

УДК: 616.33/34:616-091:616-079

Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и клиническое значение его определения

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

Gene polymorphism of cytochrome CYP2C19 and significance of its determination

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotjagova

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: ИПП, полиморфизм, ген P450 CYP2C19, эрадикация, ГЭРБ

Цитохром относится к семейству железосодержащих цитохромов P450 (цитохром P450-зависимая монооксигеназа, англ. Cytochrome P450, CYP). Цитохром P450, связанный с монооксидом углерода, имеет максимум поглощения света при длине волны 450 нм, что определило его название, а буква P в названии цитохрома P450 происходит от слова «пигмент». Существует около 250 различных видов цитохрома P450, которые участвуют в окислении многочисленных соединений, как эндогенных, так и экзогенных, а также ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, а также в нейтрализации ксенобиотиков (лекарств, ядов, наркотиков). У человека выявлено 57 генов и более 59 псевдогенов системы цитохрома P450. Они подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства (5, 23,27).

Один из видов цитохрома человека P450 – цитохром 2C19 (в дальнейшем CYP2C19) играет важную роль в метаболизме некоторых препаратов, в том числе ингибиторов протонной помпы (например, омепразола, лансопризола и пантопризола), антидепрессантов, диазепамы, кариспродола, нелфинавира, клопидогреля, вориконазола, талидомида, клоназепамы, циклофосамида (5).

Первые сообщения о S-мефенитин гидроксилазе,

которая впоследствии была выделена как CYP2C19 (Wrighton и соавт., 1993), появились в 1979 году (Kupfer и соавт., 1979). Молекулярная основа этого полиморфизма была выявлена после клонирования генов de Marais в 1994. В настоящее время зарегистрированы 21 аллели связанные с полной потерей активности ферментов (например, от CYP2C19 * 2 до 8, со снижением активности (например, CYP2C19 * 9, CYP2C19 * 11, CYP2C19 * 13) или повышением активности (CYP2C19*17) (15).

На активность цитохромов P-450 оказывает влияние множество факторов — курение, алкоголь, возраст, генетика, питание, болезни. Эти факторы отвечают за формирование индивидуальных особенностей работы ферментов P-450 и определяют эффекты лекарственного взаимодействия у конкретного пациента (20).

На основании способности к метаболизму препаратов все люди могут быть классифицированы как лица с медленным метаболизмом (PM), с промежуточным метаболизмом (IM), с быстрым метаболизмом (EM) и со сверхбыстрым метаболизмом (UMS) CYP2C19. Наиболее распространенными аллелями с потерей функции для большинства мед-

¹UA-96006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail crimtj@mail.ua

Частота встречаемости генотипов CYP2C19 в популяции

| Генотип CYP2C19 | Распространенность (Ткач С. М. и др., 2006) | Российская популяция (Никонов Е.Л.) | | Тип метаболизма | Период полувыведения ИПП, T _{1/2} , час (Лапина Т.Л.) | Кислото-ингибирующий эффект ИПП |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------|-----------------|--|---------------------------------|
| | | европеоидная раса | монголоидная раса | | | |
| Без мутаций (гомозиготы) | 90% европеоидной популяции | 50,6% | 34,0% | Быстрый | 1 | Низкий |
| Мутация в 1-й аллели (гетерозиготы) | 10% европеоидной популяции | 40,5% | 47,6% | Промежуточный | - | Средний |
| Мутация в обеих аллелях | 20-30% азиатской популяции | 3,3% | 18,4% | Медленный | 2-10 | Высокий |

ленных метаболизаторов (PM) являются CYP2C19 * 2 и CYP2C19 * 3. Частота встречаемости аллелей с медленным метаболизмом CYP2C19 * 2 от 23 до 39% у азиатов, от 11 до 16% белокожих и от 13 до 25%, у чернокожих субъектов. Частота CYP2C19 * 3 аллелей составляет от 5 до 12% у азиатов и 2% у белокожих и чернокожих субъектов. Таким образом, были замечены значительные различия в межэтническом распределении медленных метаболизаторов (PM): например, от 2 до 5% у белокожих, от 4 до 7,5% у чернокожих, от 13 до 20% в Восточной Азии, а также от 38 до 79% на тихоокеанских островах. Частота аллелей CYP2C19 * 17 (связанная с усилением функции) колеблется от 18 до 32,9% у белокожих, 4% у Эфиопии и 1,3% в Японии (4, 15).

