

М.В. ЛЕОНОВА, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра клинической фармакологии, Москва

# ФАРМАКОГЕНЕТИКА

## ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) в настоящее время являются наиболее эффективным классом антисекреторных препаратов и широко применяются в лечении неязвенной диспепсии, рефлюкс-эзофагита и ГЭРБ, язвенной болезни и *H. pilory*-инфекции, а также НПВП-ассоциированных поражений желудка. Несмотря на общий механизм действия и фармакологические эффекты препаратов данного класса, в клинической практике наблюдается межиндивидуальная вариабельность влияния на продукцию кислоты, зависящая от фармакокинетических и фармакогенетических факторов. В результате наблюдается снижение клинической эффективности лечения кислотозависимых заболеваний и эрадикационной терапии против *H. pilory*.

### Ключевые слова:

ингибиторы протонной помпы  
эрадикационная терапия

Так, в последнее время отмечается рост частоты отсутствия эрадикации *H. pilory* на фоне применения комбинированной эрадикационной терапии до 30%, что связывают не только с ростом резистентности к антибактериальным препаратам, но и ролью генетического полиморфизма CYP2C19 в эффективности ИПП [1–3, 13].

Значение ИПП в эрадикационной терапии многообразно: 1) на фоне приема ИПП повышается устойчивость рН-лабильных антибактериальных препаратов в кислой среде желудка, 2) ИПП оказывают влияние на транспорт антибиотиков из плазмы крови в желудочный секрет, 3) ИПП обладают собственной антимикробной активностью против *H. pilory* (в частности, рабепразол и лансопразол) [1]. Для обеспечения этих задач в эрадикационной терапии ИПП должны удерживать уровень внутрижелудочного рН > 4 и < 6 в течение 24 ч и только 10% времени может рН < 4. Однако около 10–20% пациентов не отвечают на терапию ИПП, что снижает эффективность лечения.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ CYP2C19 И ФАРМАКОКИНЕТИКА/ФАРМАКОДИНАМИКА ИПП

Все ИПП являются кислотоактивируемыми пролекарствами, для активации которых важна скорость ионизации при кислом значении рН и скорость метаболизма в печени. Препараты различаются скоростью

диссоциации (рКа) в кислой среде внутри париетальных клеток слизистой оболочки желудка. В париетальных клетках рН = 1–3 в зависимости от степени активации и возраста клеток, где 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 рКа, тем большая скорость внутриклеточной активации препаратов: наименьшее значение рКа имеет пантопразол, наибольшее – рабепразол [4]. В результате ИПП различаются скоростью начала антисекреторного действия, уровнем 24-часового внутрижелудочного рН и временем удержания рН > 4 (табл. 1) [6]. По результатам метаанализа 57 исследований влияния разных ИПП на 24-часовой внутрижелудочный уровень рН было установлено, что если действие омепразола принять за 1, то выраженность действия пантопразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола составляет 0,23, 0,90, 1,60, 1,82 соответственно [5]. Кроме того, рабепразол, лансопразол и пантопразол имеют линейную фармакокинетику в отличие от

**Таблица 1. Сравнение фармакокинетических и фармакодинамических эффектов разных ИПП**

Показатели	Рабепразол	Омепразол/ эзомепразол	Лансопразол	Пантопразол
рКа	4,9	4,1	4,0	4,0
Максимум ингибирования протонного насоса in vitro	8 мин	20 мин	20 мин	>30 мин
Время начала антисекреторного действия	1,75 ч	1,5 ч	1 ч	1,75 ч
24-часовой внутрижелудочный уровень рН (разовая доза)	3,4 (20 мг)	1,9 (20 мг)	2,9 (30 мг)	2,2 (40 мг)
Время удержания рН > 4 в желудке в 1-й день	8 ч	2,9–3 ч	7,4 ч	4,9 ч

Примечание. Использованы ссылки 4, 6, 7.

омепразола и эзомепразола, кинетика которых 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 [7]. Данные различия между ИПП имеют важное клиническое значение при их использовании в эрадикационной терапии пептических язв и лечении ГЭРБ.

ИПП характеризуются быстрым метаболизмом, в т. ч. «пресистемным»; их T<sub>1/2</sub> составляет около 1–2 ч. Поэтому метаболизм оказывает решающее значение на фармакокинетику ИПП. Определенные различия между ИПП наблюдаются в метаболизме, в частности вкладом ферментов системы цитохрома P450 – CYP3A4 и CYP2C19. С помощью CYP3A4 ИПП превращаются в сульфоны. Кроме того, в метаболизме препаратов большое значение имеет фермент цитохрома P450 – CYP2C19, который определяет основные фармакокинетические показатели – C<sub>max</sub>, AUC, клиренс. В метаболизме первого поколения ИПП (омепразола, лансопразола и пантопразола) оба фермента играют большую роль, тогда как для рабепразола и эзомепразола роль CYP2C19 в метаболизме менее значима (рис. 1) [13, 18].

