

ЦИТОХРОМ P450 И МЕТАБОЛИЗМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, Б.Н. Марусанич

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: цитохром P450, ингибиторы протонной помпы, H. pylori-позитивные язвы двенадцатиперстной кишки, лечение.

Конец прошлого тысячелетия в гастроэнтерологии ознаменовался несколькими выдающимися событиями, которые во многом революционизировали наши представления об этиологии и патогенезе кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) и коренным образом изменили подходы к их диагностике и лечению. К таким событиям следует отнести: открытие инфекции H. pylori и доказательство ее этиопатогенетической роли при заболеваниях органов пищеварения; установление пороговых значений интрагастрального pH, необходимых для эффективного лечения пептических язв и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); создание принципиально новых классов эффективных кислотоснижающих препаратов, в первую очередь ингибиторов протонной помпы (ИПП); разработку основных принципов и методов антихеликобактерной терапии (АХТ) [4, 9, 30]. Все это позволило существенно улучшить результаты лечения КЗЗ, создать реальные предпосылки для вылечивания большинства больных язвенной болезнью. По мнению большинства гастроэнтерологов, успехи в лечении КЗЗ в ближайшем будущем будут связаны именно с этими событиями, в первую очередь — с совершенствованием кислотоснижающей и АХТ [17, 19, 29, 33].

Однако успехи, достигнутые в лечении КЗЗ, поставили перед исследователями и целый ряд новых вопросов. Почему, например, во многих случаях, даже при использовании проверенных брэндовых антисекреторных препаратов, мы не получаем должного кислотоснижающего эффекта? От чего зависит стабильность и предсказуемость фармакологического эффекта кислотоснижающих и антихеликобактерных препаратов? Насколько высока вероятность изменения фармакологических эффектов при совместном применении нескольких препаратов?

Получить ответы на эти и другие вопросы во многом позволила фармакогенетика (фармакогеномика) — новое направление в молекулярной диагностике и молекулярной фармакологии, в задачи которой входит поиск генов человека, от полиморфизма которых зависит метаболизм и, как правило, терапевтический эффект многих препаратов. Следует подчеркнуть, что фармакогенетика тесно связана с изучением печеночной системы цитохрома P450, которая явилась хорошей моделью для проведения исследований в этой области [1]. К сожалению, большинство практических врачей пока еще не только плохо себе представляют, какую роль играет сис-

тема цитохрома P450 в метаболизме лекарств, но и не знают ее строения и биологических функций.

Как известно, большинство лекарственных препаратов являются гидрофобными соединениями с липофильной структурой. Это важно для их связи с гидрофобными рецепторами и ферментами, а также для проникновения через липофильные клеточные мембраны и достижения внутриклеточных мишеней: митохондрий, ядер или других органелл. Если лекарства после непосредственного действия не станут гидрофильными, то они потенциально могут бесконечно долго циркулировать в крови. В печени гидрофобные лекарства подвергаются определенной биотрансформации и превращению в гидрофильные соединения, которые могут выводиться почками. Именно для осуществления реакций биотрансформации и служит цитохром P450 — комплекс, состоящий из белка и железосвязывающей системы порфирина (она родственна по структуре миоглобину и гемоглобину), являющийся частью эндоплазматического ретикула гепатоцитов — системы мембран, содержащей большое количество липопротеинов.

Буква P в названии цитохрома P450 происходит от слова «пигмент». Число 450 означает, что железосодержащий фермент, который активно связывает углерода окись, после связывания в редуцированном состоянии при длине волны 450 нм способен к абсорбции. В данном случае железо служит не для связывания и транспорта кислорода, а для его активации [30].

Существует около 250 различных видов цитохрома P450, которые участвуют не только в метаболизме лекарств, но и в синтезе стероидов, превращении гемоглобина в билирубин, а также выполняют и другие функции. При всем своем многообразии основной функцией цитохрома P450 все же является активация кислорода, что необходимо для первой фазы биотрансформации гидрофобных соединений — реакции оксигенации с образованием гидроксильной группы, образования гидрофильных метаболитов и их элиминации. В некоторых случаях происходит дальнейшее повышение водорастворимости. При этом уже образовавшиеся в первую фазу метаболиты дополнительно конъюгируются с глюкуроновой кислотой (вторая фаза биотрансформации) или с сульфатными остатками (третья фаза биотрансформации), в результате чего возникают легко растворимые соли, которые также выводятся из организма [30, 36].

