболизаторов были отмечены более низкие показатели заживления дефектов пищевода. В дополнение к этому генотип CYP2C19 пациентов также ассоциировал с рецидивом симптомов ГЭРБ в процессе поддерживающего лечения малыми дозами лансопризола. Подобные результаты отмечены и в отношении омепразола. Похоже, что генотип быстрого метаболизатора является фактором риска рецидива клинических симптомов ГЭРБ. Таким образом, оценка генотипа CYP2C19 может помочь врачу при подборе подходящей дозы лансопризола и омепразола.

#### Заживление пептических язв и генотип CYP2C19

Аналогичные сведения публиковались также относительно заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Оценивался эффект, который оказывали омепразол и рабепразол на степень заживления язвы согласно протоколу эндоскопического исследования. Средние размеры язвы после 1- и 2-недельного лечения рабепразолом (10 мг/сут) существенно не отличались у пациентов с разными генотипами CYP2C19, тогда как средний размер язвы у быстрых метаболизаторов, получавших лечение омепразолом (20 мг/сут), был значительно больше, чем у тех, кто принимал рабепразол. После 8-недельного лечения омепразолом и рабепразолом были отмечены схожие показатели заживления язвы желудка. Результаты этого исследования показывают, что действие рабепразола, по-видимому, не зависит от статуса генотипа CYP2C19 и приводит к более раннему заживлению поврежденной слизистой оболочки желудка по сравнению с эффектами омепразола.

#### Влияние генотипа CYP2C19 на эрадикацию хеликобактерной инфекции

Принятые на данный момент стандартные схемы эрадикации Нр включают ИПП в сочетании с двумя антибактериальными препаратами, такими как амоксициллин, кларитромицин или метронидазол. ИПП повышают рН желудочного сока до нейтральных значений, тем самым увеличивая внутрижелудочную концентрацию антибиотиков и заставляя Нр проявлять большую чувствительность к ним. Тем не менее недостаточная эффективность стандартного эрадикационного лечения Нр во многих регионах сейчас наблюдается более чем у 20% пациентов.

В Маастрихтском консенсусе-4 (2010) указано, что наряду с резистентностью к антибактериальным препаратам и степенью комплаенса пациентов к проводимому лечению эффективность эрадикации Нр может зависеть и от генотипа CYP2C19. Вызванный ИПП рост показателя рН желудочного сока

зависит от плазменной концентрации препарата, которая достигается в течение определенного времени и зависит от полиморфизмов CYP2C19. Доказано, что эффективность эрадикационной терапии существенно ниже у пациентов с быстрым метаболизмом CYP2C19. Это объясняет тот эмпирически установленный факт, что ИПП и эрадикационная терапия Нр в Японии более эффективны, чем в США и европейских странах. Метаанализ 12 исследований эффективности АГТ на основе омепразола и лансопризола в зависимости от полиморфизма CYP2C19 у пациентов европейской и азиатской популяций показал, что, независимо от резистентности к антибиотикам, уровень эрадикации у европейцев с нормальным генотипом, который преобладает в европейской популяции, примерно на 20% ниже.

Проведенные исследования подтвердили, что эффективность наиболее распространенной стандартной тройной схемы эрадикационной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) зависит от статуса генотипа CYP2C19. Так, на фоне тройной терапии (омепразол 40 мг/сут или лансопризол 60 мг/сут + амоксициллин 2000 мг/сут + кларитромицин 500 мг/сут в течение недели) показатели эрадикации Нр у быстрых метаболизаторов составили 73%, а у медленных – 98%. Padol et al. провели метаанализ с целью изучения влияния генотипа CYP2C19 на схемы эрадикационного лечения первой линии в отношении инфекции, вызванной Нр. Двойные и тройные схемы с включением омепразола значительно чаще приводили к эрадикации Нр у медленных метаболизаторов по сравнению с быстрыми, а также с промежуточными метаболизаторами. Важность полиморфизмов CYP2C19 у представителей европеоидной расы из Германии изучалась и при проведении квадротерапии: лансопризол (2x30 мг) + амоксициллин (2x1000 мг) + кларитромицин (2x250 мг) + метронидазол (2x400 мг) в течение 7 дней. У пациентов с промежуточным и медленным метаболизмом степень эрадикации Нр (97,8-100%) оказалась существенно выше, чем у больных с быстрым метаболизмом (80,2%).

Следует отметить, что, кроме фармакогенетики CYP2C19, при эрадикации Нр успех лечения может объясняться и другими важными факторами, такими как возраст, пол, особенности питания, функция печени и почек, сопутствующие заболевания и прием сопутствующих медикаментов, фармакогенетика CYP3A4 и генетический полиморфизм IL-1β.