Межлекарственное взаимодействие

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарств, что связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. При комбинированной терапии возможно взаимодействие лекарств. Более одного лекарства принимает примерно 56% пациентов в возрасте до 65 лет и 73% пациентов старше 65 лет. Прием двух препаратов приводит к их взаимодействию у 6% пациентов. Назначение 5 (или 10) лекарственных средств повышает частоту взаимодействий до 50, а некоторых случаях и до 100% (21, 23, 26).

Наиболее часто использующиеся лекарственные вещества, активно метаболизирующиеся через систему CYP2C19

- 1) трициклические антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин);
- 2) антидепрессанты — селективный ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам,

- антидепрессант — ингибитор MAO моклобемид;
- 3) антиконвульсионные и антиэпилептические средства (диазепам, примидон, фенитоин, фенобарбитал, нордазепам),
- 4) ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопризол, лансопризол, рабепразол и эзомепразол);
- 5) противомаларийное средство прогунил;
- 6) НПВП: диклофенак и индометацин;
- 7) варфарин, клопидогрел,
- 8) пропранолол,
- 9) циклофосфамид, нелфинавир,
- 10) прогестерон, тенипозид,
- 11) вориконазол и другие

Сильные ингибиторы CYP2C19

- 1) моклобемид (антидепрессант — ингибиторам MAO обратимого действия)
- 2) флувоксамин (антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина.)
- 3) хлорамфеникол (левомицетин)

Неспецифические ингибиторы CYP2C19

- 1) ИПП (омепразол и лансопризол);
- 2) H₂-блокатор циметидин,
- 3) НПВП: индометацин,
- 4) Флуоксетин (антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина);
- 5) Производные коназолов: кетоконазол

Индукторы CYP2C19

- 1) Рифампицин (полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, из группы рифамицина, используется для лечения туберкулеза)
- 2) Артемизинин (противомаларийное средство)
- 3) Карбамазепин (противоэпилептическое средство)
- 4) преднизолон
- 5) зверобой

Так как метаболизм ингибиторов протонной

помпы (ИПП) совершается в печени с участием цитохромом P450 CYP2C19, то эти препараты могут влиять на печеночный метаболизм других лекарственных средств. В клинической практике лекарственное взаимодействие с участием ИПП редко имеет существенное значение. Тем не менее, например, рекомендуется тщательно наблюдать за пациентами, одновременно принимающими омепразол и фенитоин, варфарин, клопидогрель. (20, 22).

В современной клинической практике наиболее значимой на сегодняшний день остается проблема взаимодействия ИПП и клопидогреля (1,2,10).

Это обусловлено в первую очередь тем, что клопидогрель в сочетании с аспирином считается современной медикаментозной терапией при остром коронарном синдроме, снижая риск возникновения новых ишемических событий. Для предотвращения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется одновременное применение ингибиторов протонного насоса. Поэтому прием ИПП, метаболизируемых тем же цитохромом, что и клопидогрель, может снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогреля (1,21).

Клопидогрель является производным тиенопиридина, подавляя АДФ-индуцированную активацию тромбоцитов путем блокирования P2Y₁₂ рецепторов на поверхности тромбоцитов. Это пролекарство которое должно быть метаболизировано во внутрипеченочном двухступенчатом окислительном процессе. Цитохром P450 CYP2C19 имеет важное значение в метаболизме и активации клопидогреля. Недавние исследования генетического полиморфизма аллелей гена CYP2C19 обнаружили снижение ингибирования тромбоцитов и увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов, получавших клопидогрель, носителей даже одной аллели гена CYP2C19 со сниженной функцией (1, 10).