Генетический полиморфизм CYP2C19 влияет на скорость метаболизма ИПП и выраженность антисекреторной активности препаратов. В зависимости от наличия разных аллелей генов фермента CYP2C19 выделяют несколько фенотипов пациентов: экстенсивные, или быстрые, метаболизаторы (БМ, генотип \*1/\*1), имеющие

**Таблица 2. Частота встречаемости генотипов CYP2C9 в разных популяциях**

Генотипы CYP2C9	Азиатская популяция	Европейцы
Экстенсивные метаболизаторы (гомозиготы *1/*1)	30–40%	70%
Промежуточные метаболизаторы (гетерозиготы *1/*2, *1/*3)	45–55%	25–27%
Медленные метаболизаторы (гомозиготы *2/*2, *3/*3)	13–23%	3–5%

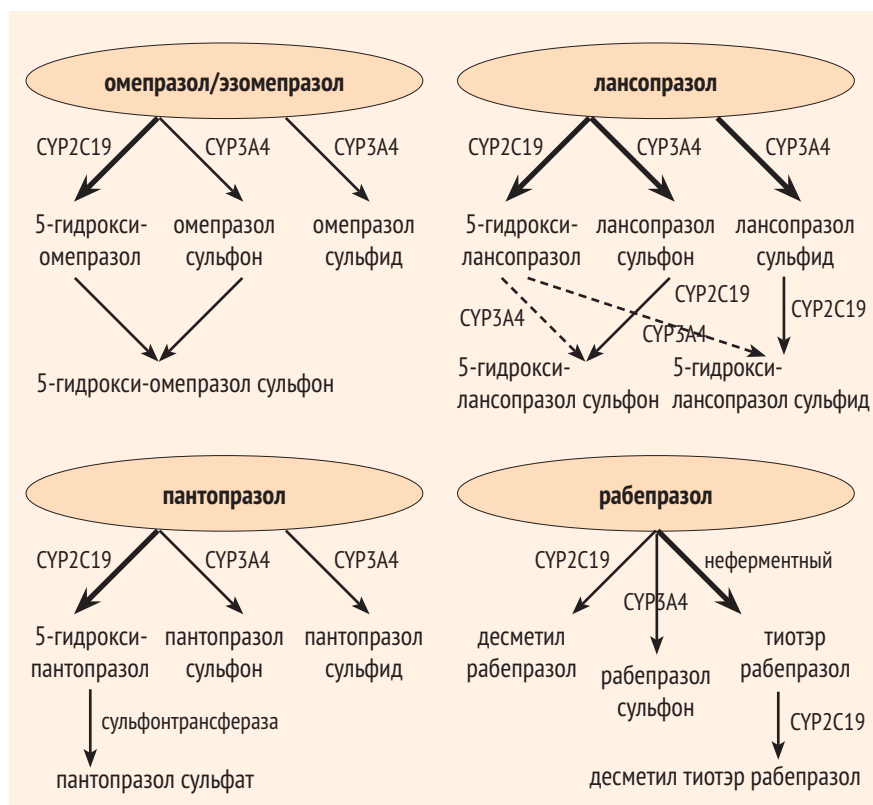
быструю скорость метаболизма ИПП; промежуточные метаболизаторы (ПМ, генотип содержит \*2 или \*3 аллель), имеющие замедленную скорость метаболизма, и медленные метаболизаторы (ММ, генотипы \*2/\*2 и \*3/\*3), скорость метаболизма ИПП значительно нарушена.

Генетический полиморфизм CYP2C19 имеет выраженные межиндивидуальные и межэтнические различия. Этнические различия в частоте встречаемости генетического полиморфизма хорошо известны; \*2 медленный аллель встречается у европейцев и азиатской популяции, тогда как \*3 медленный аллель – преимущественно у азиатской (табл. 2). Так, у европейцев частота ММ составляет 2–5%, у азиатской популяции – 13–23%, в Японии и Филиппинах 15 и 23% соответственно (табл. 2) [13, 19]. В разных популяциях населения Российской Федерации частота 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 было наибольшим среди татар [20].

Генетический полиморфизм CYP2C19 оказывает значимые изменения в параметрах фармакокинетики ИПП, особенно по показателям AUC (табл. 3) [11]. У медленных метаболизаторов AUC ИПП в 3–10 раз выше в сравнении с экстенсивными, у промежуточных метаболизаторов – в 2–3 раза выше [12]. Установлено, что у медленных метаболизаторов и экстенсивных метаболизаторов величина AUC наиболее значительно различается для препаратов 1-го поколения: омепразола, пантопразола, лансопразола – в 6,3, 6, 4,3 раза соответственно, тогда как для препарата 2-го поколения рабепразола – только в 1,9 раза, что объясняется меньшим вкладом CYP2C19 в его метаболизм [13].