Метаболизм ИПП в значительной мере зависит от изофермента CYP2C19, а также от CYP3A4, хотя и в меньшей степени. Так, гетерозиготные по CYP2C19 пациенты, которые также были гетерозиготными по CYP3A4\*1B, CYP3A4\*2 и CYP3A4\*3, демонстрировали 100% показатель эрадикации. Однако in vivo активность вариантов CYP3A4 с меньшей метаболической активностью остается противоречивой.

В слизистой оболочке пациентов с инфекцией Нр экспрессируется провоспалительный цитокин IL-1β, являющийся мощным ингибитором секреции желудочного сока. Антибиотики, которые применяются для эрадикации Нр, являются кислоточувствительными, поэтому генетический полиморфизм IL-1β может также влиять на эффективность антихеликобактерной терапии. Генетический полиморфизм IL-1β C-511T также влияет на эффект, который оказывает фармакогенетика CYP2C19 на показатели эрадикации Нр. Схема лечения амоксициллин (2x1000 мг) + кларитромицин (2x250 мг) + омепразол (2x20 мг)/лансопризол (2x30 мг)/рабепразол (2x20 мг) приводила к эрадикации инфекции у 78, 78 и 90% пациентов с быстрым, промежуточным и медленным метаболизмом CYP2C19 соответственно. Генотип IL-1β-511 C/T или T/T (группа низкой секреции соляной кислоты) не сказывался на показателях эрадикации Нр при трех генотипах CYP2C19, в то время как при генотипе IL-1β-511 C/C (группа нормальной секреции соляной кислоты) показатели

эрадикации среди гомозигот по мутантному CYP2C19 (93,3%) были существенно выше, чем среди гомозигот по нормальному гену (60%) и гетерозигот (63,6%).

Отсутствуют данные о роли других воспалительных цитокинов (например, антагониста рецептора IL-1, фактора некроза опухоли альфа или IL-10) или полиморфизма множественной лекарственной устойчивости (MDR) 1 при эрадикационной терапии. При этом показатели эрадикации Нр у пациентов с генотипами MDR1 3435 C/C, C/T и T/T составляли 82, 81 и 67% соответственно.

#### Лекарственные взаимодействия при приеме ИПП

Кислотозависимые заболевания часто требуют длительного медикаментозного лечения, и пациентам, постоянно принимающим ИПП (особенно людям пожилого возраста и больным с сопутствующими заболеваниями), в течение этого времени могут потребоваться и другие лекарственные средства. В связи с этим необходимо учитывать возможные последствия лекарственного взаимодействия при комбинированном применении препаратов.

Многие клинически значимые примеры нежелательного лекарственного взаимодействия связаны с печеночным окислительным метаболизмом, опосредованным системой CYP P450. В частности, ИПП могут изменять метаболизм других препаратов путем индукции или ингибирования ферментов цитохрома P450. Это особенно важно учитывать у пациентов, которые принимают препараты с узким терапевтическим окном, такие как диазепам, фенитоин и варфарин.

Установлено, что омепразол, эзомепразол и лансопризол обладают большим потенциалом нежелательных лекарственных взаимодействий. В отличие от них пантопризол демонстрирует более низкий потенциал лекарственного взаимодействия, чем другие ИПП, и лучше всего изучен в этом отношении.

Сниженный метаболизм субстратов CYP2C19 относят преимущественно к сочетанному применению омепразола и эзомепразола. Помимо ИПП, клинически значимыми субстратами CYP2C19 считаются следующие группы препаратов: антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты (например, фенитоин, мефенитоин, диазепам, флуниотриазепам, фенобарбитал, гексобарбитал, мефобарбитал, карисопродол). К наиболее значимым субстратам CYP2C19 относятся также определенные антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, трипрамин, амитриптилин, нортриптилин, моклобемид) и некоторые другие средства, например пропранолол, варфарин, прогестерон, тестостерон и циклофосфамид.

Важные клинические данные о потенциале лекарственных взаимодействий ИПП наиболее подробно изучены на примере омепразола и пантопризола. Установлено, что омепразол и эзомепразол не только ингибируют собственный опосредованный CYP2C19 метаболизм, но и могут влиять на особенности деградации других препаратов, метаболизм которых опосредован изоферментом CYP2C19. С клинической точки зрения одним из важнейших примеров лекарственного взаимодействия, индуцированного омепразолом, является снижение на 25±50% клиренса диазепама по причине конкурентного ингибирования CYP2C19. Однако этот эффект не выявлен у пациентов с медленным метаболизмом. При этом не следует забывать о возможном взаимодействии омепразола с другими бензодиазепинами, которые метаболизируются при участии системы цитохрома P450, прежде всего это касается алпразолама, клордиазепоксида, клоназепама и мидазолама. В связи с этим пациентам, которые длительно получают терапию препаратами из группы бензодиазепинов, омепразол и эзомепразол назначать нельзя,

Продолжение на стр. 16.