Как говорилось выше, каждый из ИПП в основном метаболизируется внутрипеченочной системой цитохрома P450 особенно CYP2C19 и частично CYP3A4, конкурентно их ингибируя.

Поскольку большинство ИПП подавляет активность этой субъединицы цитохрома P450, это может уменьшать лечебный и профилактический эффект клопидогреля при одновременном их применении и сопровождаться повышением реактивности тромбоцитов и склонности к артериальным тромбозам (1, 10).

Отсутствие взаимодействия пантопразола при одновременном применении с клопидогрелем было продемонстрировано в популяционном исследовании по типу «случай–контроль», включавшем 13636 больных, которым после перенесенного инфаркта миокарда был рекомендован прием этого антиагреганта клопидогреля. В исследовании изучались частота возникновения повторного инфаркта в пределах 90 дней после выписки из стационара и его связь с приемом ИПП. Статистический анализ показал, что одновременный (в пределах 30 предшествующих дней) прием ИПП был ассоциирован

с повышенным риском повторного инфаркта миокарда (отношение шансов 1,27, 95% ДИ 1,03–1,57). Не было обнаружено связи с приемом ИПП более чем за 30 дней до повторного коронарного события. При стратифицированном анализе показано, что прием пантопразола не подавлял профилактическое действие клопидогреля и не повышал риск повторного инфаркта миокарда (отношение шансов 1,02, 95% ДИ 0,70–1,47) (8).

Для более углубленного изучения взаимодействия клопидогреля, омепразола и пантопразола было проведено 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования с перекрестным дизайном; в них участвовали 282 здоровых добровольца. Клопидогрель назначали в нагрузочной дозе 300 мг, затем в поддерживающей дозе 75 мг в сутки, омепразол 80 мг одновременно (исследование 1); затем с интервалом в 12 ч (исследование 2). Изучались также эффект повышения дозы клопидогреля до 600 мг (нагрузочная) и 150 мг (поддерживающая) (исследование 3) и взаимодействие с пантопразолом (в дозе 80 мг) (исследование 4). Полученные данные указывают на менее эффективные антиагрегантные свойства тромбоцитов у пациентов, получавших одновременно с клопидогрелем омепразол, не зависящие от времени приема омепразола. Пантопразол не оказывал влияния на фармадинамику и эффект клопидогреля (2).

Ген CYP2C19 отличается полиморфностью, что оказывает влияние на терапевтический эффект ИПП. CYP2C19 участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов, поэтому большое практическое значение придать влиянию ИПП именно на эту субъединицу цитохрома P450. Пантопразол обладает наименьшим потенциалом взаимодействия с лекарствами, детоксикация которых протекает с участием CYP2C19.

Вообще среди вышеперечисленных ИПП пантопразол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450, поскольку сразу после I фазы детоксикации с участием CYP2C19 и CYP3A4 он вступает во 2-ю фазу – образование сульфата, протекающую в цитозоле и резко снижающую реактогенность молекулы.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с различной патологией не выявлено значимых взаимодействий между пантопразолом и антацидами, дигоксином, диазепамом, диклофенаком, этанолом, фенитоином, глибенкламидом, карбамазепином, кофеином, метопрололом, напроксеном, нифедипином, пироксикамом, теofilлином, пероральными контрацептивами, R-варфарином, кларитромицином, циклоспорином, такролимусом, натрия левотироксина. При одновременном приеме пантопразола и кумариновых антикоагулянтов необходим более внимательный контроль МНО. Взаимодействие пантопразола с метотрексатом изучено недостаточно (20).

Интересно, что исследования *in vitro* показали существенное ингибирование CYP2C19 лансопра-

золом и омепразолом, которые являются наиболее мощными ингибиторами CYP2C19. По результатам этих исследований, среди пяти наиболее часто применяющихся ИПП пантопразол в наименьшей степени подавляет CYP2C19. Следует отметить, что только пантопразол показал значительную кислотную супрессию после однократного приема даже при быстром типе метаболизма CYP2C19 (21).

