

УДК:575.224.22:616.33

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ CYP2C19 И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

¹*Очилов Алишер Камирович – PhD, доцент
кафедры фармакологии и клинической фармакологии,
Бухарский государственный медицинский институт
им. Абу Али ибн Сино, г.Бухара, Республика Узбекистан;
E-mail: alimed@inbox.ru*

Резюме: Представлен обзор научных данных о влиянии генетического полиморфизма изофермента CYP2C19 на фармакокинетику, фармакодинамику, клиническую эффективность и безопасность ингибиторов протонной помпы. Наличие “медленных” аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 увеличивает максимальную концентрацию, площадь под кривой и 24-часовой уровень внутрижелудочного pH, обеспечивает необходимую антисекреторную эффективность в сравнении с быстрыми или промежуточными метаболитами.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, генетический полиморфизм, изофермент CYP2C19, антисекреторный эффект.

Фармакологические эффекты большинства лекарственных средств (ЛС) зависят от целого ряда фармакокинетических процессов в организме, которые влияют на количество активного вещества, достигающего органов и тканей для реализации фармакодинамических эффектов. Метаболизм играет важную роль в фармакокинетике ЛС. Большой вклад в метаболизм ЛС вносит цитохромная система печени (P450), представленная большим количеством изоферментов, но более 75% ЛС метаболизируется с участием CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Активность ферментов печени, участвующих в метаболизме ЛС, подвержена индукции или ингибированию, в том числе различными препаратами, что является причиной лекарственных взаимодействий. Кроме того, в последнее 10-летие установлена роль генетического полиморфизма в изменении активности метаболизирующих ферментов печени, что создает новые проблемы в отношении эффективного и безопасного применения ЛС.

В зависимости от наличия разных аллелей генов изофермента CYP2C19 выделяют несколько фенотипов пациентов: быстрые метаболиты – носители диких аллелей (генотип *1/*1), у которых имеет место нормальная скорость

метаболизма ЛС. Наиболее частыми дефектными вариантными аллелями являются CYP2C19*2 и CYP2C19*3 (“медленные” аллели). Их наличие характеризуется изменением активности изофермента и снижением метаболизма ЛС: носители одного вариантного аллеля (генотипы *1/*2 или *1/*3) – промежуточные метаболизаторы, у которых имеет место замедленная скорость метаболизма; носители двух вариантных аллелей – медленные метаболизаторы (генотипы *2/*2, *2/*3, *3/*3), у которых скорость метаболизма ЛС значительно снижена [1].

Генетический полиморфизм CYP2C19 имеет выраженные межиндивидуальные и межэтнические различия. Этнические различия в частоте встречаемости генетического полиморфизма хорошо известны: “медленный” аллель *2 встречается у европейцев и азиатов, тогда как “медленный” аллель *3 – преимущественно у азиатов (табл. 1). Так, у европейцев частота встречаемости медленных метаболизаторов составляет 2–5%, у азиатов – 13–23%, в Японии и на Филиппинах – 15 и 23% соответственно (см. табл. 1) [2, 3]. В разных популяциях населения Российской Федерации частота встречаемости CYP2C19*2 значительно варьирует: среди русских она оказалась близкой к средним значениям у европеоидов (15%), среди представителей монголоидной расы достигала 25% (наибольшая среди калмыков); носительство CYP2C19*3 чаще всего встречалось среди татар [4]. Значимость генетического полиморфизма определяют при уровне встречаемости вариантных аллелей более 1% в популяции [5].

Таблица 1. Частота встречаемости (в %) генотипов CYP2C19 в разных популяциях

Генотипы CYP2C19	Азиаты	Европейцы
Быстрые метаболизаторы (генотип *1/*1)	30–40	70
Промежуточные метаболизаторы (генотипы *1/*2, *1/*3)	45–55	25–27
Медленные метаболизаторы (генотипы *2/*2, *2/*3, *3/*3)	13–23	2–5

Все ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются пролекарствами, для активации которых важна скорость ионизации при кислом значении pH и скорость метаболизма в печени. Препараты различаются по скорости диссоциации (pKa) в кислой среде внутри париетальных клеток слизистой оболочки желудка. В париетальных клетках pH составляет 1–3 в зависимости от степени активации и возраста клеток, в которых происходит внутриклеточная