Генетический полиморфизм CYP2C19 оказывает значимые изменения в параметрах фармакокинетики ИПП, особенно по показателям AUC (табл. 3) [11]. У медленных метаболизаторов AUC ИПП в 3–10 раз выше в сравнении с экстенсивными, у промежуточных метаболизаторов – в 2–3 раза выше [12]. Установлено, что у медленных метаболизаторов и экстенсивных метаболизаторов величина AUC наиболее значительно различается для препаратов 1-го поколения: омепразола, пантопразола, лансопразола – в 6,3, 6, 4,3 раза соответственно, тогда как для препарата 2-го поколения рабепразола – только в 1,9 раза, что объясняется меньшим вкладом CYP2C19 в его метаболизм [13].

**Рисунок 1. Метаболизм препаратов ИПП**



**Таблица 3. Показатели фармакокинетики ИПП при разных генотипах CYP2C19**

Препараты	Показатели	Экстенсивные метаболизаторы	Промежуточные метаболизаторы	Медленные метаболизаторы
Рабепразол	Сmax (мг/л)	449	492,6	388
	T½ (ч)	1,13	1,39	1,54
	AUC (мг/л×ч)	1 048	1 114	1 240
Омепразол	Сmax (мг/л)	251,1	623,1	1 070,2
	T½ (ч)	1,09	1,18*	2,41*
	AUC (мг/л×ч)	618,3	1 061,8*	4 587,1*
Лансопразол	Сmax (мг/л)	849,3	955,4	1 550,1
	T½ (ч)	2,01	2,47	3,77*
	AUC (мг/л×ч)	2 549,3	3 484,2*	9 379,7*

\*p < 0,05 в сравнении с экстенсивными метаболизаторами.

Выявленные фармакокинетические различия ИПП 1-го поколения, связанные с генетическим полиморфизмом CYP2C19, отражаются на их антисекреторной активности: у медленных метаболизаторов сохраняется высокая активность после 12 ч и более высокий 24-часовой уровень внутрижелудочного pH отмечается в ночное время (рис. 2, 3) [9].

Изучение фармакокинетики и фармакодинамики ИПП 2-го поколения – рабепразола в зависимости от генетического полиморфизма по CYP2C19 было проведено у 20 здоровых добровольцев азиатской популяции. Генотипы CYP2C19 были равномерно распределены: ЭМ – 7 человек, ПМ – 6 человек, ММ – 7 человек. После однократного приема стандартной дозы 20 мг рабепразола в течение 8 дней у медленных метаболизаторов отмечались достоверно более высокие величины AUC и Сmax, чем у экстенсивных метаболизаторов (табл. 4). Вместе с тем достоверных различий по среднему уровню внутрижелудочно-

го pH не отмечено, и этот показатель был выше 4 для всех генотипов [15].

Для оптимального достижения 24-часового внутрижелудочного pH оказывает влияние кратность приема ИПП. Так, в сравнительном исследовании влияния генетического полиморфизма CYP2C19 на уровень pH при 2-кратном приеме разных препаратов ИПП значимые различия наблюдались преимущественно для препаратов 1-го поколения и в меньшей степени для рабепразола (табл. 5) [14].

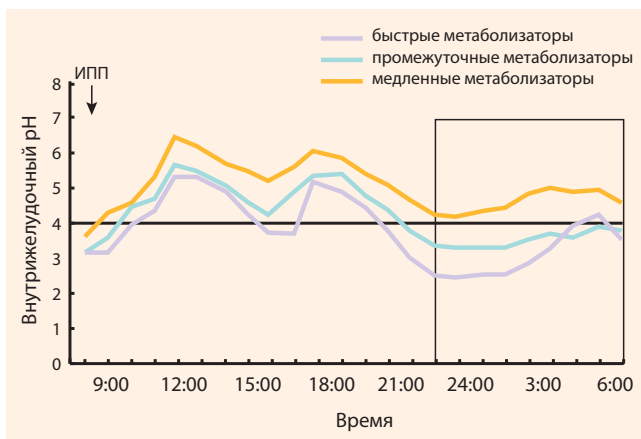
При 4-кратном приеме ИПП различия в уровне внутрижелудочного pH, связанные с генотипом по CYP2C19, уменьшаются для препаратов как 1-го, так и 2-го поколения ИПП. Изучение внутрижелудочного

pH на фоне разных режимов приема рабепразола показало, что средний уровень внутрижелудочного pH оказался выше 4 вне зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19 (рис. 4) [18]. Аналогичные данные получены и для эзомепразола.

