

Генотипирование по CYP2C19 пациентов с кислотозависимыми поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки как основа персонафицированной фармакотерапии

Е.В. Елохина^{1,2}, С.В. Скальский¹, Ж.В. Гудинова¹

¹ Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия

² Омская областная клиническая больница, Омск, Россия

Многие лекарственные средства подвергаются биотрансформации с участием изоформ микросомного фермента CYP2C19 семейства цитохромов. Фармакогенетические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства. В зависимости от этой способности в организме могут наблюдаться в одних случаях повышенные концентрации принимаемых лекарственных средств и проявление их токсического действия, в других – низкие концентрации и недостаточный терапевтический эффект. Многие ингибиторы протонной помпы (ИПП) подвергаются метаболизму в печени преимущественно под влиянием изофермента CYP2C19. Установлено, что генетический полиморфизм CYP2C19 [например, rs4244285 A/G (*1/*2) и rs4986893 A/G (*1/*3)] может влиять на результат лечения больных, принимающих ИПП. Представленный в данной работе анализ отечественных клинических исследований полиморфизма гена CYP2C19 и эффективности эрадикационной терапии показал, что на территории Российской Федерации быстрые и медленные метаболизаторы ИПП составляют значимую долю в когорте пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Распространенность мутаций гена CYP2C19 у пациентов с язвенной болезнью на территории Омской области соответствует общероссийским данным. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволяет сделать вывод о необходимости коррекции дозы ИПП (омепразола и лансопризола) у большинства пациентов, страдающих кислотозависимыми заболеваниями. Проведенные нами фармакоэкономические расчеты указывают на целесообразность включения методики определения полиморфизма гена CYP2C19 в стандарт обследования пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиморфизм гена CYP2C19, эффективность эрадикационной терапии, фармакоэкономический анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность современной фармакотерапии не абсолютна, несмотря на то что в большинстве случаев назначение лекарственных средств (ЛС) основывается на принципах доказательной медицины. Ответ на проводимую фармакотерапию зависит от многих составляющих: в 50 % случаев – от генетических факторов, но также от пола, возраста, тяжести основного заболевания, сопутствующих заболеваний, состояния печени и почек, совместно применяемых ЛС и БАДов, особенностей питания и вредных привычек [1]. Как известно, отличительной чертой генетических особенностей является их постоянство в течение жизни. Составление генетического паспорта пациентов позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, повысить эффективность и безопасность применения ЛС, а в некоторых случаях – определить тактику ведения [2]. Персонафицированная терапия – это принцип выбора ЛС и их доз в соответствии с результатами геномных и молекулярных исследований и, прежде всего, генотипирования, т.е. фармакогенетического тестирования [3].

Фармакогенетические исследования выявили неоднородность человеческой популяции по способности

метаболизировать лекарственные средства [4]. В результате в одних случаях можно наблюдать увеличение концентрации в организме принимаемых ЛС и проявление их токсического действия, в других – низкую концентрацию и недостаточный терапевтический эффект. Так, установлено, что стандартные схемы эрадикационной терапии больных язвенной болезнью (ЯБ), включающие как минимум антибактериальные и антисекреторные средства (чаще – ингибиторы протонной помпы; ИПП), не могут гарантировать уничтожение бактерий *Helicobacter pylori*. В различных этносах эффективность эрадикации *H. pylori* варьирует от 30 до 90 % [5]. Очевидных причин две: резистентность *H. pylori* и/или неэффективность антисекреторных средств.

Практически все ИПП метаболизируются ферментами CYP3A4 и CYP2C19 суперсемейства печеночных цитохромов. В метаболизме омепразола участвует в основном CYP2C19. Метаболизм эзомепразола определяется активностью CYP2C19 на 70 %, а на 30 % зависит от CYP3A4. Пантопризол и лансопризол метаболизируются этими ферментами примерно в равной степени. Что касается рабепразола, то его метаболизм осуществляется другими ферментными системами [6]. Таким образом, многие ИПП подвергаются ин-

тенсивному метаболизму в печени преимущественно под действием CYP2C19, а, следовательно, генетический полиморфизм CYP2C19, например, присутствие его в изоформе rs4244285 A/G (*1/*2) или rs4986893 A/G (*1/*3), может влиять на результат лечения больных, принимающих ИПП. В зависимости от генотипа CYP2C19 индивиды могут подразделяться на быстрых (БМ), промежуточных (ПМ) и медленных метаболизаторов (ММ) [7]. Пациенты, относящиеся к группе БМ, характеризуются ускоренным метаболизмом ИПП, и терапевтическая концентрация препарата в их крови поддерживается меньший промежуток времени, чем в группах ПМ и в особенности ММ [8]. Поэтому пациентам группы БМ при лечении кислотозависимых заболеваний рекомендуют назначать более высокие дозы ИПП [7]. Проведение фармакогенетического анализа перед назначением ИПП может быть затратоэффективной процедурой. Так, показано, что генотипирование CYP2C19 позволяет сохранить примерно \$5000 на каждые 100 протестированных пациентов [9].

