

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ФАРМАЦІЇ ТА БЕЗПЕКИ ЛІКІВ

**ФАРМАЦЕВТИЧНА НАУКА ТА ПРАКТИКА:
ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

**PHARMACEUTICAL SCIENCE AND PRACTICE:
PROBLEMS, ACHIEVEMENTS, PROSPECTS**

Матеріали ІІ науково-практичної інтернет-конференції
з міжнародною участю

27 квітня 2018 року
м. Харків

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ

№ 606 від 11.10.2017 р.

Харків
НФаУ
2018

УДК 615:001:378

Ф 24

Редакційна колегія: проф. О. Ф. Пімінов, проф. Л. І. Шульга, проф. Н. А. Цубанова, доц. С. В. Огарь, доц. К. О. Бур'ян, проф. Е. В. Супрун, доц. С. М. Ролік-Аттіа, доц. В. А. Якущенко, доц. О. В. Файзуллін, ст. викл. Н. А. Домар

Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects : матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р. / ред. кол. : О. Ф. Пімінов та ін. – Х. : НФаУ, 2018. – 464 с.

Збірник містить матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку», де розглянуто теоретичні та практичні питання за науковими напрямками: синтез, аналіз, стандартизація біологічно активних сполук і лікарських засобів; фітохімічні дослідження; фармацевтична технологія, біотехнологія та гомеопатія; менеджмент та маркетинг у фармації, фармакоекономічні дослідження; експериментальна та клінічна фармакологія і фармацевтична опіка; сучасна освіта та підготовка спеціалістів фармації та медицини у закладах вищої освіти.

Видання призначено для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, викладачів закладів вищої освіти.

Матеріали подаються мовою оригіналу. За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

The collection contains the materials of the IInd scientific-practical Internet conference with international participation «Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, development prospects». The publication considers theoretical and practical issues in the scientific areas: synthesis, analysis, standardization of biologically active compounds and drugs; phytochemical studies; pharmaceutical technology, biotechnology and homeopathy; management and marketing in pharmacy, pharmacoeconomic research; experimental and clinical pharmacology and pharmaceutical care; modern education and training of specialists in pharmacy and medicine in institutions of higher education.

The publication is intended for a wide range of scientific, scientific and pedagogical and practical workers, teachers of institutions of higher education. Materials are provided in the original language. The authors are responsible for the reliability of the materials.

УДК 615:001:378

© Пімінов О. Ф., Шульга Л. І.,
Цубанова Н. А., Огарь С. В.,
Бур'ян К. О, Супрун Е. В.,
Ролік-Аттіа С. М., Якущенко В. А.,
Файзуллін О. В., Домар Н. А., 2018

**Проблеми прогнозування ефективності та корекції схем
антихелікобактерної терапії з позиції персоніфікованої медицини**

Файзуллін О.В., Безкровна К.С.

*Кафедра загальної фармації та безпеки ліків,
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
faizullin.alexandr@gmail.com*

Вступ. В Україні, як і в більшості європейських країн, Національні рекомендації та стандарти лікування Нр-залежних захворювань шлунка засновані на рішеннях Маастрихтських конференцій. Ще Маастрихтським консенсусом 2 (2000 р.) було визначено, що жодна зі схем ерадикації *H. pylori* не може забезпечити стовідсоткового ефекту, і тому стратегія лікування хелікобактерної інфекції передбачає декілька ліній терапії: спочатку застосовуються схеми першої лінії, при неефективному лікуванні – одна зі схем другої лінії, а далі – й третьої [4]. На даний час незадовільна ефективність стандартних схем ерадикації *H. pylori* в деяких популяціях може перевищувати 20% [2]. Таким чином, питання з'ясування причин неефективності ерадикаційної антихелікобактерної терапії, пошук ефективних шляхів подолання цієї проблеми та оптимізація схем лікування набувають величезної актуальності.