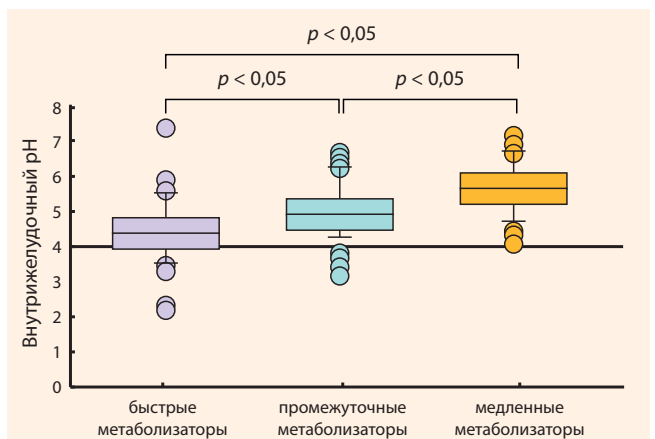
Кроме медленных аллелей CYP2C19, недавно был описан еще один вариантный аллель \*17, характеризующий ультрабыстрый метаболизм CYP2C19 [17]. Частота встречаемости \*17 аллеля достигает 25% среди европейцев и только 1–1,3% – среди азиатской популяции. Присутствие данного аллеля может уменьшать AUC ИПП на 35–40% и снижать их антисекреторную эффективность [16, 17].

Таким образом, генетический полиморфизм по метаболизирующему ферменту CYP2C19 оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП, что в результате изменяет клиническую эффективность применения ИПП при различных заболеваниях ЖКТ.

**Рисунок 2. Динамика уровня внутрижелудочного pH после приема стандартной дозы ИПП у пациентов с разными генотипами CYP2C19 [9]**



**Рисунок 3. Средние значения уровня внутрижелудочного pH после приема стандартной дозы ИПП у пациентов с разными генотипами CYP2C19 [9]**



**Таблица 4. Сравнение показателей фармакокинетики и фармакодинамики после приема рабепразола у здоровых добровольцев разных генотипов CYP2C19**

Показатели	День приема	Экстенсивные метаболизаторы	Промежуточные метаболизаторы	Медленные метаболизаторы
AUC (мг/л×ч)	1-й день	1,15	1,54	2,02*
	8-й день	1,45	1,65*	2,5*
Cmax (мг/л)	1-й день	0,15	0,21	0,63*
	8-й день	0,19	0,37*	0,61*
T <sub>1/2</sub> (ч)	1-й день	1,8	2,03	2,41
	8-й день	2,03	2,43	2,37
24-часовой внутрижелудочный рН	1-й день	4,1	4,4	5,2
	8-й день	4,4	4,2	5,1
рН > 4 (% за 24 ч)	1-й день	52,7	58,7	70,2
	8-й день	58,4	53,0	67,9

\*р < 0,05 в сравнении с экстенсивными метаболизаторами.

**Таблица 5. Средние значения 24-часового внутрижелудочного рН при 2-кратном приеме ИПП у пациентов с разными генотипами CYP2C19**

Препараты	Экстенсивные метаболизаторы	Промежуточные метаболизаторы	Медленные метаболизаторы
Омепразол 20 мг × 2 раза	5,0	5,7*	6,6*
Эзомепразол 20 мг × 2 раза	5,4	5,6*	6,2*
Лансопразол 30 мг × 2 раза	4,7	5,4*	6,4*
Рабепразол 10 мг × 2 раза	4,8	5,3	6,4*

\*р < 0,05 в сравнении медленных и экстенсивных метаболизаторов, промежуточных и медленных метаболизаторов.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ CYP2C19 И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИПП

Значение генетического полиморфизма CYP2C19 для эффективности эрадикационной терапии кислот-зависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pilory*, показывает, что у медленных метаболизаторов ИПП частота эрадикации повышается на 15-20%, или дополнительный эффект (NNT, number need to treat) наблюдается у 5 пациентов в сравнении с экстенсивными метаболизаторами [12].

Частота эрадикации *H. pilory* при использовании тройной комбинации ИПП + амоксициллин + кларитромицин у ЭМ, ПЭ, ММ составляет соответственно 72,7, 92,1 и 97,8% [22]. Причем в случаях неудачи эрадикации доля экстенсивных метаболизаторов достигает 58%, тогда как доля медленных метаболизаторов – только 2%. В ряде исследований по изучению эффективности двойной комбинации ИПП + амоксициллин было показано, что у ММ частота эрадикации достигает 100% [23, 24].