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1) Анализ имеющихся данных о распространенности полиморфизма гена CYP2C19 на территории Российской Федерации и их сопоставление с результатами генотипирования по CYP2C19 больных ЯБ, проживающих в Омской области.

2) Экономическое обоснование необходимости включения методики выявления полиморфизма гена CYP2C19 в стандарт обследования больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, как критерия персонализированного подхода к выбору антисекреторной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки распространенности полиморфизма гена CYP2C19 и его влияния на эффективность эрадикационной терапии при кислотозависимых заболеваниях на территории России был выполнен поиск и анализ клинических исследований. Поиск осуществлялся в базе данных РИНЦ. Временной диапазон – с 2008 по 2012 гг.

При фармакоэкономических расчетах использовался метод «минимизации затрат» – частный случай анализа «затраты-эффективность», при котором производят оценку двух и более технологий, имеющих одинаковую эффективность и безопасность, но разную стоимость [10].

Расчет минимизации затрат производился по формуле [10]:

$$CMR = DC_1 - DC_2, \text{ где}$$

CMR – показатель разницы в затратах,

DC₁ – прямые затраты на применение первой технологии,

DC₂ – прямые затраты на применение второй технологии.

Таблица 1. Розничные цены на ЛС, входящие в стандарт лечения ЯБ

Наименование препарата	Разовая доза, мг	Стоимость средней разовой дозы, руб.
Омепразол	20	4,89
Лансопразол	30	20,52
Рабепразол	20	105,95
Эзомепразол	20	94,49
Амоксициллин	1000	12,74
Кларитромицин	500	50,62
Тетрациклин	500	4,45
Метронидазол	500	5,04
Левифлоксацин	500	61,98
Висмута трикалия дицитрат	120	9,15

Затраты на проведение эрадикационной терапии рассчитывались на основе средних розничных цен препаратов (средние цены в аптеках г. Омска по состоянию на 17.09.2012 г., <http://www.omdrug.ru/information/drugs.php>) (табл. 1).

Средняя стоимость фиброэзофагогастроуденоскопии (ФЭГДС) с верификацией *H. pylori* (быстрый уреазный тест) в клиниках Омска в 2012 г. составила 1000 руб. Ориентировочная стоимость исследования по выявлению полиморфизма гена CYP2C19 – 650 руб., хотя стоимость данного исследования в разных лабораториях может различаться в десятки раз [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализу были подвергнуты данные клинических исследований, описывающие полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность эрадикационной терапии (табл. 2).

В исследовании А.Р. Халиковой [11] распространенность аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 в популяции татар, населяющих территорию Республики Татарстан, составила 11,9 и 21,2 % соответственно. Таким образом, в изученной популяции доминирует фенотипическая группа БМ ИПП (43,1 %).

В работе Ю.А. Кучерявого [12] установлено, что наличие мутантного аллеля, определяющего фенотип ПМ и ММ, значительно повышает вероятность успеха эрадикационной терапии. В данном исследовании она составила 83,3 % у ПМ и ММ против 65,2 % у БМ.

В исследовании А.А. Нижевича [13] изучалось возможное влияние генетического полиморфизма CYP 2C19 на эффективность эрадикационной терапии у пациентов детского возраста. Установлено, что в группе БМ эрадикация *H. pylori* была достигнута у 65,6 % пациентов, в группе ПМ – у 71,4 %, а в группе ММ – у 83,3 % пациентов.