В обозначении каждого фермента цитохрома P450 последовательно фигурирует название семейства (CYP1, CYP2, CYP3), подсемейств A, B, C, D, E и соответствующего порядкового номера, например, 19 в CYP2C19. Частота и значимость каждого из ферментов цитохрома P450 различны. Наиболее яркое различие между частотой и значимостью наблюдается у фермента CYP2D6, который обеспечивает распад большого количества высокоэффективных фармакологических субстанций в самых разных органах. При его ограниченной способности расщеплять лекарства возникает существенные клинические проблемы. Иногда они настолько выражены, что многие фармацевтические компании крайне неохотно разрабатывают вещества, которые расщепляются с помощью CYP2D6 [30, 43].

Существует такое понятие, как полиморфизм P450. Его смысл заключается в различном генетическом контроле активности некоторых ферментов P450 в разных популяциях. Этот феномен обуславливает различную ферментативную активность этой системы у разных людей. К полиморфным ферментам относятся CYP2C19, 2D6 и 1A2. В случае использования лекарств с узким терапевтическим «окном», метаболизирующихся этими ферментами, их генетически обусловленная сниженная активность может приводить к повышению уровня препарата в крови, экстремальному изменению картины крови и неконтролируемым фармакологическим воздействиям [46]. Феномен полиморфизма указанных ферментов P450 имеет, по крайней мере, 2 клинически значимых эффекта. Во-первых, он может вызывать генетически обусловленную индивидуальную вариабельность фармакологического эффекта некоторых препаратов, взаимодействующих с указанными ферментами. Во-вторых, если два или более препаратов метаболизируются одним из этих ферментов, то это неизбежно приведет к их взаимодействию и, возможно, к взаимному антагонизму, что может вызвать повышение концентрации препарата в сыворотке крови, увеличить период его полураспада и в худшем случае — привести к побочным действиям [1, 46].

Полиморфизм P450 был впервые изучен на гене, кодирующем структуру фермента CYP2C19 (De Marais и соавторы, 1994). При изучении метаболизма и клинической эффективности противосудорожного препарата S-мефенитоина было установлено, что они зависят от полиморфизма гена CYP2C19, выра-

жающегося в том, что вследствие мутации и замены всего одного нуклеотида в 5-м экзоне гена CYP2C19, при синтезе гидроксилазы CYP2C19, она оказывается короче на 20 аминокислот и становится функционально неактивной. В зависимости от состояния этого гена было выделено 3 группы пациентов: гомозиготы, гетерозиготы и лица с мутантным генотипом [10].

При нормальном генотипе (гомозиготы) мутации в обоих аллелях гена CYP2C19 отсутствуют, и метаболизм мефенитоина происходит быстро. Во 2-й группе больных такая мутация имеется в одной аллели гена (гетерозиготы), и метаболизм мефенитоина осуществляется медленнее. Наконец, у лиц с мутантным генотипом (3-я группа), у которых мутация прослеживается в обоих аллелях гена, метаболизм мефенитоина выражено замедлен. Впоследствии это открытие позволило объяснить индивидуальную вариабельность действия многих лекарственных препаратов [10, 21, 46].

Так, после синтеза различных ИПП и изучения их клинической эффективности оказалось, что подавление желудочной секреции стандартными дозами ИПП варьирует в довольно широких пределах (40—100%). Дальнейшие исследования показали, что это связано с особенностями их метаболизма. Было установлено, что биотрансформация ИПП в организме человека происходит под воздействием системы цитохрома P450, главным образом ее изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, а полиморфизм последнего выражено влияет на фармакокинетику омепразола и лансопразола [2, 3, 7, 8, 12, 21, 22, 26, 32, 35, 43]. Именно эти особенности метаболизма имеют важное клиническое значение в отношении кислотоснижающего действия ИПП, которые вследствие полиморфизма CYP2C19 при использовании стандартных доз не всегда приводят к ожидаемому снижению кислотности как у здоровых добровольцев, так и у больных с КЗЗ (табл. 1) [7, 8, 12, 21—23].