В нескольких метаанализах РКИ было показано, что имеют место достоверные различия в частоте достижения эрадикации *H. pilory* при разном генетическом полиморфизме CYP2C19. Так, относительный риск эрадикации почти в 3 раза выше у медленных метаболизаторов и в 2

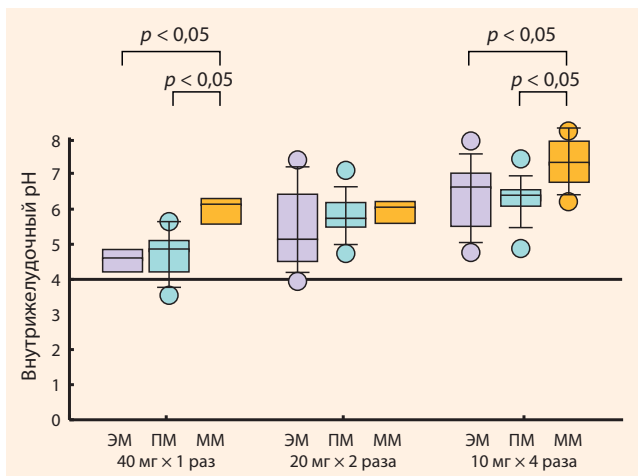
раза выше у промежуточных метаболизаторов в сравнении с экстенсивными (табл. 6) [25,26].

Причем ввиду фармакокинетических различий между ИПП наибольшие различия в частоте достижения эрадикации *H. pilory* между медленными и быстрыми (экстенсивными) метаболизаторами выявлены для препаратов 1-го поколения в отличие от препаратов 2-го поколения. Так, в упомянутых метаанализах при расчете относительного риска достижения эрадикации для разных препаратов ИПП было выявлено, что достоверные различия между медленными и быстрыми метаболизаторами наблюдаются для омепразола и лансопразола, но не для рабепразола (табл. 7) [25, 26].

Еще в одном метаанализе A.G. McNicholl et al., проведенном на большом числе РКИ (n = 5 998), было показано, что относительный риск достижения эрадикации у ММ на 76% выше, чем у ЭМ для препаратов 1-го поколения (р < 0,05), тогда как для препаратов 2-го поколения эти различия не имели статистической значимости (табл. 8). При сравнении частоты достижения эрадикации в подгруппе ММ достоверных различий между препаратами 1-го и

2-го поколения не было выявлено (ОР = 0,91), а в подгруппе ЭМ частота эрадикации была выше при лечении препаратами 2-го поколения (84,3 против 79%, ОР = 1,37, р = 0,03) [27].

**Рисунок 4. Средние значения уровня внутрижелудочного рН на фоне разных режимов приема рабепразола у пациентов с разными генотипами CYP2C19 [18]**



**Таблица 6. Частота достижения эрадикации *H. pilory* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C9 (метаанализы)**

Полиморфизм CYP2C9	16 КИ Padol S., 2006	12 КИ Zhao F., 2008
Медленные метаболизаторы vs быстрые метаболизаторы	ОР = 2,7 *	ОР = 2,79 *
Промежуточные метаболизаторы vs быстрые метаболизаторы	ОР = 1,9 *	ОР = 2,00 *
Медленные метаболизаторы vs промежуточные метаболизаторы	ОР = 1,36	ОР = 1,73 *

Примечание. ОР > 1 показывает преимущество медленных и промежуточных метаболизаторов; \* наличие статистической значимости различий.

**Таблица 7. Частота достижения эрадикации *H. pilory* для разных ИПП в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C9 (метаанализы)**

Схемы лечения	Частота эрадикации медленные мет. vs быстрые мет.	
	16 КИ Padol S., 2006	12 КИ Zhao F., 2008
Омепразол + АМО + Клар	ОР = 4,03 *	ОР = 4,28 *
Лансопризол + АМО + Клар	ОР = 1,8	ОР = 3,06 *
Рабепразол + АМО + Клар	ОР = 1,04	ОР = 1,35

Примечание. ОР > 1 показывает преимущество медленных и промежуточных метаболизаторов; \* наличие статистической значимости различий.

В случаях неудачи эрадикационной терапии использование персонализированного подхода к назначению разных режимов дозирования препаратов ИПП на основе генетического полиморфизма CYP2C9 позволяет существенно повысить эффективность лечения. Так, применение 3- и 4-кратного режима дозирования ИПП в схемах эрадикационной терапии обеспечивает высокую частоту эрадикации – 90–100% [9]. В крупном исследовании у 551 пациента в Японии сравнивали эффективность эрадикации без фермакогенетического тестирования и с учетом результатов генотипа: в первом случае применяли схемы тройной комбинации на основе лансопризола 30 мг 2 раза в сутки, во втором – для быстрых метаболизаторов или при неуспехе эрадикации применяли схему с рабепразолом 10 мг 2 раза в сутки [28]. Эффективность эрадикации тройной комбинации на основе лансопризола без учета генотипирования составила 80%, а с учетом результатов генотипирования – 88,7% ( $p = 0,078$ ), причем у быстрых метаболизаторов частота эрадикации достигла 100%, а после неуспеха – 96,3%. В другом исследовании у 300 пациентов эффективность эрадикации стандартной схемой на основе лансопризола составила 70%, а применение терапии на основе рабепразола 10 мг 4 раза в сутки при неуспехе лечения показало достоверно более высокий резуль-

