

УДК: 616.33/34:616-091:616-079

Клиническое значение определения полиморфизма гена цитохрома P 450 2C19 у пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

Clinical value of CYP2C19 polymorphism in patients with refractory gastroesophageal reflux disease

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotyagova

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, цитохром P450, 13C-пантопразоловый дыхательный тест.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) с момента их появления на рынке почти два десятилетия назад, произвели революцию в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Значительные успехи, которых удалось добиться в разрешении симптомов и заживления дефектов слизистой пищевода, позиционируют их как наиболее мощный класс препаратов для лечения этой патологии [1].

Согласно руководству Американского колледжа гастроэнтерологов по диагностике и лечению ГЭРБ, инициальная терапия заключается в назначении ИПП в стандартной дозировке один раз в день утром после завтрака (Сильная рекомендация, средний уровень доказательности) [2]. Но, несмотря на высокую эффективность ИПП, имеется много данных об их клинической «несостоятельности» у некоторых пациентов с ГЭРБ. Было установлено, что практически 30% страдающих ГЭРБ продолжают испытывать рефлюксные симптомы при данном режиме дозирования. К сожалению, в литературе отсутствует общепринятая дефиниция случаев не-

достаточной эффективности кислотосупрессивной терапии ГЭРБ. Эта ситуация усложняется повсеместным использованием популярного термина «рефрактерный» ГЭРБ, который менее специфичен для данной ситуации, но отражает некоторую схожесть клинической ситуации. Авторы одного из систематических обзоров предлагают следующее определение неудачи терапии ИПП: отсутствие полного заживления слизистой оболочки пищевода и/или удовлетворительного купирования беспокоящих симптомов после проведения полного курса лечения стандартной (один раз в день) дозировкой ИПП. Для эрозивного эзофагита курс лечения длится 8 недель, а для неэрозивной ГЭРБ он составляет 4 недели. Это определение позволяет включить в термин «рефрактерный» тех пациентов, которые воспринимают сохраняющиеся симптомы при приеме ИПП, как приносящие беспокойство, независи-

*1295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail yliyarabotyagova@gmail.com*

мо от их частоты и тяжести [1, 2]. Richter предложил пациентам, не отвечающих на 4-8 недельный курс лечения ИПП дважды в день, относить к категории так называемой «рефрактерной» ГЭРБ [1, 2].

В качестве причин неэффективности кислотосупрессивной терапии рассматривается целый ряд факторов, которые делятся на абсолютные и относительные. К абсолютным генетически обусловленным факторам относится неспособность ИПП поддерживать рН в пищеводе на уровне выше 4 в течение не менее чем 16 ч/сут вследствие быстрого метаболизма и элиминации ИПП. Абсолютные клинически обусловленные факторы снижения эффективности терапии ИПП включают в себя одновременный прием аспирина, желчный рефлюкс, внепищеводные проявления ГЭРБ, синдром Золлингера-Эллисона, эозинофильный эзофагит. К относительным принадлежат: несоблюдение режима приема, неправильный выбор суточной дозы и длительности лечения, применение генерического препарата. Таким образом, у пациентов с быстрым метаболизмом наблюдается высокая частота неэффективности терапии вследствие того, что метаболиты ИПП не проявляют фармакологической активности. Интересно, что частота ночных кислотных прорывов зависит от генотипа цитохрома P 450 2C19 (CYP2C19): это явление чаще фиксируется у пациентов с быстрым метаболизмом [4, 5, 6].

Таким образом, в современной клинической практике полиморфизм CYP 2C19 имеет большое клиническое значение. Величина терапевтического эффекта различных ИПП, использующихся в антигеликобактерных схемах и в качестве монотерапии при ГЭРБ, в значительной степени зависит от состояния этого гена у пациента. Приблизительно 10-20% пациентов, получающих стандартные дозы ИПП, демонстрируют неудовлетворительную антисекреторную активность. Кроме того, неудачная эрадикационная терапия может объясняться не только резистентностью к антибиотикам, но и неадекватным подавлением секреции желудочного сока при приеме ИПП [7]. Поэтому, одним из предложенных способов улучшения эффективности тройной схемы антигеликобактерной терапии, согласно одному из пунктов Маастрихтского консенсуса IV, является увеличение дозы или применение ИПП нового поколения [8].