Клиническое значение определения полиморфизма CYP2C19

В последнее время значительно возрос интерес гастроэнтерологов к изоформам цитохрома P450 CYP2C19 и CYP3A4, что обусловлено их ролью в метаболизме производных бензимидазола, к которым относятся ингибиторы протонного насоса (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол) (21, 26).

Клинически существенно, что ген CYP2C19 отличается полиморфностью и от состояния этого гена у пациента в значительной степени зависит величина терапевтического эффекта различных ИПП, используемых в схемах эрадикации и в качестве монотерапии при ГЭРБ.

Как известно, протокол эрадикации первой линии состоит из ингибитора протонной помпы (ИПП) в сочетании с двумя антибиотиками, такими как кларитромицин и амоксициллин или метронидазол. ИПП с его антисекреторными свойствами способствует повышению эффективности антибиотиков в нескольких направлениях: делает кислотно-лабильные антибиотики более стабильными, тем самым увеличивая концентрацию антибиотиков в желудочном соке, а также повышает чувствительность *H. pylori* к антибиотикам (12).

Изучению этого вопроса было посвящено ряд исследований.

Одно из исследований проведенных Furuta и соавт., сравнивало эрадикационные режимы с использованием омепразола 20 мг или лансопразола 30 мг два раза в сутки. Было выявлено, что большинство пациентов с неудачей эрадикации *H. pylori* после терапии первой линии имели быстрый генотип CYP2C19, но затем были успешно повторно пролечены с помощью высоких доз лансопразола и амоксициллина, к которому *H. pylori* был чувствительный, даже при инфицировании кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori* (7).

Рандомизированное исследование, проведенное в Японии, сравнило эффективность трех ИПП (омепразол, лансопразол, рабепразол) при использовании 1-недельной тройной эрадикационной схемы. Было рандомизировано 183 пациента, получавшие тройную эрадикационную терапию с амоксициллином, кларитромицином и одним из ИПП: омепразол 20 мг, или лансопразол 30 мг или рабепразол 10 мг два раза в сутки. Результаты исследования выявили, что общий показатель частоты эрадикации *H. pylori* при 1-недельной тройной терапии существенно не

отличался в схемах с омепразолом, лансопразолом или рабепразолом, но вклад генетического полиморфизма CYP2C19 на частоту эрадикации был различный между этими ИПП и требует дальнейшего исследования. Поэтому было проведено еще одно исследование охватившее пятилетний период времени, сравнивавшее частоту успешной эрадикации с и без определения полиморфизма гена CYP2C19. Пациенты были разделены на три группы в соответствии с их генотипом CYP2C19: с быстрым метаболизмом (EM) генотип CYP2C19 * 1 * 1, с промежуточным метаболизмом (IM) генотип CYP2C19 * 1 * 2 или * 1 * 3 и с медленным метаболизмом (PM) генотип CYP2C19 * 2 * 2, * 2 * 3 или * 3 * 3. Пациентам не с быстрым метаболизмом (IM и PM) назначался эрадикационный режим с лансопразолом, в то время как при быстром метаболизме (RM) применялся режим с рабепразолом. Частота эрадикации была 80% (n = 90) за период без генетического тестирования и 88,7% (n = 124) за период с использованием генетического тестирования ($\chi^2 = 3,11$, $p = 0,078$). Эти результаты свидетельствуют о том, что рутинное генетическое тестирование, которое позволяет выбрать оптимальный ИПП (в данном случае рабепразол) для режима антихеликобактерной терапии при быстром типе метаболизма способно значительно улучшить частоту эрадикации (11).