тат – 96% ( $p < 0,001$ ) [29]. Причем анализ частоты эрадикации с учетом генотипа при использовании лансопризола: у ЭМ – 75,7%, у ПМ – 81,7%, у ММ – 87%, а при использовании рабепразола: у ЭМ – 94,3%, у ПМ – 98,3%, у ММ – 100%. Затраты на лечение стандартной терапией и генетически-обусловленного выбора терапии оказались сопоставимыми [29]. Оба исследования демонстрировали преимущества рабепразола по клинической эффективности в эрадикации *H. pilory* вне зависимости от генетического полиморфизма по CYP2C19.

В лечении ГЭРБ достижение антисекреторного эффекта является ключевым; лечебный эффект достигается при поддержании 24-часового уровня pH > 4; ночной кислотный прорыв (снижение pH менее 4 в течение 1 ч в ночное время) является одной из причин снижения эффективности ИПП в лечении ГЭРБ. Кроме того, около 20% пациентов резистентны к ИПП, что может быть связано с генетическим полиморфизмом CYP2C19. Причем частота эпизодов ночного кислотного прорыва выше у быстрых метаболизаторов в сравнении с медленными [30, 31].

В разных популяциях пациентов влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на купирование симптомов рефлюкс-эзофагита и частоту заживления эрозивных процессов пищевода при приеме ИПП неоднозначно. При однократном приеме ИПП частота заживления при ГЭРБ 1–2 ст. наименьшая у быстрых метаболизаторов и наибольшая – у медленных метаболизаторов; эти различия еще более выражены при ГЭРБ 3–4 ст. с эрозивным поражением слизистой пищевода [18]. На фоне применения лансопризола частота заживления при ГЭРБ была достоверно меньшей у быстрых метаболизаторов в сравнении с медленными (45,8 против 84,6%) [32]. Тогда как для рабепразола эффективность лечения ГЭРБ на различалась в зависимости от генотипов по CYP2C19 у пациентов [33].

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ CYP2C19 И БЕЗОПАСНОСТЬ ИПП

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 спо-

**Таблица 8. Сравнение относительного риска достижения эрадикации *H. pilory* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19 для БПП 1-го и 2-го поколения**

Полиморфизм CYP2C9	1-е поколение ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол)	2-е поколение ИПП (рабепразол, эзомепразол)
Медленные метаболизаторы vs быстрые метаболизаторы	ОР = 1,76 *	ОР = 1,19

Примечание. ОР > 1 показывает преимущество медленных и промежуточных метаболизаторов; \* наличие статистической значимости различий.

**Таблица 9. Влияние ИПП на уровень гастрина при разных генотипах CYP2C19**

Препараты	Дозы	Отношение AUC (индуцированный БПП/базальный)		
		Экстенсивные метаболизаторы	Промежуточные метаболизаторы	Медленные метаболизаторы
Омепразол	20 мг 8 дней	1,1–1,2	2,2–2,6	1,9–2,2
Лансопризол	30 мг 5 дней	1,6	2,6	3,1
Рабепразол	10 мг 8 дней	1,6	2,6	2,9

Примечание. Использована ссылка 12.

**Таблица 10. Сравнение показателей AUC, внутрижелудочной pH и уровня гастрина после приема рабепразола у здоровых добровольцев разных генотипов CYP2C19**

Показатели	День приема	Экстенсивные метаболизаторы	Промежуточные метаболизаторы	Медленные метаболизаторы
AUC (мкг/л*ч)	1-й день	1 150,24	1 539,42	2 015,38*
	8-й день	1 445,28	1 640,91	2 495,21*
Внутрижелудочный 24-часовой pH	1-й день	3,82	4,36	6,09
	8-й день	4,52	4,37	5,67
AUC гастрина (мкг/л*ч)	1-й день	812,03	964,08	1 181,06
	8-й день	1 169,98	1 771,38	1 897,45

\*p < 0,05 в сравнении с экстенсивными метаболизаторами.

способствует гиперплазии гастринпродуцирующих и энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток и атрофии желез желудка с развитием атрофического гастрита; в экспериментальных исследованиях результатом гипергастринемии было развитие карциномы эндокринных или неэндокринных клеток желудка, однако подтверждения не получены в клинических исследованиях [34]. Гиперплазия гастринпродуцирующих и энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток и атрофия желез желудка были описаны у промежуточных и медленных метаболизаторов [30].