Проблема неефективності ерадикаційної антихелікобактерної терапії найчастіше обговорюється в науковій літературі в контексті розповсюдження антибіотикорезистентних штамів *H. pylori*. Проте, слід зазначити, що резистентність до антибіотиків є далеко не єдиною причиною невдачі при проведенні антихелікобактерної терапії. Прийняті на даний момент стандартні схеми ерадикації *H. pylori* передбачають застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) у поєднанні з одним (подвійна схема) або двома (потрійна схема) антибактеріальними препаратами, такими як амоксицилін, кларитроміцин або метронідазол. ІПП підвищують рН шлункового соку до нейтральних значень, тим самим збільшуючи внутрішньошлункову концентрацію кислоточутливих антибіотиків, що підвищує ефективність терапії. В Маастрихтському консенсусі-4 (2010 р.) зазначено, що поряд з резистентністю до антимікробних препаратів і ступенем комплаєнсу пацієнтів до лікування, яке проводиться, ефективність ерадикації *H. pylori* може залежати і від генотипу CYP2C19 (S-мефенітоїн гідроксилази) [5].

Метою дослідження стало вивчення даних наукової літератури щодо впливу деяких генетичних поліморфізмів на результати антихелікобактерної терапії для підвищення її ефективності шляхом індивідуалізації підходів до вибору та дозування антисекреторних засобів, які у застосовуються у складі звичайних схем ерадикації *H. pylori*.

Матеріали та методи. В роботі були використані методи аналізу та узагальнення.

Результати та їх обговорення. У спеціальній літературі описано понад 20 алельних варіантів гена CYP2C19 [1]. Деякі з них обумовлюють повну втрату активності ферменту (варіанти від Cyp2C19*2 до Cyp2C19*8), її зниження (Cyp2C19*9, Cyp2C19*11, Cyp2C19*13) або підвищення (Cyp2C19*17), при чому Cyp2C19*2 та Cyp2C19*3 є найбільш розповсюдженими «повільними» алелями, інші зустрічаються набагато рідше (табл. 1) [7, 8]. «Дикий» алель асоціюється зі «швидким» типом метаболізму за CYP2C19.

Таблиця 1

Найбільш розповсюджені поліморфізми гена CYP2C19

Алельний варіант	Rs номер	Нуклеотидна заміна	Амінокислотна заміна
Cyp2C19*2	rs4244285	681 G >A	Pro227Pro
Cyp2C19*3	rs4986893	636 G >A	Trp212Ter

Відповідно до літературних даних, CYP2C19 є основним ізоферментом, що визначає шляхи біотрансформації ІПП, тому вивчення поліморфізму відповідного гена привертає увагу дослідників відносно ефективності та безпеки застосування препаратів даної фармакологічної групи та розробки практичних рекомендацій щодо індивідуалізованого вибору препарату відповідно до певного генотипу [3]. Доведено, що значна кількість «швидких метаболізаторів» за CYP2C19, не реагують, або погано реагують на лікування стандартними дозами ІПП, що виявляється низькою результативністю ерадикаційної антихелікобактерної терапії (табл. 2) [1].

Таблиця 2

Зв'язок основних генотипів CYP2C19 з метаболічним статусом їх носіїв та ефективністю лікування ІПП

Генотип CYP2C19	Тип метаболізму	Період напіввиведення ІПП	Ефективність ІПП
Гомозиготні носії «дикого» алеля	швидкий	близько 1 год.	низька
Гетерозиготні носії «повільних» алелей	проміжний	–	середня
Гомозиготні носії «повільних» алелей	повільний	від 2 до 10 год.	висока

За результатами мета-аналізу, що був проведений Padol S. et al. (2006), антихелікобактерна терапія із застосуванням омепразолу в складі подвійної та потрійної схем значно частіше призводить до успішної ерадикації *H. pylori* у повільних метаболізаторів у порівнянні зі швидкими та проміжними/ Інші автори вказують, що на фоні найрозповсюдженішої зі схем потрійної терапії

(омепразол 40 мг/добу або лансопразол 60 мг/добу + амоксицилін 2000 мг/добу + кларитроміцин 500 мг/добу протягом тижня) показники ерадикації *H. pylori* у швидких метаболізаторів досягають 73%, а у повільних – 98% [3].

Як видно з даних, що наведені у таблиці 3, повільні алельні варіанти CYP2C19, насамперед CYP2C19*2 (rs4244285) і CYP2C19*3 (rs4986893) відносно рідко зустрічаються серед осіб європеїдної раси, і навпаки, є дуже поширеними в азійській популяції, тому від 13 до 23% азійців є «повільними метаболізаторами» за CYP2C19. Частка «швидких метаболізаторів» серед азійців складає від 30 до 40%, у той час як серед населення Європи та США – до 70% [2].