Мета-анализ, проведенный в Китае, был направлен на определение влияния полиморфизма CYP2C19 на частоту эрадикации *H. pylori*, полученную при использовании тройной терапии первой линии. Был проведен систематический обзор литературы электронной базы данных Medline, PubMed, EMBase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ISI Web of Science. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном различии в частоте эрадикации между медленным (PM) и промежуточным метаболизмом (IM) (OR = 1,73, $p = .002$), а также между PM и быстрым метаболизмом (EM) (OR = 2,79, $p < .0001$). Кроме того, были существенные различия в частоте эрадикации между IM и EM (OR = 2,00, $p < .0001$). Частота эрадикации *H. pylori* при тройной терапии с омепразолом и лансопразолом была выше у PM, чем у EM (OR = 4,28, $p = 0,0005$ для омепразола и OR = 3,06, $p = 0,001$ для лансопразола), и выше у IM, чем в EM (OR = 3,22, $p < 0,0001$ для омепразола и OR = 1,95, $p = 0,040$ для лансопразола). Эрадикационная терапия с использованием рабепразола не оказала существенного влияния на частоту эрадикации *H. pylori* (между PM и EM, OR = 1,35, $p = 0,610$ и между IM и EM, OR = 1,57, $p = 0,190$). Не было выявлено существенной разницы в частоте эрадикации *H. pylori* между PM и IM при использовании трех различных режимов терапии ИПП. Поэтому был сделан вывод, что эффективность тройной терапии первой линии на основе омепразола и лансопразола в стандартных дозах зависят от генотипа CYP2C19, но не влияют на эффективность схем, включающих рабепразол (19).

В 2011 году в Тайване было проведено про-

спективное, рандомизированное исследование, в которое было зачислено 128 взрослых (в возрасте 20-75 лет) с *H. pylori*-позитивными язвами двенадцатиперстной кишки. Всем им были назначен антихеликобактерный режим с одинаковой дозой омепразола 20 мг два раза в сутки и с различными дозировками и кратностью приема амоксициллина. Эрадикация хеликобактерной инфекции была статистически значимо зависима от дозы омепразола, генотипа CYP2C19, возраста, наличия гастрита и плотности обсеменения *H. pylori*. Все медленные метаболизаторы CYP2C19 имели успешную эрадикацию, в то время как частота эрадикации *H. pylori* у быстрых метаболизаторов CYP2C19 варьировала от 44 до 76% в разных группах лечения. Эрадикация *H. pylori* была более благоприятная в группе где использовались более высокие дозы омепразола по сравнению с группами с использованием низких доз (79% против 53%, $p = 0,004$) (16).

Так же как эрадикационная терапия, лечение ГЭРБ при использовании различных ИПП неодинаково эффективно, что, по всей видимости, связано с различиями их абсорбции, биодоступности, времени начала антисекреторного действия и метаболизма.

Российскими учеными было проведено проспективное когортное исследование с целью оценки влияния полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ИПП в лечении ГЭРБ. Было обследовано 267 больных ГЭРБ в возрасте от 18 до 51 лет (средний возраст пациентов составил $41,5 \pm 14,63$ года), из них 152 мужчины и 115 женщин. Все пациенты получали терапию ИПП в соответствующих дозах в зависимости от стадии ГЭРБ. Больные были разделены на две группы в зависимости от назначаемого препарата (омепразол, рабепразол). При рефлюкс-эзофагите стадии А или В, или неэрозивной формой ГЭРБ (НЭРБ) больные получали один из ИПП: омепразол 20 мг в сутки, рабепразол 10 мг в сутки. При рефлюкс-эзофагите стадии С или D больные получали один из ИПП: омепразол 20 мг 2 раза в сутки или рабепразол 20 мг 2 раза в сутки. При изучении влияния полиморфизма гена CYP2C19 на исходную выраженность эзофагита у больных ГЭРБ оказалось, что хотя генотипические особенности обуславливают вариабельность результатов терапии ГЭРБ, непосредственно с исходной тяжестью эзофагита они не связаны, т.е. наличие мутации не влияет на тяжесть стадии ГЭРБ. Одной из основных задач этого исследования явилось сравнение действия стандартных доз омепразола и рабепразола на показатели закисления пищевода у больных ГЭРБ, интенсивно метаболизирующих ИПП. Анализ результатов рН-метрии у больных ГЭРБ подтвердил, что рабепразол достоверно более выраженно угнетает желудочное кислотообразование, чем омепразол, как в первые сутки, так и в последующие дни. Поэтому авторы сделали вывод, что выбор стандарта лечения больных с ГЭРБ должен предваряться обследованием больных по генотипу CYP2C19. При

отсутствии мутаций в обоих аллелях гена CYP2C19, т.е. у быстрых метаболизаторов ИПП (RM), следует применять стандартные дозы рабепразола или удвоенные дозы других ингибиторов протонного насоса (25).