Как это ни парадоксально, но вследствие быстрого метаболизма у гомозигот стандартные дозы ИПП подавляют желудочную секрецию хуже, чем у гетерозигот и лиц с мутантным генотипом. Таких людей называют быстрыми метаболиторами ИПП, и они составляют подавляющее большинство европеоидной популяции (90% и более). К сожалению, основные результаты лечения КЗЗ с помощью ИПП у них хуже, чем у так называемых медленных метаболиторов,

Таблица 1.

Распределение в популяции	По полиморфизму гена CYP2C19	Скорость метаболизма ИПП (омепразол, лансопразол)	Кислотоснижающий эффект
90% европеоидной популяции	Гомозиготы (мутаций не наблюдается)	Быстрый	Низкий
10% европеоидной популяции	Гетерозиготы (мутация в 1-й аллели)	Замедленный	Средний
20—30% азиатской популяции	Мутантный генотип (мутация в обоих аллелях)	Медленный	Высокий

к которым относятся гетерозиготы и лица с мутантным генотипом. Количество последних в европейской популяции составляет около 10%, однако в азиатской популяции их количество увеличивается до 20—30% [46]. Кроме более выраженного антисекреторного эффекта ИПП, у медленных метаболизаторов выше и частота эрадикации *H. pylori*-инфекции при проведении двойной и тройной АХТ (для достижения 100% эрадикации при тройной терапии у них доза ИПП может быть в 4 раза ниже, чем у гомозигот (табл. 2) [12—14, 20, 42, 43].

Это объясняет тот эмпирически установленный факт, что ИПП и АХТ в Японии более эффективны, чем в Европе и США. Сравнительно недавно проведенный метаанализ 12 исследований эффективности АХТ на основе омепразола и лансопразола в зависимости от полиморфизма *CYP2C19* у пациентов европейской и азиатской популяций показал, что, независимо от резистентности к антибиотикам, уровень эрадикации среди европейцев с нормальным генотипом, который встречается у большинства европейцев, примерно на 20% ниже [20, 22, 41, 42].

В связи с вышеизложенным становится понятным, почему нередко у некоторых пациентов мы не получаем должного кислотоснижающего эффекта от применения, казалось бы, проверенных брэндовых препаратов, в первую очередь — омепразола и лансопразола. По всей видимости, такие пациенты относятся к гомозиготам, у которых гидроксилаза *CYP2C19* работает нормально, метаболизм ИПП осуществляется быстро, вследствие чего ускоряется период полувыведения препарата, а его кислотоснижающий эффект в итоге ниже, чем при применении у пациента с мутантным фенотипом и замедленным метаболизмом.

Очевидно, чтобы преодолевать проблемы полиморфизма гена *CYP2C19* в отношении ИПП, необходимо использовать препараты с другим типом метаболизма в системе цитохрома P450. Эта проблема частично уже была решена при создании новых классов ИПП. Так, пантопразол имеет более низкую аффинность к печеночной системе цитохрома P450 и в меньшей степени взаимодействует с ней, чем омепразол и лансопразол [6, 11, 15, 21, 23, 24, 39, 40]. Рабепразол имеет дополнительный неферментативный путь метаболизации и вследствие этого меньше реагирует с изоферментом *CYP2C19* [2, 16]. Эзомепразол, являющийся левовращающим оптическим изомером омепразола, в меньшем количестве, чем последний, подвергается клиренсу после воздействия с цитохромом P450 2C19, вследствие чего его кислотоснижающий эффект более предсказуем, выражен и продолжителен [1, 24, 25]. Еще

один недавно созданный ИПП — тенатопразол. Синтезировала его японская фирма Mitsubishi Pharma и активно разрабатывает французская фирма Negma-Gild Laboratories. Он имеет принципиально другой метаболизм, так как в отличие от других ИПП не является замещенным бензимидазолом и не метаболизируется цитохромом P450. Предварительные экспериментальные и клинические исследования показывают, что антисекреторная активность тенатопразола в 2—4 раза выше, чем омепразола, и не имеет индивидуальной вариабельности у европейцев и азиатов [31, 33, 44].