В исследовании В.Г. Корнюкова [14] изучался полиморфизм гена CYP2C19 у европеоидов и монго-

Таблица 2. Результаты проведенных в РФ (с 2008 по 2012 г.) клинических исследований полиморфизма гена CYP2C19 и его влияния на эффективность эрадикационной терапии кислотозависимых заболеваний

Дизайн исследования	Заболевание	Фенотип (число лиц)	Схема лечения	Частота эрадикации <i>H. pylori</i>	Значение p (достоверность)
Изучение распространенности полиморфизма гена CYP2C19 у татар (130 чел.) [11]	–	56 БМ 62 ПМ 12 ММ	–	–	–
Проспективное когортное исследование (78 чел.) [12]	ЯБЖ, ЯБДПК + НР	66 БМ 11 ПМ 1 ММ	Омепразол 20 мг x 2 р/д + амоксициллин 1000 мг x 2 р/д + кларитромицин 500 мг x 2 р/д 7 дней	43 БМ (65,2 %) 9 ПМ (81,8 %) 1 ММ (100 %)	ПМ/БМ p<0,05
Проспективное исследование (59 чел.) [13]	Гастрит/гастроуденит + НР	32 БМ 21 ПМ 6 ММ	Омепразол 1 мг/кг/сут + фуразолидон 10 мг/кг/сут + амоксициллин 25 мг/кг/сут или кларитромицин 7,5 мг/кг/сут 10 дней	21 БМ (65,6 %) 15 ПМ (71,4 %) 5 ММ (83,3 %)	–
Проспективное исследование (241 чел.) [14]	ЯБДПК + НР	120 БМ 97 ПМ 24 ММ БМ: 56,2 % европейцев, 37,5 % монголоидов, ПМ: 40,5 % европейцев, 22,5 % монголоидов, ММ: 3,3 % европейцев, 22,5 % монголоидов	Омепразол/лансопризол/эзопризол + амоксициллин 1000 мг x 2 р/д + кларитромицин 500 мг x 2 р/д Курс 7 дней	84 (70 %) БМ 76 (78,7 %) ПМ 23 (95,7%) ММ БМ: 70,9 % европейцев, 66,7 % монголоидов, ПМ: 77,4 % европейцев, 81,2 % монголоидов, ММ: 100 % европейцев, 94,4 % монголоидов	БМ/ММ p<0,001 ПМ/ММ p<0,01
Рандомизированное проспективное исследование (86 чел.) [15]	ЯБДПК + НР	34 БМ 38 ПМ 13 ММ	Омепразол 20 мг x 2 р/д + кларитромицин 500 мг x 2 р/д + амоксициллин 1000 мг x 2 р/д Курс 7 дней	59 % БМ 71 % ПМ 92 % ММ	БМ/ММ p<0,01 ПМ/ММ p<0,05

Сокращения:

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка, ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, БМ – быстрые метаболизаторы, ПМ – промежуточные метаболизаторы, ММ – медленные метаболизаторы.

лоидов. Выяснено, что группа БМ включала в среднем 49,8 % пациентов (56,2 % европейцев и 37,5 % монголоидов); ПМ – 40,3 % (40,5 % европейцев и 40 % монголоидов); ММ – 9,9 % исследуемых лиц (3,3 % европейцев и 22,5 % монголоидов). Средняя эффективность эрадикационной терапии у европейского населения составила 74,5 %, а у монголоидов – 78,8 %. При этом эффективность эрадикации у ММ приближалась к абсолютной в обеих этнических группах (100 % у европейцев и 94,4 % у монголоидов).

А.А. Степченко с соавт. [15] установили, что при назначении ИПП в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма у пациента (для БМ – большие дозы) процент эрадикации составил более 80 %. Если же всем пациентам проводилась стандартная терапия, результаты эрадикации были следующими: в подгруппе БМ – 62 %, у ПМ – 66 %, тогда как у ММ – 93 %.

Как видно из приведенных результатов исследований, у пациентов с фенотипом ММ эффективность

эрадикационной терапии выше, однако определяющий его генотип встречается относительно редко (от 3,3 до 22,5 % в разных этносах). Для всех остальных пациентов (БМ и ПМ) необходимо производить коррекцию дозы ИПП (омепразол и лансопризол) в сторону увеличения, чтобы достичь эффекта в максимально возможном проценте случаев.

В 2010 г. на территории Омской области нами было проведено фармакогенетическое исследование по выявлению полиморфизма гена CYP2C19 у пациентов, страдающих ЯБ. В исследование были включены 294 пациента (из них 198 человек, т.е. 67,35 %, – мужчины), проходивших стационарное лечение в гастрохирургическом и гастроэнтерологическом отделениях многопрофильного учреждения здравоохранения г. Омска. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, – 51,84 ± 0,65 лет.

В исследуемой популяции не было выявлено мутаций гена CYP2C19 по аллелю CYP2C19*3. Мутации

по аллелю CYP2C19*2 предопределили фенотип БМ у 71,43 %, ПМ – у 18,37 %, ММ – у 10,2 % пациентов.