В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, С.М. Ткач, д.м.н., профессор, С.В. Клименко, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ИПП

Продолжение. Начало на стр. 14.

в таких случаях препаратом выбора является пантопразол (в Украине представлен под торговой маркой Контролок<sup>®</sup>).

На эффект ИПП, опосредованный ингибированием изофермента CYP2C19, могут оказывать влияние и другие виды лекарственного взаимодействия, которые вызваны различными соединениями (например, циметидином, фелбаматом, флуоксетином, флувоксаминном, сертралином, изониазидом, кетоконазолом, моклобемидом, оральными контрацептивами, лоратадином, тамоксифеном и тиклопидином).

В реакциях взаимодействия, связанных с метаболизмом омепразола, участвует не только CYP2C19, но и другие изоферменты CYP-системы. Так, одновременное введение кетоконазола приводит к ингибированию процесса преобразования омепразола в сульфон омепразола. Такое взаимодействие возможно по причине ингибирования изофермента CYP3A4, вовлеченного в метаболизм кетоконазола или омепразола. Если активность CYP2C19 снижена или заблокирована (у медленных метаболизаторов или по причине влияния каких-либо факторов внешней среды), то основным становится альтернативный путь выведения ИПП, опосредованный изоферментом CYP3A4. Так, кларитромицин, который часто используется в комбинации с амоксициллином и омепразолом в лечении инфекции H<sub>2</sub>, являясь ингибитором изофермента CYP3A4, снижает степень расщепления омепразола у пациентов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом CYP2C19, что способствует повышению показателей уровня эрадикации H<sub>2</sub>. Некоторые препараты (например, карбамазепин), а также лекарственные травы (например, зверобой) могут повышать активность изофермента CYP3A4 и, соответственно, повышать активность метаболизма ИПП. Риск подобного взаимодействия наиболее высок при применении омепразола, тогда как при введении пантопразола шансов для такого взаимодействия, как было доказано в специальных исследованиях, намного меньше.

За исключением стандартных для ИПП взаимодействий с препаратами, повышающими pH желудочного сока (например, с кетоконазолом, итраконазолом и дигоксином), в отношении пантопразола отмечены только единичные случаи лекарственного взаимодействия. В отличие от омепразола пантопразол (Контролок<sup>®</sup>) не вызывает взаимодействия при одновременном введении с фенитоином, варфарином, диазепамом и другими препаратами, метаболизирующимися с участием CYP2C19 и CYP3A4, поэтому при необходимости сочетанного применения ИПП и этих медикаментов он рассматривается как препарат выбора. Выступая в качестве распространенного в комбинации с ИПП препарата для эрадикационной терапии инфекции H<sub>2</sub>, кларитромицин способен усиливать терапевтический эффект пантопразола (Контролока) путем повышения его концентрации в плазме крови, способствуя повышению кислотоснижающего и антихеликобактерного эффекта.

### Клопидогрель и ИПП

Клопидогрель назначают для снижения риска кардио- и цереброваскулярных заболеваний (например, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта и смерти от сердечно-сосудистой патологии). Клопидогрель метаболизируется в печени с участием изофермента CYP2C19 (CYP3A4) до своей активной формы. Антитромбоцитарный эффект клопидогреля у всех пациентов

различный. У пациентов с медленным метаболизмом преобразование клопидогреля в активную форму происходит недостаточно эффективно, что снижает его антитромбоцитарный эффект.

Важной проблемой проведения антитромбоцитарной терапии являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Считается, что ИПП снижают риск таких осложнений, поэтому их рекомендуется назначать при антитромбоцитарной терапии.

Однако в последнее время появились сведения о негативном влиянии ИПП на антитромбоцитарное действие клопидогреля. Этот феномен, по-видимому, возникает по причине конкуренции между ИПП и клопидогрелем за один и тот же фермент CYP2C19. Первичный путь метаболизма омепразола лежит через CYP2C19, эзомепразола и лансопразола – через CYP3A4, пантопразола – через CYP2C9. Рабепразол в равной степени метаболизируется при участии и CYP2C19, и CYP3A4.