Второй вопрос, требующий более подробного обсуждения при рассмотрении системы цитохрома P450, — это вопрос о вероятности изменения фармакологических эффектов при совместном применении ИПП и других препаратов. Метаболизируясь в печени, большинство антисекреторных препаратов, в том числе омепразол и частично лансопразол, влияют на микросомальные ферменты гепатоцитов, изменяют монооксидазную активность системы цитохрома P450 и могут ингибировать метаболизм других совместно принимаемых лекарственных средств. Возможное изменение фармакологического эффекта может наблюдаться также у лиц с мутантным генотипом, при сопутствующих заболеваниях печени (нередко недиагностированных), у пожилых людей, особенно при необходимости длительного совместного приема ИПП и других препаратов при ГЭРБ [1, 3, 7, 8].

Следует сказать, что полифармация в клинической практике встречается достаточно часто, однако ее опасность практическими врачами недооценивается [18, 24]. Так, в возрасте 65 лет в среднем пациенты принимают 3—8 прописываемых и не прописываемых препаратов. Более 40% пожилых пациентов принимают, по меньшей мере, одно лекарство, о котором не сообщает лечащему врачу [30, 43]. Все это повышает вероятность возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий. Так, если при совместном приеме 2 препаратов частота межлекарственных взаимодействий составляет 5%, то при совместном использовании 5 они встречаются уже в каждом втором случае, 8 — наблюдаются всегда [43]. К препаратам, часто применяющимся в клинике и метаболизирующимся цитохромной системой, относятся диазепам, фенитоин, R-варфарин, бета-блокаторы, дигоксин, теofilлин, диклофенак, этанол, фенацетин, ацетаминофен, кларитромицин и многие другие [7, 21, 25, 36, 42, 43].

В тех случаях, когда необходим совместный прием этих препаратов с ИПП, желательнее использовать

Таблица 2. Эффективность АХТ на основе омепразола и лансопразола в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19* [42], %

Терапия	Генотип		
	Гомозиготы	Гетерозиготы	Мутантный генотип
Оме + Амо	50	—	100
Оме + Амо + Клари	86	—	100
Ланзо + Амо + Клари	72,7	92,1	97,8

ІПП с более низкой афинностью к печеночной цитохром Р450-ферментной системе, не влияющий на ее активность и не дающий клинически значимых перекрестных реакций с вышеуказанными препаратами. К таким препаратам относится пантопразол, который по этому показателю превосходит другие ІПП (табл. 3) [5, 6, 11, 15, 21, 23, 39, 40].

Нами проанализированы результаты лечения 152 больных с *H. pylori*-позитивной язвой двенадцатиперстной кишки (102 мужчины, 50 женщин) с сопутствующей артериальной гипертензией (112 больных), постоянно принимающих нифедипин, и сопутствующими неврозами и расстройством сна (40 больных), по поводу которых больным назначали диазепам (реланиум). Всем больным проводили 7-дневную тройную антихеликобактерную терапию: ІПП в стандартной дозе (омепразол или пантопразол) + кларитромицин (клацид) по 500 мг + амоксицилин (флемоксин) по 1000 мг 2 раза в 1 сут с последующим «долечиванием» стандартной дозой ІПП раз в сутки в течение 2 нед.

Как уже было сказано, кларитромицин, нифедипин и диазепам метаболизируются с участием СYP3A4, который также метаболизирует и ІПП. В связи с этим риск межлекарственных взаимодействий и возникновения побочных эффектов при совместном приеме этих препаратов повышен. В зависимости от того, какой ІПП назначали, больных разделили на 2 группы. Больным 1-й группы (80 пациентов) назначали пантопразол («Контролок») по 40 мг, 2-й (72 больных) — омепразол по 20 мг (концерн «Стирол», Украина). Эффективность лечения оценивали по частоте заживления дуоденальных язв через 4 нед. Антихеликобактерную эффективность оценивали по резуль-

татам ¹³С-мочевинного дыхательного теста через 4 нед после окончания лечения. Безопасность и переносимость лечения оценивали на основании данных объективного исследования, субъективных жалоб больного, изменения лабораторных показателей, в зависимости от частоты, характера и степени выраженности побочных эффектов.