Далее нами был проведен фармакоэкономический анализ (расчет ожидаемых затрат на один случай эффективного лечения больного ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*).

Анализировались прямые затраты на реализацию 4 моделей терапии больных ЯБ, ассоциированной *H. pylori* (табл. 3). При этом выполнение пациентом предписаний врача было принято за 100 %. В связи с обнаруженным в России довольно низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину и амоксициллину определение чувствительности к ним в расчетах не учитывалось [2, 7].

При реализации модели 1 лечение всех пациентов осуществлялось согласно стандартам эрадикационной терапии. До начала терапии и после проведения эрадикации всем пациентам предполагалось провести ФЭГДС с верификацией *H. pylori*. Терапию I линии (ИПП в стандартных дозировках + амоксициллин 1000 мг × 2 раза в день + кларитромицин 500 мг × 2 раза в день) назначали на 10 дней с дальнейшим долечиванием антисекреторными препаратами (ИПП) в половинных дозах в течение 4 недель. В случае неэффективности проводили эрадикационную терапию II линии (ИПП в стандартных дозировках + метронидазол 500 мг × 3 раза в день + тетрациклин 500 мг × 4 раза в день + висмута трикалия дицитрат (ВТД) 120 мг × 4 раза в день) в течение 10 дней с дальнейшим долечиванием ИПП в половинных дозировках в течение 4 недель.

Согласно результатам проведенного фармакоэпидемиологического исследования, эффективность терапии I линии у больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, на территории Омской области составила 78 %, т.е. практически в каждом четвертом случае была необходима терапия II линии. Даже при реализации терапии II линии средний показатель эрадикации составил в среднем лишь 76 % (60–100 %) [16]. Кроме того, к недостаткам данной модели нужно отнести тот факт, что при реализации терапии II линии пациенту необходимо ежедневно, до 4-х раз в сутки, принимать большое число таблеток и капсул (до 18 в сутки) с высокой вероятностью развития нежелательных явлений. Средняя стоимость одного случая эффективной терапии на основе омепразола составила 3926,5 руб., лансопразола – 4841,8 руб., эзомепразола – 9173,48 руб., рабепразола – 9844,52 руб.

Модель 2 предполагает исходно следование стандарту эрадикационной терапии. До начала и после проведения эрадикации выполняется ФЭГДС с верификацией *H. pylori*. Продолжительность терапии I линии (ИПП в стандартных дозировках + амоксициллин 1000 мг × 2 раза в день + кларитромицин 500 мг × 2 раза в день) – 10 дней с дальнейшим долечиванием антисекреторными препаратами в половинных дозах

в течение 4 недель. В случае неэффективности назначалась эрадикационная терапия II линии (ИПП в удвоенных стандартных дозах + метронидазол 500 мг × 3 раза в день + тетрациклин 500 мг × 4 раза в день + ВТД по 120 мг × 4 раза в день). В качестве альтернативы нами была рассмотрена тройная терапия с левофлорксацином: ИПП в двойной дозе дважды в сутки в сочетании с амоксициллином 2000 мг/сут и левофлорксацином 1000 мг/сут. В качестве эрадикационной терапии II линии после неудачной стандартной тройной терапии эта схема дает высокий результат [16]. Но с применением левофлорксацина связана проблема формирования резистентности к хинолонам вследствие целого ряда мутаций гена *gugA*. Следует обратить внимание, что в схемах терапии II линии дозы омепразола и лансопразола мы увеличили в 2 раза, а дозы рабепразола и эзомепразола оставили без изменений, исходя из того, что 89,8 % пациентов с ЯБ на территории Омской области являются быстрыми или промежуточными метаболиторами первых двух препаратов. По окончании курса терапии II линии пациентам вновь проводили ФЭГДС с верификацией *H. pylori*. В случае неудовлетворительного результата определяли чувствительность *H. pylori* к применяемым антибиотикам.

С учетом повторного курса терапии стандартными препаратами II линии, реализованного в связи с неэффективностью терапии I линии у 22 % пациентов, средняя стоимость одного случая эффективной терапии (тетрациклин, метронидазол, ВТД) на основе двойных доз омепразола и лансопразола составила 3978,14 руб. и 5058,49 руб., а на основе стандартных доз эзомепразола и рабепразола – 9173,48 руб. и 9844,58 руб. соответственно. При назначении альтернативной схемы (амоксициллин, левофлорксацин) стоимость возрастает до следующих величин: для схем на основе омепразола – 4153,96 руб., лансопразола – 5234,31 руб., эзомепразола – 9349,3 руб., рабепразола – 10 020,4 руб.