активация ИПП и их превращение в сульфонамиды. Именно сульфонамиды взаимодействуют и необратимо блокируют K^+/H^+ -АТФазу, участвующую в синтезе соляной кислоты в париетальных клетках. Чем выше значение pK_a , тем больше скорость внутриклеточной активации препаратов: наименьшее значение pK_a имеет пантопразол, наибольшее – рабепразол [6]. В результате ИПП различаются по скорости начала антисекреторного действия, уровню 24-часового внутрижелудочного pH и времени удержания $pH >4$ (табл. 2) [7]. По результатам метаанализа 57 исследований, в которых изучалось влияние разных ИПП на 24-часовой внутрижелудочный уровень pH, было установлено, что если действие омепразола принять за 1, то выраженность действия пантопразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола составляет 0,23; 0,90; 1,60 и 1,82 соответственно [8]. Кроме того, рабепразол, лансопразол и пантопразол имеют линейную фармакокинетику в отличие от омепразола и эзомепразола, у которых кинетика нелинейная и концентрация нарастает к 5-му дню применения. В результате необходимая выраженность антисекреторного действия омепразола и эзомепразола достигается не с 1-го дня применения [9]. Указанные различия между ИПП имеют важное клиническое значение при использовании в составе эрадикационной терапии пептических язв и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Таблица 2. Сравнение фармакодинамических эффектов ИПП

Показатель	Рабепразол	Омепразол/эзомепразол	Лансопразол	Пантопразол
pK_a	4,9	4,1	4,0	4,0
Максимум ингибирования протонного насоса in vitro, мин	8	20	20	>30
Время начала антисекреторного действия, ч	1,75	1,50	1,0	1,75
24-часовой внутрижелудочный уровень pH в 1-й день	3,4* (20)	1,9 (20)	2,9 (30)	2,2 (40)

Время удержания рН >4 в желудке в 1-й день, ч	8,0	2,9–3,0	7,4	4,9
---	-----	---------	-----	-----

Примечание. В скобках – разовая доза препарата (в мг).

Здесь и в табл. 6 и 7: * – различия с другими препаратами статистически значимы

Ингибиторы протонной помпы быстро метаболизируются в организме (их период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 1–2 ч), поэтому метаболизм оказывает решающее влияние на фармакокинетику ИПП. Определенные различия между ИПП наблюдаются в путях метаболизма, в частности, они касаются вклада разных изоферментов системы цитохрома P450 – CYP3A4 и CYP2C19. С помощью CYP3A4 ИПП превращаются в сульфоны. Но наибольшее значение в метаболизме препаратов имеет изофермент CYP2C19, под воздействием которого образуются неактивные метаболиты и который определяет основные фармакокинетические показатели – максимальную концентрацию (C_{max}), площадь под кривой (AUC), клиренс. В метаболизме ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол и пантопразол) оба фермента играют большую роль, тогда как для рабепразола и эзомепразола роль CYP2C19 менее значима (рис. 1) [2, 10].

Так, эзомепразол, хотя и является изомером омепразола, в меньшей степени зависит от CYP2C19 (примерно 1/3) и метаболизируется главным образом с помощью CYP3A4. Для рабепразола свойствен неэнзиматический путь метаболизма с образованием тиоэфира (сульфида) [11].

Ввиду выраженного антисекреторного действия ИПП основным побочным эффектом препаратов является гипергастринемия, развивающаяся в результате механизма обратной связи и активации G-клеток. Чрезмерная гипергастринемия при длительном применении ИПП способствует гиперплазии гастринпродуцирующих и энтерохромаффиноподобных клеток и атрофии желез желудка с развитием атрофического гастрита. В экспериментальных исследованиях результатом гипергастринемии было развитие карциномы эндокринных или неэндокринных клеток желудка, однако в клинических исследованиях подтверждение этому не получено [33]. Гиперплазия гастринпродуцирующих и энтерохромаффиноподобных клеток и атрофия желез желудка были описаны у промежуточных и медленных метаболизаторов [29]. Ожидается, что у медленных метаболизаторов в результате более высоких

значений AUC и антисекреторной активности ИПП уровень гастрина также будет возрастать почти вдвое (табл. 8) [13].