Правомерность этой концепции была представлена в последнем мета-анализе, включавшем 35 исследований, 5998 пациентов. В нём было показано улучшение результатов антигеликобактерной терапии при использовании эзомепразола и рабепразола перед ИПП первого поколения на 4,7 и 4,1% соответственно (отношение шансов – 1,32 [1,01–1,73] и 1,21 [1,02–1,42] соответственно). При проведении субанализа, рассматривающего пациентов получавших ИПП первого поколения, была выявлена стойкая тенденция к улучшению показателей антигеликобактерной терапии у медленных метаболизаторов по сравнению с быстрыми (OR = 1.76, 95% CI =

0.99–3.12). Данный эффект не наблюдался при проведении субанализа группы пациентов, получавших ИПП нового поколения (эзомепразол и рабепразол) (OR = 1.19, 95% CI = 0.73–1.95). А при субанализе группы медленных метаболизаторов не было выявлено достоверных различий в частоте успешной эрадикации при применении ИПП как первого, так и нового поколений [9].

В исследовании T. Furuta и коллег было показано, что «быстрые метаболизаторы» с тяжелым эрозивным эзофагитом на фоне приема лансопразола в дозе 30 мг демонстрировали чрезвычайно низкую (16,7%) частоту заживления эрозий [10]. Хотя, по мнению некоторых авторов, данный фактор имеет ограниченное клиническое значение в развитии резистентности к проводимой терапии, но в случае тяжелого эрозивного эзофагита, не поддающегося лечению, должны быть оценены особенности метаболизма ИПП [11].

Российскими учеными было проведено проспективное когортное исследование с целью оценки влияния полиморфизма CYP2C19 на эффективность использования ИПП в лечении ГЭРБ. Больные были разделены на две группы в зависимости от назначаемого препарата (омепразол, рабепразол). Поэтому авторы сделали вывод, что выбор стандарта лечения больных с ГЭРБ должен предваряться обследованием больных по генотипу CYP2C19 и при отсутствии мутаций в обеих аллелях гена CYP2C19, т.е. у быстрых метаболизаторов ИПП (EM), следует применять стандартные дозы рабепразола или удвоенные дозы других ингибиторов протонного насоса [12].

Как видно из выше изложенного, все больше данных свидетельствует о том, что изменение активности CYP2C19 является клинически значимым. Таким образом, знание активности CYP2C19 может помочь оптимизировать терапию и избежать побочных эффектов препаратов, метаболизирующихся этим ферментом.

В естественных условиях метаболический статус CYP2C19 можно определить путем генотипирования или путем измерения метаболизма с помощью пробных препаратов. На сегодняшний день, для изучения полиморфизмов гена CYP2C19 используется двухпраймерная полимеразная цепная реакция (ПЦР). Но наряду с этим, активно разрабатывается и внедряется в клиническую практику неинвазивная методика определения полиморфизма гена CYP2C19 с помощью 13C-пантопразолового дыхательного теста. Это быстрая процедура предлагается как скрининговый метод для определения функции CYP2C19 и дозирования CYP2C19 субстратов и сможет обеспечить большую практическую и клиническую полезность, чем существующие подходы [13, 14]. Методика теста основана на том, что стабильный изотоп [13C]-пантопразол подвергается O-деметилированию CYP2C19, при этом продуцируется 13CO₂, который выделяется с выдыхаемым воздухом. Методом ИК-спектрометрии измеряются

отношение концентрации $13\text{CO}_2/12\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе до и после приема реактива. Это отношение выражается в виде *delta over baseline* (DOB)-изменений по сравнению с исходным уровнем. DOB значительно отличается между тремя группами генотипа, что может служить безопасным, быстрым и неинвазивным методом определения активности *CYP2C19* в естественных условиях [15].

Как оказалось, в литературе недостаточно описаны данные, посвященные оценке влияния полиморфизма *CYP2C19* на формирование рефрактерных форм ГЭРБ.

Цель работы

Изучить сравнительную распространенность различных типов метаболизма у пациентов крымской популяции, страдающих «рефрактерной» гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с помощью 13C -пантопразолового дыхательного теста.