В модели 3 лечение пациентов осуществлялось согласно стандартам эрадикационной терапии. До начала терапии и после проведения эрадикации всем пациентам предполагалось выполнение ФЭГДС с верификацией *H. pylori*. Назначалась терапия I линии (ИПП + амоксициллин 1000 мг × 2 раза в день + кларитромицин 500 мг × 2 раза в день) на 10 дней с дальнейшим долечиванием антисекреторными препаратами в половинных дозах в течение 4 недель. Учитывая результаты фармакогенетического исследования пациентов с ЯБ на территории Омской области, на старте применялись двойные дозы омепразола и лансопразола, но стандартные дозы эзомепразола и рабепразола. В случае неэффективности терапии I линии определяли чувствительность *H. pylori* к указанным антибиотикам.

Эффективность такой терапии – 95–98 %. Средняя стоимость одного случая эффективной терапии на

Таблица 3. Сводные результаты фармакоэкономической оценки представленных моделей лечения

Варианты лечения	Средняя стоимость одного случая эффективной терапии, руб.			
	омепразол	лансопразол	эзомепразол	рабепразол
Модель 1	3926,5	4841,8	9173,48	9844,58
Модель 2 альтернативная схема тетрациклин+ метронидазол + ВТД амоксициллин + левофлоксацин	3978,14 4153,96	5058,49 5234,31	9173,48 9349,3	9844,58 10 020,4
Модель 3	3736,64	5237,12	7802,72	8352,8
Модель 4	4363,17	5788,62	8452,72	9002,8

основе омепразола составила 3736,64 руб., лансопразола – 5237,12 руб., эзомепразола – 7802,72 руб., рабепразола – 8352,8 руб.

Лечение пациентов согласно модели 4 проводилось в соответствии со стандартами эрадикационной терапии. До начала терапии и после проведения эрадикации всем пациентам выполняли ФЭГДС с верификацией *H. pylori* и генотипирование с определением полиморфизма гена CYP2C19. Основываясь на результатах генотипирования, пациентам с быстрым и промежуточным метаболизмом ИПП назначали двойные дозы омепразола и лансопразола, дозы эзомепразола и рабепразола – стандартные; медленным метаболитам – все ИПП в стандартных дозировках. В случае неэффективности терапии I линии определяли чувствительность *H. pylori*.

Эффективность терапии согласно такой модели лечения – 95–98 %. Средняя стоимость одного случая эффективной терапии на основе омепразола составила 4363,17 руб., лансопразола – 5788,62 руб., эзомепразола – 8452,67 руб., рабепразола – 9002,8 руб.

Результаты фармакоэкономических расчетов представлены в табл. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ выполненных ранее работ, а также результаты собственных исследований продемонстрировали преобладание в популяции российских граждан БМ и ПМ со значительными этнически обусловленными колебаниями. Распространенность мутаций гена CYP2C19 у пациентов с ЯБ на территории Омской области соответствует общероссийским данным. Таким образом, для большинства пациентов, страдающих кислотозависимыми заболеваниями, требуется коррекция дозы ИПП (омепразола и лансопразола) в сторону увеличения.

Описанные нами фармакоэкономические модели предлагают наиболее эффективные схемы терапии больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*. На практике чаще реализуется модель 1. Однако лечение практически каждого двадцатого больного оказывается безуспешным, несмотря на выполнение всех рекомендаций и финансовые затраты. Поскольку уро-