Ожидаемо, что у медленных метаболизаторов в результате более высоких значений AUC и антисекреторной активности ИПП уровень гастрина также будет возрастать почти вдвое (табл. 9) [12].

Кроме того, в небольшом исследовании у 20 здоровых добровольцев азиатской популяции проводилось изучение AUC, уровня внутрижелудочного pH и уровня гастрина после 8 дней применения рабепразола в дозе 20 мг/сут. Генотипы CYP2C19 были равномерно распределены: ЭМ – 7 человек, ПМ – 6 человек, ММ – 7 человек. Соотношение величин AUC на 8-й день составило 1,0, 1,3 и 1,8 соответственно по генотипам; уровень pH статистически не различался, а уровень гаст-

рина – 1,0; 1,5; 1,6 соответственно без статистических различий (табл. 10) [35].

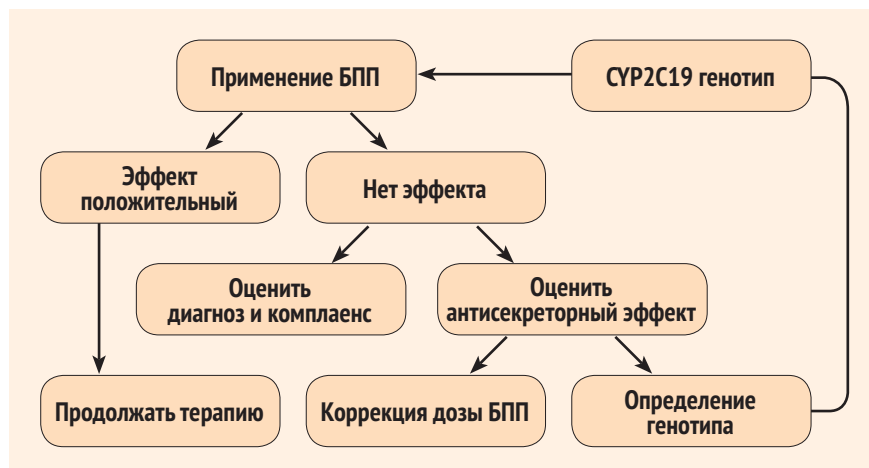
### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА (ГЕНА MDR1) И ФАРМАКОКИНЕТИКА/ФАРМАКОДИНАМИКА ИПП

ИПП являются субстратами для Р-гликопротеина – транспортера, осуществляющего АТФ-зависимый транспорт через мембраны клеток при всасывании. Р-гликопротеин кодируется геном MDR1, который подвержен генетическому полиморфизму. Атипичный Т-аллель гена MDR1 замедляет активность Р-гликопротеина, нарушая всасывание ИПП, в результате снижается клиническая эффективность эрадикационной терапии. Частота встречаемости Т/Т генотипа у больных с язвенной болезнью составляет около 30% [36]. В исследовании с лансопризолом частота отсутствия эрадикации *H. pylori* возросла с 18% при С/С генотипе до 33% – при Т/Т генотипе [36]. Относительный риск отсутствия

эрадикации при С/Т генотипе составляет 1,117, а при Т/Т генотипе – 3,742 в сравнении с С/С генотипом (p = 0,004). Кроме того, анализ взаимоотношений полиморфизма CYP2C19 и MDR1 показал, что у быстрых метаболизаторов по CYP2C19 ассоциация с Т/Т генотипом может быть значимой причиной снижения эффективности эрадикации *H. pylori*; тогда как у медленных метаболизаторов по CYP2C19 ассоциация с Т/Т генотипом обеспечивала достаточно высокую частоту эрадикации [36].

Дальнейшие исследования требуются для оценки роли полиморфизма MDR1 в эффективности применения ИПП.

**Рисунок 5. Алгоритм применения ИПП [37]**



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отводится важное место роли генетического полиморфизма для эффективности препаратов ИПП. Определение генотипа по CYP2C19 помогает в выборе оптимального режима дозирования ИПП, в частности в случаях неуспеха терапии первой линии (рис. 5) [37]. Так, для преодоления проблем, связанных с генетическим полиморфизмом CYP2C19, рекомендуется применение большей кратности или больших доз препаратов ИПП [30, 37]. У пациентов, не достигших эрадикации *H. pylori*, оптимальным режимом дозирования ИПП у медленных метаболизаторов может быть однократный прием, у промежуточных метаболизаторов – 2-кратный

прием, у быстрых метаболизаторов – кратность может составлять даже 4 приема [18]. Терапия с помощью ИПП, основанная на результатах генетического тестирования, позволяет повысить эффективность в достижении эрадикации *H. pylori* и является cost-effective и даже cost-saving для азиатской популяции [38]. Вместе с тем рабепразол, имея фармакокинетические отличия от других ИПП и меньшую зависимость от метаболизма с помощью CYP2C19, обладает клиническими преимуществами в условиях проблем с резистентностью к антибиотикам и генетическим полиморфизмом CYP2C19. Так, применение рабепразола в случаях неуспеха в эрадикации позволяет повысить эффективность на 8–12% даже при отсутствии генетического тестирования [1].