Все больные закончили курс лечения полностью. Через 4 нед лечения полное рубцевание дуоденальных язв эндоскопически зафиксировано у всех больных 1-й группы и у 69 больных (95,8%) 2-й (P > 0,05). Анализ антихеликобактерной эффективности изученных схем лечения показал, что эрадикация *H. pylori*-инфекции по результатам ¹³С-дыхательного теста, проведенного через 4 нед после окончания лечения, была достигнута у 78 больных (95%) 1-й группы и 61 больного (84,7%) 2-й (P < 0,05). В ходе антихеликобактерной терапии фиксировали все клинически выраженные побочные эффекты. Легкие побочные эффекты (изменение вкусовых качеств, кандидоз полости рта, тошнота, преходящая диарея, метеоризм, головная боль) были зафиксированы у 30 больных (37,5%) 1-й группы и 37 больных (51,4%) 2-й (P < 0,05). Поскольку эти побочные эффекты не оказывали существенного негативного влияния на состояние больных, никаких дополнительных препаратов для их коррекции не назначали. У 7 больных (9,7%) 2-й группы после тройной терапии отмечалось кратковременное повышение уровня сывороточных трансаминаз. В 1-й группе гепатотоксических эффектов не наблюдалось ни в одном случае.

Таким образом, результаты исследования подтвердили тот факт, что пантопразол («Контролок») является высокоэффективным и безопасным средством

Таблица 3. Межлекарственные взаимодействия ІПП с другими препаратами

	Омепразол	Эзомепразол	Лансопразол	Рабепразол	Пантопразол
Антациды	0	—	+	0	0
Карбамазепин	+	—	—	—	0
Контрацептивы	—	—	+—	0	0
Диазепам	+	+	0	—	0
Диклофенак	0	—	—	+	0
Дигоксин	0	—	—	—	0
Этанол	0	—	0	—	0
Глибенкламид	—	—	—	—	0
Метопролол	0	—	—	—	0
Кларитромицин	+—	—	—	—	0
Нифедипин	+	—	—	—	0
Фенитоин	+	+	0	—	0
Пироксикам	0	—	—	0	0
Теofilлин	0	—	+	0	0
Варфарин	+	0	0	0	0

Примечание. + Взаимодействия зафиксированы; 0 — взаимодействий нет; +— конфликтные результаты; — данных нет.

вом, а его применение в сочетании с препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450 (нифедипин, диазепам), более предпочтительно, чем с другими ИПП, особенно при проведении антихеликобактерной терапии на основе кларитромицина. В составе комбинированной антихеликобактерной тройной терапии (вместе с амоксициллином и кларитромицином) пантопразол («Контролок») обеспечил достоверно более высокий уровень эрадикации *H. pylori* (95%), чем омепразол (84,7%), не давал клинически значимых побочных эффектов и, в отличие от омепразола, не оказывал гепатотоксического действия.

Вышеперечисленные преимущества пантопразола («Контролока») обусловлены его мощным антисекреторным действием, точностью и стабильностью фармакологического эффекта, отсутствием воздействия на печеночную цитохром P450-энзимную систему и связанного с этим перекрестного взаимодействия с другими лекарственными препаратами, высокой клинической эффективностью, переносимостью и безопасностью, что позволяет рассматривать его

как один из наиболее оптимальных противоязвенных препаратов.