ИПП также могут конкурентно ингибировать CYP2C19-опосредованный метаболизм. В исследованиях *in vitro* наиболее мощными ингибиторами оказались лансопразол и омепразол, наименее – пантопразол и рабепразол. Константы ингибирования пантопразола и рабепразола выше достигаемых ими *in vivo* концентраций. Выявлено, что константы ингибирования всех ИПП для *in vitro* метаболизма CYP3A4 превышают плазменные концентрации, достигаемые ими *in vivo*.

Генетические изменения в CYP2C19 связаны с более чем 50% повышением риска серьезных клинических исходов, включая инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых событий, а также трехкратным повышением риска тромбоза стента у пациентов, получающих клопидогрель. Промежуточный и медленный метаболизм полиморфизмов CYP2C19 связывают со сниженной активностью в отношении ингибирования тромбоцитов и повышенной частотой повторных событий со стороны сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, клопидогрель теоретически может усиливать фармакологический эффект ИПП посредством ингибирования CYP2C19. У больных, принимавших клопидогрель, отмечено ингибирование процесса CYP2C19-зависимого гидроксирования омепразола и повышенные концентрации омепразола в плазме крови.

В исследованиях по фармакодинамике у пациентов, принимавших клопидогрель, омепразол вызывал повышение маркеров сердечно-сосудистых событий (индекс тромбоцитарной реакционной способности: фосфорилирование стимулированного вазодилататором фосфопротеина). АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов не менялась даже при добавлении к клопидогрелю лансопразола. Пантопразол и эзомепразол не влияли на АДФ-индуцированную активацию тромбоцитов, однако у больных, принимавших омепразол, отмечалась более выраженная активация тромбоцитов.

Обсервационные исследования и вторичные анализы данных клинических исследований показали противоречивые результаты по клиническим аспектам – препараты группы ИПП с менее активным метаболизмом CYP2C19, возможно, являются более безопасными. Southworth et al. провели двойное слепое клиническое исследование COGENT (Clopidrogel and the Optimization of Gastrointestinal Events – Клопидогрель и оптимизация событий со стороны желудочно-кишечного тракта) с двойной имитацией III фазы, в котором пациенты с коронарными нарушениями получали двойную антитромбоцитарную