вень резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам первой линии в РФ остается довольно низким, наиболее вероятная причина неэффективности – особенности метаболизма наиболее часто применяемых ИПП: омепразола и лансопразола. В реальной практике модель 3 используется редко, но она является самой экономически выгодной. Более того: поскольку пациенты получают в этом случае лишь один курс эрадикационной терапии, это, безусловно, должно повышать их исполнительность в отношении назначенного лечения и снижать риски побочных эффектов. Из всех представленных вариантов тактики ведения пациентов модель 4 самая затратная (если в качестве ИПП взяты омепразол и лансопразол). Данная модель на практике не реализуется, но, учитывая персонализированный подход к пациенту, перспективы у данной модели есть. Полученные результаты генотипирования помогут не только индивидуально подобрать схему фармакотерапии для каждого пациента, но и станут вкладом в генетический паспорт пациента и позволят индивидуализировать подход к назначению препаратов из других фармакологических групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегемерзанова Н.К. Персонализированная медицина: фармакогенетическое тестирование для эффективного и безопасного применения варфарина при его дозировании. Казахстанский медицинский журнал. 2012; №5: 75–76.
2. Кукес В. Г., Бочков Н. П., Сычев Д. А., Раменская Г. В. Клиническая фармакогенетика: перспективное направление персонализированной медицины. Ведомости НЦ ЭСМП. 2007; №4: 7–10.
3. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование – новая медицинская технология. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; №2: 39–43.
4. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса. Клиническая фармакология и терапия. 2003; № 1: 32–38.
5. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину. Гастроэнтерология: прил. к журн. «Consilium-medicum». 2009; № 2: 4–8. URL: <http://www.consilium-medicum.com/gastro/article/19077/>.
6. Блюме Х. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы. РМЖ. 2009; № 9: 622–631.
7. Ishida Y., Goto Y., Kondo T., et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* according to genotypes of CYP2C19, IL-1B, and TNP- α . Int. J. Med. Sci. 2006; Vol. 3: 135–140.

8. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004; № 3: 32–41.
9. Wedlund P.T. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology*, 2000; 61(3); 174–183.
10. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Сура А.С. Клинико-экономический анализ (аналитический обзор, оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). – М.: Ньюмед, 2008. – 229 с.
11. Халикова А.Р. Изучение полиморфизма гена цитохрома P-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. *Практическая медицина*. 2012; №3 (58): 53–55.
12. Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; №4: 128–132.
13. Нижевич А.А. Изучение полиморфизма генов, ответственных за метаболизм ингибиторов протонной помпы у детей с *H. pylori* инфекцией: есть ли связь с эффективностью эрадикационной терапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; №3: 101–104.
14. Корников В.Г. Автореферат канд. диссертации «Фармакогенетические особенности эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки». – М., 2008.
15. Степченко А.А. Эффективность персонализированной фармакотерапии больных язвенной болезнью в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2010; № 2: 131–137.
16. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 248 с.

Сведения об авторах:

Елохина Елена Васильевна

ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ОмГМА, врач клинический фармаколог БУЗ ОО «ОКБ», Омск, Россия

Скальский Сергей Викторович

зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ОмГМА, канд. мед. наук, доцент, главный внештатный клинический фармаколог МЗ Омской области

Гудинова Жанна Владимировна

зав. кафедрой общей гигиены с курсом гигиены детей и подростков, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела инновационных проектов ОмГМА

Адрес для переписки:

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Телефон: +7 (3812) 23-15-69

E-mail: elochina@yandex.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Region of Russia

CYP2C19 Genotyping of Patients with Acid-Dependent Diseases of the Stomach and Duodenum as the Basis for a Personalized Pharmacotherapy

Ye.V. Yelokhina, S.V. Skalsky, Zh.V. Gudinova

Biotransformation of many pharmaceutical substances is mediated by various isoforms of the microsomal enzyme CYP2C19 belonging to the family of cytochromes. Pharmacogenetic studies have demonstrated the heterogeneity of human populations with respect to the capacity for metabolizing pharmaceutical drugs. Depending on this capacity, the concentration of the drug in the body may be elevated in some cases, leading to toxic effects, and lowered in other cases, leading to insufficient therapeutic efficacy. Many proton pump inhibitors (PPIs) are metabolized in the liver, primarily by isoenzyme CYP2C19. Genetic polymorphism of CYP2C19 [such as rs4244285 A/G (*1/*2) and rs4986893 A/G (*1/*3)] is known to affect the outcome of therapy with PPIs. In this article we present an analysis of clinical studies that were conducted in Russia and focused on CYP2C19 polymorphism and the efficacy of eradication therapy. Our analysis demonstrated that extensive and slow metabolizers of PPIs represent a considerable proportion of the cohort of patients with acid-dependent diseases in Russia. The frequency of mutations in CYP2C19 gene among patients with gastric ulcer in the Omsk region was similar to that reported in Russia at large. The results of our studies and a review of other publications indicate that the dose of PPIs (omeprazole and lansoprazole) should be adjusted in the majority of patients suffering from acid-dependent diseases. According to our pharmacoeconomic evaluation, it would be worthwhile to include the methods for identifying genetic polymorphisms of CYP2C19 in the standards of treatment for patients with gastric ulcer caused by *Helicobacter pylori*.

KEYWORDS: genetic polymorphism of CYP2C19, efficacy of eradication therapy, pharmacoeconomics.