Таким образом, следует сказать, что проблемы, связанные с метаболизмом и лекарственными взаимодействиями, плохо знакомы практическим врачам и научным работникам. Во многих случаях мы не получаем ожидаемого эффекта вследствие индивидуальных особенностей метаболизма лекарственных средств, в частности ИПП. При одновременном применении нескольких препаратов, метаболизирующихся цитохромом P450, их эффективность может меняться. Стабильность и предсказуемость фармакологического эффекта может быть достигнута при применении наиболее безопасных препаратов, слабо метаболизирующихся цитохромом P450. В качестве наиболее оптимального и универсального ИПП, особенно в составе эрадикационной терапии на основе кларитромицина, и случаях, когда пациенты дополнительно вынуждены постоянно или эпизодически принимать препараты, метаболизирующиеся цитохромом P450, следует рассматривать пантопразол («Контролок»).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса // Клини. фармакол. и тер.— 2003.— Т. 12, № 1.— С. 32—37.
2. Adachi K., Katsube T., Kawamura A. et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2000.— 14 (10).— P. 1259—1266.
3. Andersson T. Omeprazole drug interaction studies // Clin. Pharmacokinet.— 1991.— 21.— P. 195—212.
4. Axon A. The role of acid inhibition in the treatment of *H. pylori* infection // Scand. J. Gastroenterol.— 1994.— 29, Suppl. 201.— P. 16—23.
5. Bardhan K.D., Slater D.N., Morton D. et al. Pantoprazole-based therapy is effective for *H. pylori* eradication // Gastroenterology.— 1996.— 110.— A57.
6. Beil W., Hannemann H., Madge S. et al. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability // Eur. J. Pharmacol.— 1992.— Aug. 6, 218.— P. 265—271.
7. Bekkers C.H., Touw D.J., Lamers C.B., Geus W.P. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and acid-inhibitory effects of oral lansoprazole and omeprazole // Br. J. Clin. Pharmacol.— 2002.— 54 (5).— P. 553.
8. Chang M., Tybring G., Dahl M. et al. Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazole — suitability of omeprazole as a probe for CYP2C19 // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1995.— 39 (5).— P. 511—518.
9. Chiba N., Rao B., Rademaker J. et al. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *H. pylori* // Am. J. Gastroenterol.— 1992.— 87.— P. 1716—1727.
10. De Marais S., Wilkinson G., Blaisdell J. et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans // J. Biol. Chem.— 1994.— 269 (22).— P. 15419—15422.
11. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs.— 1996.— 51, 3.— P. 460—482.
12. Furuta T., Ohashi K., Kosuge K. et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans // Clin. Pharmacol. Ther.— 1999.— 65 (5).— P. 552—561.
13. Furuta T., Shirai N., Takashima M. et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and claritromycin // Clin. Pharmacol. Ther.— 2001.— 69 (3).— P. 158—168.
14. Furuta T., Takashima M., Shirai N. et al. Cure of refractory duodenal ulcer and infection caused by *Helicobacter pylori* by high doses of omeprazole and amoxicillin in a homozygous CYP2C19 extensive metabolizer patient // Clin. Pharmacol. Ther.— 2000.— 67 (6).— P. 684—689.
15. Hartman M., Bliesath H., Zech K. et al. Lack of induction of CYP1A2 activity in man by pantoprazole // Gut.— 1995.— 37.— Suppl. 2.— P. 363.
16. Horai Y., Kimura M., Furuie H. et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2001.— 15.— P. 805—812.
17. Howden C.W. Optimizing the pharmacology of acid control in acid-related disorders // Am. J. Gastroenterology.— 1997.— 92.— P. 17—21.
18. Humphries T. Famotidine: A Notable Lack of Drug Interactions // Scand. J. Gastroenterol.— 1987.— Vol. 22.— P. 55—60.
19. Hunt R.H. Peptic ulcer disease: Defining the treatment strategies in the era of *Helicobacter pylori* // Am. J. Gastroenterol.— 1997.— 92.— P. 36—43.
20. Inaba T., Mizuno M., Kawai K. et al. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2002.— 17 (7).— P. 748—753.
21. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet.— 1998.— 23.— P. 19—26.
22. Katsuki H., Nakamura C., Arimori K. et al. Genetic polymorphism of CYP2C19 and lansoprazole pharmacokinetics in Japanese subjects // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1997.— 52 (5).— P. 391—396.
23. Koop H., Kuli S., Flug M. et al. Comparison of 24-h intragastric pH and 24-h gastrin profiles during therapy with the proton pump inhibitors pantoprazole and omeprazole // Gut.— 1994.— 35 Suppl. 4.— P. 79.
24. Kromer W. Similarities and Differences in the Properties of Substituted Benzimidazoles: A Comparison between Pantoprazole and Related Compounds // Digestion.— 1995.— 56.— P. 443—454.