Таблица 8. Влияние ИПП на уровень гастрина при разных генотипах CYP2C19

Препарат	Доза, мг	Длительность терапии, дни	Отношение AUC (индуцированный ИПП/базальный)		
			быстрые метаболиты	Промежуточные метаболиты	медленные метаболиты
Омепразол	20	8	1,1–1,2	2,2–2,6	1,9–2,2
Лансопризол	30	5	1,6	2,6	3,1
Рабепразол	10	8	1,6	2,6	2,9

Кроме того, в небольшом исследовании у 20 здоровых добровольцев азиатской популяции определяли AUC, уровень внутрижелудочного pH и уровень гастрина после 8 дней применения рабепразола в дозе 20 мг/сут. Генотипы CYP2C19 были распределены равномерно: быстрые метаболиты – 7 человек, промежуточные – 6, медленные – 7. Соотношение величин AUC для рабепразола на 8-й день составило 1,0; 1,1 и 1,7 соответственно; уровень pH статистически не различался между генотипами, а соотношение величин AUC для гастрина составило 1,0; 1,5 и 1,6 соответственно, без статистических различий по генотипам [34].

Заключение

В настоящее время особый интерес вызывает влияние генетического полиморфизма на эффективность ИПП. Определение генотипа CYP2C19 помогает в выборе оптимального режима дозирования ИПП.

Так, для преодоления проблем, связанных с генетическим полиморфизмом CYP2C19, рекомендуется применение большей кратности или больших доз ИПП [29, 35]. При отсутствии эрадикации *H. pylori* оптимальным режимом дозирования ИПП у медленных метаболитов может быть однократный прием, у промежуточных метаболитов – двукратный прием, у быстрых метаболитов – 4-кратный прием. Терапия ИПП, основанная на результатах генетического тестирования, позволяет повысить эффективность эрадикации *H. pylori*. Вместе с тем рабепразол, имея фармакокинетические отличия от других

ИПП и меньшую зависимость от метаболизма с помощью CYP2C19, обладает клиническими преимуществами в условиях наличия резистентности к антибиотикам и генетического полиморфизма CYP2C19.

Так, применение рабепразола в случаях неуспеха эрадикации *H. pylori* позволяет повысить эффективность на 8–12% даже в отсутствие генетического тестирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Б.И. Кантемирова, В.И. Григанов, Д.Ш. Дубина, З.Г. Алиева // Полиморфизм гена *cyp2c19* у детей, проживающих в астраханском регионе. Медицинский вестник Башкортостана. Том 7 №4 2012. 29-32 С.
2. Исаков, В. А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса/В. А. Иса-ков//Клин. фармакол. тер. 2003. № 1. С. 32 - 37.
3. Очилов А.К., Г.С.Очилова. «Значение гена CYP2C19 в фармакотерапии при хронических гастритах» Проблемы биологии и медицины, 2019, № 4 (113) 250-252 с.
4. Очилов А.К., Мусаева Д.М. «Лечение хронического гастрита в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2C19» «Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке» г.Ташкент, 25.04.2019г.
5. Очилов А.К., Очилова Г.С. Клиническая значимость полиморфизмов гена CYP2C19 // Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета (7 февраля 2020 года) Том I. 2020. 376-379 С.
6. Arvanitidis, K. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population // K. Arvanitidis, G. Ragia, M. Iordanidou et al.//Fundam. Clin. Pharmacol. 2007. Vol. 21 №4. P. 419 - 426.
7. Мусаева Д. М., Кличова Ф. К., Очилова Г. С. Влияние ГАМК-миметиков на фармакодинамику этаминала натрия при экспериментальном токсическом гепатите //Научный журнал. – 2018. – №. 8 (31).
8. Мусаева Д. М., Самадов Б. Ш., Очилова Г. С. Гепатопротекторное влияние фенобарбитала при экспериментальном токсическом гепатите.341-344 с.
9. Sara Vélez Gómez, Isaura Torres, Rubén Darío Manrique, Mauricio Duque, Juan Esteban Gallo // Aplicación farmacogenómica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los fármacos clopidogrel y warfarina. Revista Colombiana de Cardiología. Volume 25. Issue 6. 2018. Pages 396-404.
10. Мусаева Д. М., Очилов А. К., Очилова Г. С. Коррекция фармакометаболизирующей функции печени антиоксидантами //Достижения науки и образования. – 2018. – №. 10 (32).
11. Очилов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена CYP2S19 для индивидуализации фармакотерапии. //Новый День в Медицине 1 (29) 2020.65-68 с.
12. Очилова Г.С., Мусаева Д.М. Влияние полиморфизма гена MDR-1 на эффективность лечения хронического гастрита. //Новый День в Медицине 1 (29) 2020.309-312 с.