Методы определения генотипа CYP2C19

Все больше данных свидетельствует о том, что изменение активности CYP2C19 является клинически значимым. По сравнению с быстрыми метаболизаторами (EM), медленные метаболизаторы (PM) CYP2C19: 1) находятся под повышенным риском побочных эффектов диазепам и клоназепам (Desta и др., 2002), 2) достигают большего воздействия от ингибиторов протонной помпы, лучшего подавление желудочной кислоты, а также эрадикации хеликобактерной инфекции (Furuta et al., 1998, 1999, 2005, 2007); и 3) показывают заметно меньший клинический ответ на пролекарства, которые требуют метаболической активации с помощью CYP2C19 (например, клопидогрель, циклофосфамид и талидомид) (Takada и др., 2004; Hulot et al., 2006; Li et al., 2007; Gilard и др., 2008).

Таким образом, знание активности CYP2C19 может помочь оптимизировать терапию и избежать побочных эффектов препаратов, метаболизирующихся этим ферментом.

Метаболический статус CYP2C19 в естественных условиях можно определить путем генотипирования или путем измерения метаболизма с помощью пробных препаратов (Desta и соавт., 2002). В настоящее время доступны надежные платформы для генотипирования, хотя точные предсказания фенотипа по генотипу оказывается в некоторых случаях затруднительным, в связи с неточностью функциональных последствий определенных вариантов, неспособностью учитывать изменения в активности, вызванные негенетическими факторами, а также необходимость генотипирования большого количество вариантов и их комбинаций.

На данном этапе, для изучения полиморфизмов гена CYP2C19 используются образцы геномной ДНК, выделенные из цельной крови пациентов. Полиморфизмы гена CYP2C19 затем определяются методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием двухпраймерной системы.

Также активно разрабатывается и внедряется в клиническую практику неинвазивная методика определения полиморфизма гена CYP2C19 с помощью ^{13}C -пантопролового дыхательного теста. Это неинвазивная, недорогая и быстрая процедура, предлагается как скрининговый метод, который может быть применен в клинических условиях для определения функции CYP2C19 и дозирования CYP2C19 субстратов. Кроме того, эта новая методика должен содействовать отбору субъектов в клинические испытания с участием CYP2C19. Таким образом, быстрый фенотипический тест, который

охватывает изменчивость активности фермента CYP2C19 вследствие генетических и негенетических факторов и потенциально обеспечивает большую практическую клиническую полезность, чем существующие подходы, должен стать важным шагом для оптимизации терапии с субстратами CYP2C19 или для выбора альтернативных препаратов для конкретного пациента (6, 18).

Методика теста основана на том, что стабильный изотоп $[^{13}\text{C}]$ -пантопразола подвергается O-деметилованию цитохромом P450 CYP2C19, продуцируется $^{13}\text{CO}_2$ и выделяется с выдыхаемым воздухом. Методом ИК-спектроскопии измеряются выдыхаемые $^{13}\text{CO}_2$ и $^{12}\text{CO}_2$ до приема и после приема реактива. Отношения $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ после приема $[^{13}\text{C}]$ -пантопразола относительно исходного отношения $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ выражаются в виде изменений по сравнению с исходным уровнем (DOB). Максимальная DOB и AUC (площадь под кривой) значительно отличаются между тремя группами генотипа что может служить безопасным, быстрым и неинвазивным маркером активности CYP2C19 в естественных условиях (18).

