

# ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ С УЧЕТОМ ИХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ В РЕАЛЬНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

(Опубликовано: Рациональная фармакотерапия. Золотая осень. : Материалы XIV международного научного конгресса. 17–19 октября 2019 г. СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2019. – С. 19-23.)

Цель работы. В связи с значительной распространенностью среди населения кислотозависимых заболеваний, в реальной врачебной практике актуальным является оптимизация использования антисекреторных лекарственных средств (ЛС). Среди них наиболее активными по фармакодинамическому эффекту являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В современной клинической медицине все более внедряются принципы персонализирующей терапии, основанной на фармакогенетических особенностях действия ЛС при различных нозологических формах заболеваний. В представленной работе проанализированы рациональные подходы к оптимизации использования указанной группы ЛС в реальной клинической практике врача с учетом современных клиничко-фармакологических представлений и данных по фармакогенетике ИПП (речь идет о «фармакогенетических препаратах» по современным представлениям) с акцентом на персонализирующую терапию.

Методы исследования. Проанализированы доступные литературные источники, включая базу данных PubMed, а также использован собственный врачебный опыт.

Результаты и обсуждение. Несмотря на значительные достижения современной медицины и фармации, внедрение огромного количества новых ЛС, повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии остаются актуальными вопросами сегодняшнего дня. Как указывает профессор Сычев Д.А., на помощь в решении данного вопроса может прийти новая наука – молекулярная медицина [1]. Цитируемый автор, ведущий специалист по данной проблеме, констатирует тот факт, что в настоящее время активно разрабатываются технологии, позволяющие индивидуализировать выбор лекарств и режимов их дозирования, прогноз их эффективности и безопасности, до начала их применения. Этот подход получил название «персонализированной медицины» [1].

ИПП в настоящее время являются наиболее эффективным классом антисекреторных препаратов и широко применяются в лечении гастродуоденальной патологии [2]. Все ИПП являются пролекарствами, для активации которых важна скорость ионизации при кислотном значении pH и скорость метаболизма в печени. Несмотря на общий механизм действия и фармакологические эффекты ЛС этого класса, в клинической практике наблюдается межиндивидуальная вариабельность влияния на продукцию кислоты. Большинство фармакогенетических исследований, проведенных к настоящему времени, продемонстрировали влияние генотипа на эффективность ИПП. Большой вклад в метаболизм ИПП вносит цитохромная система печени (P450), представленная большим количеством изоферментов. Определенные различия между ИПП наблюдаются в путях метаболизма, в частности, они касаются вклада разных изоферментов системы цитохрома P450 – CYP3A4 и CYP2C19. Наибольшее значение в метаболизме ИПП имеет изофермент CYP2C19, под воздействием которого образуются неактивные метаболиты и который определяет основные фармакокинетические показатели – максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ), площадь под кривой (AUC), клиренс [3,4].

В зависимости от наличия разных аллелей генов изофермента CYP2C19 выделяют несколько фенотипов пациентов в соответствии с их способностью метаболизировать ИПП: экстенсивные метаболизаторы (EM) – носители диких аллелей (генотип CYP2C19\*1/\*1), промежуточные метаболизаторы (IM) – имеют мутации CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3, слабые метаболизаторы (PM) (CYP2C19\*2/\*2, CYP2C19\*3/\*3, CYP2C19\*2/\*3) и ультрабыстрые метаболизаторы (UM) – генотип CYP2C19\*1/\*17 и CYP2C19\*17/\*17 [5,6]. Сычев Д.А. с

соавт. [7] изучили частоту генетических полиморфизмов CYP2C19 у 971 российского пациента с пептической язвой, получавших как ЛС первой линии ИПП. Это исследование является первым в России, в котором определена частота аллеля CYP2C19\*17, связанная с сверхбыстрым фенотипом пациентов, для которых характерна низкая эффективность ИПП по подавлению образования соляной кислоты. Ультрабыстрыми метаболиторами (УМ) оказались 386 пациентов (39,76% от общего числа), экстенсивными метаболиторами (ЕМ) были 317 человек (32,65%). Таким образом, из 971 пациента с пептической язвой у 703 человек (72,4% от общей выборки) в связи с более активной метаболизацией ИПП можно прогнозировать недостаточную эффективность ЛС данной группы особенно омепразола и эзомепразола (в меньшей степени – пантопразола и лансопразола) в стандартных рекомендуемых дозах.

Установлено, что у медленных и быстрых метаболиторов величина AUC наиболее значительно различается для препаратов первого поколения – омепразола, пантопразола, лансопразола (в 6,3; 6,0 и 4,3 раза соответственно), тогда как для препарата второго поколения рабепразола – только в 1,9 раза, что объясняется меньшим вкладом CYP2C19 в его метаболизм [3].

Выводы. Исследования показывают, что значительная часть людей имеет нарушенную способность метаболизировать ИПП через CYP2C19 [8]. В клинических руководствах, установленных Голландской рабочей группой по фармакогенетике (DPWG), содержатся рекомендации по дозировке для четырех из шести ИПП: омепразола, эзомепразола, пантопразола и лансопразола. Эксперты рекомендуют высокие изменения дозы для ИПП, метаболизм которых больше зависит от CYP2C19. В случае фенотипов УМ / РМ рекомендуется увеличение дозы на 400%, 200% и 100–200% для пантопразола, лансопразола и омепразола соответственно. Для эзомепразола, метаболизм которого меньше зависит от CYP2C19, рекомендуется увеличение дозы на 50–100% для людей с фенотипом УМ / РМ [9]. С позиций клинической фармакологии важно подчеркнуть, что рабепразол, имея фармакокинетические отличия от других ИПП и меньшую зависимость от метаболизма с помощью CYP2C19, обладает клиническими преимуществами. Для рабепразола свойственен неэнзиматический путь метаболизма с образованием тиоэфира. Преодоление проблем, связанных с определением генетического полиморфизма CYP2C19 у конкретных пациентов в реальной врачебной практике, пока представляет большие затруднения. С учетом установленных фармакогенетических характеристик, клинико-фармакологически предпочтительно эмпирически использовать из ЛС группы ингибиторов протонной помпы рабепразол.

#### Библиографический список

1. Сычев Д. Лечить не болезнь, а больного, или фармакогенетика в действии. 2014, 28 ноября; [www.zdrav.net/analysis/lechit](http://www.zdrav.net/analysis/lechit)
2. Василевский И.В. Клинико-фармакологические подходы к лечению заболеваний системы пищеварения у детей и подростков. В кн.: Видаль Специалист Беларусь. Справочник «Педиатрия».-Москва: Видаль Рус, 2015.- С. 313 – 364.
3. Леонова М.В. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы. Медицинский совет, 2015.- №17.- С.96-101.
4. Nagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*, 2011; 12(6): P.873-888.
5. Furuta T., Shirai N., Sugimoto M. et al. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*, 2004; 5(2):P.181-202.
6. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res.*, 2008;127(6):P.521–530.
7. Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M. et al. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med.*, 2015; 8: P.111–114.

8. El Rouby N., Lima J.J., Johnson J.A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetic to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 2018; 14(4):P.447-460.
9. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.*, 2011; 89: P.662–673.