Материал и методы

В исследовании примет участие 100 пациентов, мужского и женского пола, старше 18 лет, отвечающие критериям включения: коренные жители Крыма, подписанное согласие на участие в исследовании и выполнение всех необходимых процедур, верифицированный диагноз ГЭРБ, отмена приема ИПП (если он присутствовал) за 14 дней до рандомизации. Критерии исключения: гиперчувствительность или аллергия к ИПП в анамнезе, функциональная изжога, тяжёлые сопутствующие заболевания в стадии суб- и декомпенсации, злокачественный опухолевый процесс любой локализации, прочие заболевания пищевода (ахалазия, дивертикулы, аденокарцинома пищевода, рубцовые стриктуры пищевода, пищевод Баррета, наличие варикозного расширения вен пищевода, поражения пищевода при склеродермии, СКВ, болезни Крона).

На сегодняшний день было обследовано 68 больных (47 жен., 21 муж.) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 44 года \pm 12,6 лет). Диагноз «рефрактерный» ГЭРБ устанавливался на основании неполного ответа на терапию ИПП в стандартных дозировках. Неполный ответ определялся как уменьшение частоты возникновения изжоги через 4 недели по сравнению с исходным, возникновение изжоги ≥ 3 дней в течение последней недели лечения, а общий бал согласно опроснику GERD был ≥ 8 . Всем пациентам проводился 13C -пантопразоловый дыхательный тест для определения типа метаболизма и индивидуализации кислотосупрессивной терапии.

Методика проведения 13C -пантопразолового дыхательного теста

Первая дыхательная проба (нулевая проба) бралась у пациента утром натощак после как

минимум 8-часового голодания, воздержания от употребления алкоголя и табака. Затем пациент принимал раствор, состоящий из 100 миллиграммов 13C -пантопразола и 2,1 г натрия бикарбоната. Через 30 минут бралась вторая проба выдыхаемого воздуха и проводился анализ. Образцы выдыхаемого воздуха собирались в 1,2-литровой алюминиевые мешочки (Otsuka Pharmaceuticals, Tokushima, Japan), анализ проводился на инфракрасном спектрометре «IRIS» Doc (Wagner, Германия). Оценка результатов 13C -пантопразолового дыхательного теста проводится по изменению отношения (DOB) $13\text{CO}_2/12\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе. У пациентов с быстрым и ультрабыстрым метаболизмом DOB составляет от 3.5 до 7%; с промежуточным метаболизмом DOB 1 – 3.5%; с медленным метаболизмом DOB < 1% [21].

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследуемых пациентов отсутствие дефектов слизистой пищевода наблюдалось у 44 (65%) пациентов. Для диагностики эрозивной формы ГЭРБ использовалась Лос-Анджелесская классификация. Таким образом, эзофагит степень тяжести А наблюдался у 15 (22%), В- у 4 (5%) пациентов. Эзофагит степень тяжести С был обнаружен у 1 (1,4%) пациента. Среди жалоб наиболее частой были: изжога (92% случаев), отрыжка кислым (80% случаев), ретростернальное жжение (22% случаев), боли за грудиной (10% случаев), ком в горле (2%). Для неинвазивного определения типа метаболизма всем больным проводился 13C -пантопразоловый дыхательный тест. Оценка результатов теста проводилась по величине DOB, согласно которой все пациенты разделились на три группы: у 23 (38,3%) пациентов был определен быстрый метаболизм (средняя DOB $4,9 \pm 0,85\%$), 38 (55,88%) имели промежуточный (средняя DOB $2,4 \pm 0,59$) и 7 (10,3%) пациентов имели медленный тип метаболизма (средняя DOB $0,6 \pm 0,25$). Пациенты трех групп были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ). При проведении анализа между подгруппами различий в возрасте и ИМТ выявить не удалось.

Выводы

Таким образом, на основании полученных нами данных, можно сделать следующие выводы:

1. По данным 13C -пантопразолового дыхательного теста у больных ГЭРБ крымской популяции чаще (55,8%) отмечается промежуточный и быстрый (38,3%) типы метаболизма ингибиторов протонной помпы. Медленный тип метаболизма встречается в 10,3% случаев.
2. Отсутствует корреляция между типом метаболизма, полом и возрастом больных, индексом массы тела.
3. Определение типа метаболизма необходимо

для оптимизации терапии ГЭРБ, особенно у пациентов не отвечающих/отвечающих не полностью на проводимую терапию стандартными дозировками ИПП.