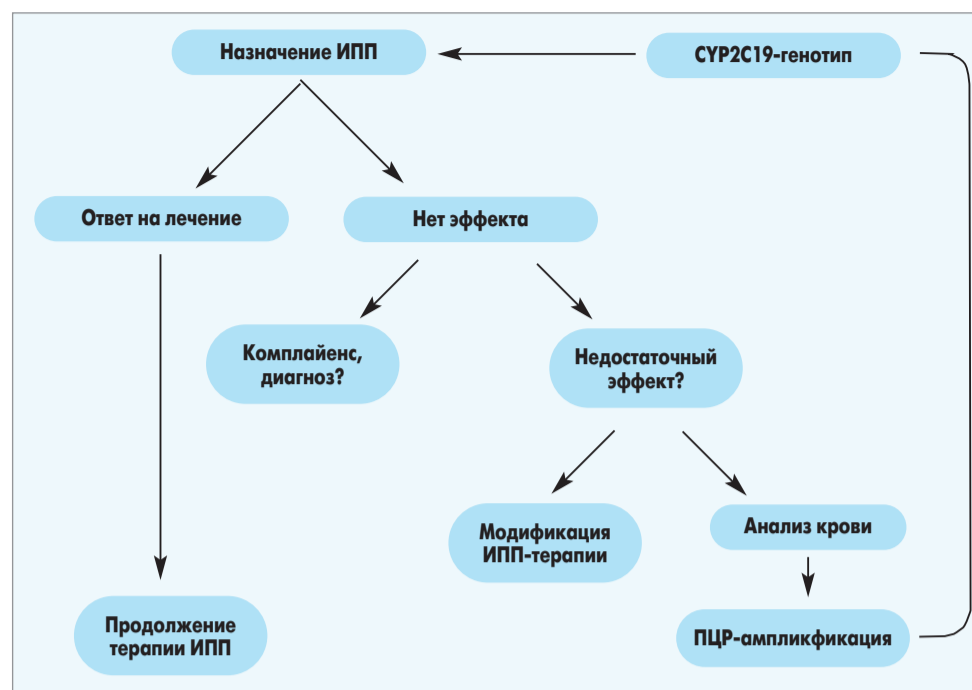


Рис. Новая стратегия ведения пациентов, не отвечающих на начальное лечение ИПП

терапию комбинацией аспирина и клопидогреля. Участники исследования были рандомизированы в две группы: приема ИПП (омепразол в дозе 20 мг) либо плацебо. В исследовании, которое было досрочно завершено по решению спонсора, приняли участие 3863 пациента. Выявлено, что применение омепразола в сочетании с клопидогрелем снижало риск развития желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с комбинацией клопидогреля и плацебо и не повышало риск событий со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако авторы исследования указывают, что клинические условия и конечные точки, связанные с сердечно-сосудистыми событиями, необходимо считать несостоятельными и ограничивающими возможность интерпретировать полученные данные. Авторы письма предположили, что необходимо избегать совместного назначения клопидогреля и омепразола, что указано в инструкции по применению клопидогреля.

Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) указывает на невозможность совместного применения препарата клопидогреля и омепразола, поскольку эта комбинация может вызвать значительное снижение уровней активных метаболитов клопидогреля и его антитромбоцитарной активности. Следует отметить, что данная рекомендация касается только омепразола, а не всех ИПП, поскольку не все препараты этого класса оказывают одинаковое ингибирующее влияние на фермент CYP2C19, который играет основную роль в преобразовании клопидогреля в его активную форму. В качестве альтернативного препарата из группы ИПП в данном случае можно рассматривать пантопразол (Контролок<sup>®</sup>). Это слабый ингибитор фермента CYP2C19, который оказывает менее выраженный эффект на фармакологическую активность препарата клопидогреля.

### Фармакоэкономические аспекты

По мнению некоторых исследователей, исследование генотипа CYP2C19 может быть полезным при определении оптимальной дозы ИПП. Согласно данным Desta et al., если сравнить ожидаемую пользу и затраты (≈30 долларов США) на исследование генотипа CYP2C19 (основные аллели CYP2C19\*1, CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3), то экономия составит приблизительно 5000 долл. на каждых 100 пациентов после лечения инфекции, вызванной H<sub>2</sub>, омепразолом и амоксициллином в популяции, где количество медленных метаболизаторов достигает 15%. Подобное с учетом показателей фармакогенетики лечение инфекции, вызванной H<sub>2</sub>, позволило добиться более высоких показателей эрадикации H<sub>2</sub> уже при первичном лечении без увеличения конечной стоимости успешной терапии.

Согласно представленным данным определение генотипа CYP2C19 до начала терапии ИПП (например, омепразолом и

лансопразолом) экономически оправдано. Определение генотипа упростит врачам принятие решения об адекватном повышении дозы препаратов у быстрых метаболизаторов или понижении – у пациентов с медленным метаболизмом для достижения наибольшей эффективности лечения. Алгоритм ведения больных в зависимости от генотипа CYP2C19 представлен на рисунке.

### Выводы

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что определение генетических полиморфизмов CYP2C19 может быть значимым при изучении эффективности терапии ИПП. Согласно этим данным генотипирование наиболее частых аллелей CYP2C19 при лечении ГЭРБ и инфекции, вызванной H<sub>2</sub>, может оказаться эффективным методом для определения адекватной дозировки и длительности применения ИПП. Понимание того, с каким генотипом приходится иметь дело, поможет врачам увереннее принимать решение об адекватном повышении дозы препаратов у пациентов с быстрым метаболизмом для повышения эффективности лечения кислотозависимой патологии и инфекции H<sub>2</sub>.

К сожалению, на сегодняшний день достижения фармакогенетики в клинической практике, особенно в области практической гастроэнтерологии, применяются крайне ограничено. И хотя в настоящее время генотипирование не относится к рутинно применяемым в клинической практике методам диагностики, в недалеком будущем оно может стать весьма распространенным. Фармакогенетика позволяет надеяться на возможность индивидуального подбора медикаментов и оптимизации их дозировки с целью максимизации ответа на получаемое лечение и минимизации частоты нежелательных реакций, обусловленных приемом ИПП либо их комбинации с другими препаратами.

В настоящее время FDA разрешает продажу и использование фармакогенетических тестов. Эти тесты позволяют выявлять вариации в генах, которые кодируют ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, например в гене CYP2C19. Безусловно, до широкого внедрения таких тестов в стандартную клиническую практику необходимо провести более тщательную оценку и подтвердить их клиническую значимость. В частности, после того как будет реализован глобальный многонациональный проект HarMap, цель которого – создать каталог генетических вариаций однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) и комбинаций их гаплотипов, вполне возможно, что в будущем каждый пациент будет иметь собственные медицинские чипы с информацией об их гаплотипе, которые позволят подобрать оптимальную дозировку любого препарата на фармакогенетической основе.