

ОПТИМИЗАЦИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ С УЧЕТОМ ИХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ В РЕАЛЬНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

(Опубликовано: Материалы 26 Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», Москва, 26-28 марта 2019. М.: ИД «Медпрактика-М», 2019.- С.128-130).

Введение. В связи с значительной распространенностью как среди взрослого, так и детского 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 с учетом фенотипов конкретной патологии.

Цель. С клинико-фармакологических позиций, с учетом современных данных по фармакогенетике ИПП, охарактеризовать возможные подходы к оптимизации использования указанной группы ЛС в реальной клинической практике детского врача-гастроэнтеролога.

Методы. Проанализированы доступные литературные источники, включая базу данных Pubmed (Medlain), а также использован собственный опыт врача-педиатра.

Результаты и обсуждение. ИПП в настоящее время являются наиболее эффективным классом антисекреторных препаратов и широко применяются в лечении неязвенной диспепсии, ГЭРБ, язвенной болезни, инфекции *H.pylori*, а также поражений желудка, ассоциированных с применением нестероидных противовоспалительных средств. Все ИПП являются пролекарствами, для активации которых важна скорость ионизации при кислотном значении pH и скорость метаболизма в печени. ЛС различаются по скорости диссоциации (pK_a) 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. Несмотря на общий механизм действия и фармакологические эффекты ЛС этого класса, в клинической практике наблюдается межиндивидуальная

вариабельность влияния на продукцию кислоты, зависящая от фармакокинетических и фармакогенетических факторов.

Большой вклад в метаболизм ЛС 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. С помощью CYP3A4 ИПП превращаются в сульфоны. 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. В зависимости от наличия разных аллелей генов изофермента CYP2C19 выделяют несколько фенотипов пациентов: быстрые метаболизаторы – 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.

Установлено, что у медленных и быстрых метаболизаторов величина AUC наиболее значимо 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.

Выводы. Определение генотипа CYP2C19 помогает в выборе оптимального режима дозирования ИПП. Вместе с тем рабепразол, имея фармакокинетические отличия от других ИПП и меньшую зависимость от метаболизма с помощью CYP2C19, обладает клиническими преимуществами. Так, применение рабепразола в случаях неудовлетворительного результата эрадикации *H. pylori* позволяет повысить эффективность даже в отсутствие генетического тестирования, т.к. для рабепразола свойствен неэнзиматический путь метаболизма с образованием тиоэфира (сульфида). Для преодоления проблем, связанных с генетическим полиморфизмом CYP2C19, что представляет большие экономические затруднения, рекомендуется применение либо большей кратности, либо увеличения доз ИПП. С позиции вышеуказанных фармакогенетических характеристик, клинико-фармакологически предпочтительно использовать из ЛС группы ингибиторов протонной помпы рабепразол.

Литература

1. 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.
2. Леонова М.В. Генетический полиморфизм CYP2C19 – предиктор клинической эффективности ингибиторов протонной помпы / Лечебное дело, 2015.- № 4.- С. 34-39.
3. Лопина О.Д., Сереброва С.Ю. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия.- Пособие для врачей.- Москва, 2016.- 32 с.
4. Franciosi J.P., Mougey E.B., Williams A. et al. Association Between *CYP2C19**17 Alleles and pH Probe Testing Outcomes in Children With Symptomatic Gastroesophageal Reflux / The Journal of Clinical Pharmacology 2018. – V.58.- № 1.- P. 89 –96.
5. Kuo C.H., Lu C.Y., Shih H.Y. et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication / World J Gastroenterol. 2014.- V. 20.- № 43.- P. 16029–16036.
6. Kusano M., Kuribayashi S., Osamu Kawamura O. et al. A Review of the Management of Gastric Acid-Related Diseases: Focus on Rabeprazole / Clinical Medicine Insights: Gastroenterology 2011.- V.3.- P. 31–43.