Литература

1. Fass R. et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastroesophageal reflux disease – where next? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005; 22 (2)
2. Katz P. *Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease* *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308–328
3. Richter J. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4(12)
4. Fass R, Gasiornska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Jun;10(3):252-7;
5. Кайбышева В.О., Тружанов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. *РЖТК.* 2011; 4 (XXI). – С. 4–13.
6. Fass R., Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut.* 2009; 58: 295–309.
7. Chaudhry A.S., R. Kochhar, Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res.* 2008; 127: 521–530.
8. Malfertheiner P. Management of *Helicobacter pylori* infection *the Maastricht IV/ Florence Consensus Report.* *Gut.* 2012;61:646-664.
9. McNicholl A. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(5): 414–425.
10. Furuta T. et al. Effect of cytochrome P450 2C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72:453–460
11. Hershovici T., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26 (4): 367-378
12. 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.* 2011; 7: 93-95
13. Desta Z., Modak A., Phuong D. Rapid Identification of the Hepatic Cytochrome P450 2C19 Activity Using a Novel and Noninvasive [¹³C]-Pantoprazole Breath Test. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2009; 329 (1):297-305.
14. Furuta T. and all. [¹³C]-pantoprazole breath test to predict CYP2C19 phenotype and efficacy of a proton pump inhibitor, lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 294–300.
15. David T. et al. Stereoselective Pharmacokinetics of Stable Isotope (1/2)-[¹³C]-Pantoprazole: Implications for a Rapid Screening Phenotype Test of CYP2C19 Activity. *CHIRALITY.* 2011; 23: 904–909

Клиническое значение определения полиморфизма CYP 2C19 у пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

Известно, что около 30% пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) продолжают испытывать рефлюксные симптомы при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП). Терапевтическая эффективность различных ИПП, используемых для терапии ГЭРБ, в значительной степени зависит от активности цитохрома 2C19. Известно, что скорость выведения препаратов, метаболизирующихся с помощью данного фермента варьирует от 5 до 20 раз между различными индивидами и этническими группами, в первую очередь вследствие генетического полиморфизма. Метаболический статус CYP2C19 можно определить путем генотипирования, также активно разрабатывается и внедряется в клиническую практику неинвазивная методика – ¹³C-пантопразоловый дыхательный тест. Цель работы: выявить частоту различных типов метаболизма у пациентов крымской популяции с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с помощью ¹³C- пантопразолового дыхательного теста.

Материалы и методы. Всего обследовано 68 пациентов (47 жен., 21 муж.) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 44 года ± 12,6 лет). Всем больным перед началом кислотосупрессивной терапии проводился ¹³C- пантопразоловый дыхательный тест для определения типа метаболизма. Результаты. По результатам ¹³C-пантопразолового дыхательного теста у 23 (38,3%) пациентов был определен быстрый метаболизм (средняя DOB 4,9 ± 0,85‰), 38 (55,88%) пациентов имели промежуточный (средняя DOB 2,4 ± 0,59) и 7 (10,29%) пациентов имели медленный тип метаболизма (средняя DOB 0,6 ± 0,25).

Выводы. Можно предполагать преобладание быстрого и промежуточного типов метаболизма у пациентов крымской популяции с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Clinical value of CYP2C19 polymorphism in patients with refractory gastroesophageal reflux disease

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotyagova

It is known, that approximately a third of patients with suspected gastro-oesophageal reflux disease (GORD) are resistant or partial responders to proton pump inhibitors (PPIs). Therapeutic effectiveness of different PPIs used for GORD treatment mainly depends on the activity of cytochrome 2C19. The clearance of drugs metabolized by CYP2C19 varies 5- to 20-fold among individuals and ethnic groups primarily because of effects of genetic polymorphisms. CYP2C19 metabolic status in vivo can be inferred from genotype or by measuring the metabolism of a probe substrate- ¹³C-pantoprasol breath test. Objective: To reveal incidence of different types of metabolism in patients with refractory GORD using ¹³C-pantoprasol breath test.

Materials and methods. Was examined 68 patients (47 female, 21 male) with refractory GORD between the ages of 18 – 60 years (mean age $44 \pm 12,6$ years).

Results. According to the results of ¹³C-pantoprazolovogo breath test in 23 (38.3%) patients has rapid metabolism (mean DOB $4,9 \pm 0,85\%$), 38 (55.88%) patients has intermediate (mean DOB $2,4 \pm 0,59$) and 7 (10.29%) patients has poor metabolism (mean DOB $0,6 \pm 0,25$). **Conclusion.** It can be assumed predominance of rapid and intermediate types of metabolism in Crimean population patients with refractory GOR.D.