## ЛИТЕРАТУРА

- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*, 2012. 61: 646–64.
- Kuo CH, Kuo FC, Hu HM et al. The optimal first-line therapy of Helicobacter pylori infection in year 2012. *Gastroenterol Res Pract*, 2012. Article ID 168361, 8 pages. doi:10.1155/2012/168361
- Graham DY, Shiotani A. New Concepts of Resistance in the Treatment of Helicobacter pylori Infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008. 5(6): 321–31.
- Kusano M, Kuribayashi S, Kawamura O et al. A Review of the management of gastric acid-related diseases: focus on rabeprazole. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, 2011. 3: 31–43.
- Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U et al. Relative potency of proton-pump inhibitors - comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009. 65: 19–31.
- Kromer W, Kruger U, Huber R et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*, 1998. 56: 57–70.
- Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 17(12): 1507–14.
- Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996. 8 (Suppl. 1): S21–S25.
- Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol*, 2014. 20: 6400–11.
- Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*, 2003. 63(24): 2739–54.
- Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors – focus on rabeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004. 20(Suppl. 6): 11–9.
- Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2004. 95: 2–8.
- Kuo CH, Lu CY, Shih HY. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(43): 16029–36.
- Sahara S, Sugimoto M, Uotani T et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolizers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013. 38: 1129–37.
- Hu YM, Xu JM, Mei Q et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotype in healthy Chinese subjects. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2005. 26 (3): 384–8.
- Sim SC, Risinger C, Dahl M-L et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*, 2006. 79: 103–13.
- Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19\*17. *Br J Clin Pharmacol*, 2010. 69 (3):222–30.
- Sugimoto M, Shirai N, Nishino M et al. Rabeprazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. 36: 627–34.
- Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics*, 1997. 7: 59–64.
- Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Этнические особенности в Российской Федерации полиморфизма гена cyp2c19, ассоциированного с нарушением ответа на клопидогрел. *Молекулярная медицина*, 2014. 1: 13–21.
- Furuta T, Shirai N, Takashima M et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for Helicobacter pylori infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001. 69: 158–68.
- Furuta T, Ohashi K, Kamata T et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer. *Ann. Intern. Med*, 1998. 129: 1027–30.
- Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res*, 2008. 127: 521–30.
- Padol S, Yuan Y, Thabane M et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006. 101: 1467–75.
- Zhao F, Wang J, Yang Y et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*, 2008. 13(6): 532–41.
- McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012. 36: 414–425.
- Tamura T, Kurata M, Inoue ES et al. Improvements in Helicobacter pylori eradication rates through clinical CYP2C19 genotyping. *Nagoya J. Med. Sci.*, 2011. 73: 25–31.
- Furuta T, Shirai N, Kodaira M et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of H. pylori. *Clin Pharmacol Ther*, 2007. 81: 521–8.
- Furuta T, Shirai N, Sugimoto M et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2005. 20(5): 153–67.
- Sugimoto M, Furuta T, Shirai N et al. Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005; 77(4): 302–11.
- Kawamura M, Ohara S, Koike T et al. The effects of lansoprazole on erosive reflux oesophagitis are influenced by CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2003. 17(7): 965–73.
- Lee YC, Lin JT, Wang HP et al. Influence of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and dosage of rabeprazole on accuracy of proton-pump inhibitor testing in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007. 22(8): 1286–92.
- Thomson AB, Sauve MD, Kasam N, Kamitakahara H. Safety of long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*, 2010. 16(19): 2323–30.
- Hu YM, Mei Q, Xu XH et al. Pharmacodynamic and kinetic effect of rabeprazole on serum gastrin level in relation to CYP2C19 polymorphism in Chinese. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(29): 4750–3.
- Furuta T, Sugimoto M, Shirai N. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of Helicobacter pylori infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of H. pylori. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007. 26: 693–703.
- Hagyási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the Pharmacogenomics of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacogenomics*, 2011. 12(6): 873–88.
- Lehmann DF, Medicis JJ, Franklin PD. Polymorphisms and the pocketbook: the cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 genotyping in the eradication of Helicobacter pylori infection associated with duodenal ulcer. *J Clin Pharmacol*, 2003. 43(12): 1316–23.