Таблиця 3

Розповсюдженість основних генотипів CYP2C19 в окремих популяціях

Генотип CYP2C19	Поширеність
Гомозиготні носії «дикого» алеля	до 70% європеїдів; 30-40% азійської популяції
Гетерозиготні носії «повільних» алелей	25-27% європеїдів; 45-55% азійської популяції
Гомозиготні носії «повільних» алелей	3-5% європеїдів; 13-23% азійської популяції

Дані деяких оглядів показали, що в європейській популяції, в якій переважають гомозиготні за «диким» алелем особи, ефективність антихелікобактерної терапії на основі омепразолу і лансопразолу незалежно від резистентності до антибіотиків, приблизно на 20% нижча, ніж у азійців [3].

Голландською робочою групою з фармакогенетики Королівської Голландської асоціації клінічних фармацевтів (Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline of the Royal Dutch Pharmacists Association) за результатами систематичного огляду клінічних спостережень були розроблені рекомендації щодо корекції дози окремих ІПП залежно від результатів фармакогенетичного тестування. Відповідно до цих рекомендацій швидким метаболізаторам за Cyp2c19 рекомендується підвищити дозу ІПП на 50-400% у зв'язку з ризиком недостатнього терапевтичного ефекту при використанні стандартних доз. Так, для езомепразола підвищити дозу необхідно на 50-100%, для лансопразола – на 200%, для омепразола – на 100-200%, для пантопразола – на 400% [6].

Незважаючи на численні дані про зв'язок ефективності терапії інгібіторами протонної помпи з генотипом CYP2C19, необхідно зазначити, що кількість проспективних рандомізованих досліджень обмежена. В Україні проводилися лише поодинокі пілотні дослідження, що присвячені вивченню цієї проблеми [3]. Велике клінічне значення може мати той факт, що в метаболізмі ІПП, поряд з CYP2C19, беруть участь й інші ізоферменти цитохрому P450, зокрема, CYP3A4, CYP2D6 та CYP2C9, але основним альтернативним шляхом біотрансформації ІПП у «повільних метаболізаторів» за CYP2C19 є перетворення за участю CYP3A4. Таким чином, генотип CYP3A4

є ще одним чинником, який визначає метаболізм ІПП, хоча й меншою мірою ніж генотип CYP2C19. Необхідно зазначити, що в біотрансформації ІПП першого покоління (омепразол, лансопразол і пантопразол) обидва ферменти відіграють велику роль, тоді як в перетворенні рабепразолу та езомепразолу роль Cyp2C19 є менш значущою [2].

Висновки. Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що ефективність ерадикаційної антихелікобактерної терапії значною мірою залежить від ряду генетичних поліморфізмів, але цей феномен й досі вивчено недостатньо.

Більшість досліджень, що стосуються цієї проблеми, присвячені вивченню впливу поліморфізму CYP2C19 на ефективність ерадикації *H. pylori*, але в майбутньому необхідно вивчати й зв'язок з поліморфізмом інших ізоферментів системи CYP, а можливо й ферментів кон'югації. Ці дослідження можуть сприяти підвищенню ефективності застосування ІПП у складі подвійних та потрійних схем антихелікобактерної терапії. Можливо також, що широке впровадження генетичного тестування у майбутньому відіграватиме певну роль у профілактиці антибіотикорезистентності, оскільки допоможе відбирати пацієнтів, яким для ерадикації *H. pylori* достатньо подвійної антихелікобактерної терапії, що включає один антибіотик замість двох.

Література

1. Кляритская И. Л. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и клиническое значение его определения / И. Л. Кляритская, Ю. С. Работягова // Кримський терапевтичний журнал. – 2013. – № 1. – С.19–25.
2. Леонова М. В. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы / М. В. Леонова // Медицинский совет. – 2015. – № 17. – С. 96–103.
3. Передерий В. Г. Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ИПП / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, С. В. Клименко // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С.14–16.
4. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht 2 – 2000 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Mégraud, C. O'Morain et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – № 16. – P. 167–180.
5. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Mégraud, C.A. O'Morain et al. // Gut. – 2012. – 61(5). – P. 646–664.
6. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines / J. J. Swen, M. Nijenhuis, A de Boer et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 89, № 5. – P. 662–673.
7. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs4244285 .URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4244285. (дата звернення: 01.03.2018).
8. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs4986893 URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4986893. (дата звернення: 01.03.2018).