Литература

1. Andrzej S Tarnawski. Clopidogrel and proton pump inhibitors – where do we stand in 2012? // *World J Gastroenterol* 2012 May 14; 18(18): 2161-2171
2. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. // *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jan;89(1):65–74.
3. Anil S Modak Breath biomarkers for personalized medicine. *Personalized Medicine* (2010) 7(6), 643–653
4. Chaudhry A.S., R. Kochhar K.K. Kholi Indian Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors // *J Med Res* 127, June 2008, pp 521-530.
5. Danielson PB The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans // *Curr. Drug Metab.* — 2002. — Т. 3. — № 6. — С. 561-597
6. David Thacker and all. Stereoselective Pharmacokinetics of Stable Isotope (1/2)- $[^{13}\text{C}]$ -Pantoprazole: Implications for a Rapid Screening Phenotype Test of CYP2C19 Activity chirality 23:904–909 (2011)
7. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Hanai H, Sugimura H, Obashi K, Ishizaki T, Kaneko E. // 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 Mar;69(3):158-68.
8. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. // *CMAJ* 2009; 180 (7) P: 713–8.
9. Jyh-Chin Yang, Yu-Fan Yang, Yow-Shieng Uang, Chun-Jung Lin and Teh-Hong Wang Pharmacokinetic– pharmacodynamic analysis of the role of CYP2C19 genotypes in short-term rabeprazole-based triple therapy against *Helicobacter pylori*. // *Br J Clin Pharmacol*. 2009 May; 67(5): 503–510.
10. Laine Loren, Charles Hennekens Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Interaction: Fact or Fiction? // *Am J Gastroenterol* 2010; 105:34–41
11. Lee JH, Jung HY, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH. The Influence of CYP2C19 Polymorphism on Eradication of *Helicobacter pylori*: A Prospective Randomized Study of Lansoprazole and Rabeprazole // *Gut Liver*. 2010 Jun;4(2):201-6. Epub 2010 Jun 16.
12. Ozdil B, Akkiz H, Bayram S, Bekar A, Akgöllü E, Sandıkcı M. Influence of CYP2C19 functional polymorphism on *Helicobacter pylori* eradication // *Turk J Gastroenterol*. 2010 Mar; 21(1):23-8.
13. Pan X, Li Y, Qin Y, Tang Q, Qian B, Yao L, Shi R Efficacy and tolerability of first-line triple therapy with levofloxacin and amoxicillin plus esomeprazole or rabeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection and the effect of CYP2C19 genotype: a 1-week, randomized, open-label study in Chinese adults. // *Clin Ther*. 2010 Nov;32(12):2003-11.
14. Ryan D. Madanick Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? // *Cleveland clinic journal of medicine* Num. 1-Jan 2011.
15. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, and Ingelman-Sundberg M. 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) 79:103–113.
16. Tamura T, Kurata M, Inoue S, Kondo T, Goto Y, Kamiya Y, Kawai S, Hamajima N. Improvements in *Helicobacter pylori* eradication rates through clinical CYP2C19 genotyping. // *Nagoya J Med Sci*. 2011 Feb;73(1-2):25-31.
17. Yang JC, Wang HL, Chern HD, Shun CT, Lin BR, Lin CJ, Wang Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication. // *Pharmacotherapy*. 2011 Mar;31(3):227-38.
18. Zernesenay Desta, Anil Modak, Phuong D. Nguyen, Suzanne M. Lemler, Yasubisa Kurogi, Lang Li, and David A. Flockhart Rapid Identification of the Hepatic Cytochrome P450 2C19 Activity Using a Novel and Noninvasive $[^{13}\text{C}]$ Pantoprazole Breath Test. // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 329:297–305, 2009.
19. Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, Huang Z, Zhang G. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. // *Helicobacter*. 2008 Dec;13(6):532-41
20. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуе Б.С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы. *Русский медицинский журнал*. 2009; том 17; № 9 ;С. 622–631.
21. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Consilium Medicum*. — 2010. — Том 12. — № 8.
22. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // *Медицинский альманах*. — 2010. — № 1(10) — С. 127–130.
23. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов. — Москва: Мир, 1986. — С. 180-181.
24. Изучение полиморфизма гена цитохрома P-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан // *Практическая медицина* 03 (12).
25. Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Лечащий Врач*. № 7. 2011. С. 93-95.
26. Передерий В.Г., Ткач С.М. Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ППП // *Здоровья Украины* № 4 (22) 2011, С. 14-16.
27. Ян Кольман, Клаус-Генрих Рем *Наглядная биохимия* — Москва: Мир, 2000. — С. 310-311.

Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и клиническое значение его определения

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

В статье представлены современные данные о полиморфизме гена цитохрома P450 CYP2C19, частоту встречаемости генотипов CYP2C19 в популяции, межлекарственного взаимодействия, о значении его определения в практике врача интерниста. Также представлены данные о методах определения полиморфизма гена цитохрома P450 CYP2C19.

Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 і клінічне значення його визначення

І.Л. Кляритська, Ю.С. Работягова

У статті представлені сучасні дані про поліморфізм гена цитохрому P-450 CYP2C19, частоту зустрічальності генотипів CYP2C19 в популяції, міжлекарственому взаємодію, про значення його визначення в практиці лікаря інтерніста. Також представлені дані про методи визначення поліморфізму гена цитохрому P-450 CYP2C19.

Gene polymorphism of cytochrome CYP2C19 and significance of its determination

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Robotjagova

Human cytochrome P450 CYP2C19 is important in the metabolism of several drugs, including proton pump inhibitors (e.g., omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole), antidepressants, diazepam, carisoprodol, nelfinavir, clopidogrel, voriconazole, thalidomide, clonazepam, and cyclophosphamide. The clearance of drugs metabolized by CYP2C19 varies 5- to 20-fold among individuals and ethnic groups primarily because of effects of genetic polymorphisms but also as a result of nongenetic factors e.g., drug interactions, age, pregnancy, and disease state. Proton pump inhibitors are mainly metabolized by cytochrome P450 2C19 in the liver. Recently, some studies have shown that the acid-suppressing effect of proton pump inhibitors are influenced by a functional polymorphism of cytochrome P450 2C19. The genotypes of CYP2C19 are classified into three groups, as rapid extensive metabolizer (RM), intermediate metabolizer (IM) and poor metabolizer (PM). Several alleles of the CYP2C19 gene have been identified and have been shown to cause phenotypic variability. To date, more than 10 alleles have been described, and CYP2C19*2 and CYP2C19*3 are the most common of these variants. Many studies from different populations have suggested that the polymorphism of enzyme activity and the distribution of the alleles of CYP2C19 show significant geographic variation. For example, the prevalence of PM is 11–12% in Orientals, and the two most common alleles, CYP2C19*2 and CYP2C19*3, account for almost all PMs. In Caucasians, however, only 3–5% are PMs and CYP2C19*3 is extremely rare. Genetic polymorphism of CYP2C19 is relevant to the disposition of drugs and may affect their efficacy and toxicity. Eradication of *H. pylori* is now an important treatment strategy for the cure of a variety of upper gastrointestinal disorders, such as peptic ulcer and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Current regimens for the eradication of *H. pylori* consist of a PPI plus one or two antibacterial agents, such as amoxicillin, clarithromycin and metronidazole. A recent meta-analysis showed that the impact of CYP2C19 polymorphism on *H. pylori* eradication rates appears to be clinically relevant in patients receiving PPI as a component of dual or triple-drug therapy. Differences in plasma antibiotics and PPI levels among different CYP2C19 genotype groups result in different cure rates for *H. pylori* infection. A rapid phenotype test that captures variability of CYP2C19 enzyme activity because of genetic and nongenetic factors and potentially offers greater practical clinical utility than the existing approaches, such as the [13C]-pantoprazole breath test, should be an important step to optimize therapy with CYP2C19 substrates or select alternative drugs for the individual patient among the respective different CYP2C19 genotype groups.