25. Kromer W., Horbach S., Luhmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis // *Pharmacology*.— 1999.— 59.— P. 57—77.
26. Lamba J.K., Lin Y.S., Schuetz E.G., Thummel K.E. Genetic contribution to variable human CYP3A — mediated metabolism // *Adv. Drug. Devil. Rev.*— 2002.— Vol. 54, N 10.— P. 1271—1294.
27. McTavish D., Buckley M., Heel R. Omeprazole. An update review of its pharmacology and therapeutic use acid-related disorders // *Drugs*.— 1991.— 42.— P. 138—170.
28. Megraud F., Bouchard S., Lamouliatte H. Proton pump inhibitors have an antimicrobial activity against *H.pylori* infection // *Gastroenterology*.— 1991.— 100, Suppl.— P. A123.
29. Modlin I.M. Histamine — a remembrance of things past... the proton pump — an understanding of the present. 5th United European Gastroenterology Week, November 2—6, 1996. Satellite symposium: Proton Pump Inhibition: efficacy, safety, eradication.
30. Modlin I., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. — /shhnetztor-Verlag GmbH D., Konstanz.— P. 1999.
31. Nakamura T. Proton pump inhibitors: Tenatoprazole (TU199) // *Nippon. Rinsho*.— 2002.— Vol. 60, Suppl. 2.— P. 650—654.
32. Pearce R., Rodrigues A., Goldstein J., Parkinson A. Identification of the human P450 enzymes involved in lansoprazole metabolism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1996.— 277 (2).— P. 805—816.
33. Sachs G., Shin J., Besancon M. The continuing development of gastric acid inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1993.— 7, Suppl.1.— P. 4012.
34. Sachs G., Shin J. Differential reversal of inhibition of gastric H/K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— 96.— S71.— Abstr. 223.
35. Sagar M., Tybring G., Dahl M. *et al.* Effects of omeprazole on intragastric pH and plasma gastrin are dependent on the CYP2C19 polymorphism // *Gastroenterology*.— 2000.— 119 (3).— P. 670—676.
36. Sakai T., Aoyama N., Kita T. *et al.* CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects // *Pharm. Res.*— 2001.— 18 (6).— P. 721—727.
37. Sohn D., Kwon J., Kim H., Ishizaki T. Metabolic disposition of lansoprazole on relation to the S-mephenytoin 4-hydroxylation phenotype status // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1997.— 61 (5).— P. 574—582.
38. Soll A. Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease // *JAMA*.— 1996.— 275.— P. 622—629.
39. Steinijans V., Huber R., Hartmann M. *et al.* Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 1996.— 34 (1 Suppl.).— P. S31—S50.
40. Tanaka M., Ohkubo T., Otani K. *et al.* Stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2001.— 69 (3).— P. 108—113.
41. Tanigawara Y., Aoyama N., Kita T. *et al.* CYP2C19 genotype-related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by *Helicobacter pylori* // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1999.— 66 (5).— P. 528—534.
42. Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Gut*.— 2004.— 53 (Suppl. VI).— P. A123.
43. Tucker G. The interaction of proton pump inhibitors with the cytochromes P450 // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1994.— 8.— P. 33—38.
44. Yasuda S., Horai Y., Tomono Y. *et al.* Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole on relation to S-mephenytoin 4-hydroxylation status // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1995.— 58 (2).— P. 143—154.
45. Verdu E., Armstrong D., Frazer R. Interaction between *H. pylori* infection and acid inhibition by omeprazole // *Hepato-gastroenterology*.— 1994.— 41.— P. 94.
46. Weber W. Populations and genetic polymorphisms // *Mol. Diagn.*— 1999.— 4 (4).— P. 299—307.

ЦИТОХРОМ P450 І МЕТАБОЛІЗМ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, Б.Н. Марусанич

У статті розглянуто біологічну суть системи цитохрому P450, її роль у метаболізмі різних лікарських препаратів, у тому числі протонної помпи. Зроблено висновок про те, що ефективним препаратом, котрий слабо метаболізується системою цитохрому P450 і не справляє міжлікарської взаємодії в разі спільного використання, є пантопразол («Контролок»).

CYTOCHROM P450 AND PROTON PUMP METABOLISM

S.M. Tkach, Y.G. Kuzenko, B.N. Marusanich

In the article the biological nature of cytochrome P450 and its importance in metabolism of different drugs, including PPI, are discussed. A conclusion has been made that pantoprazole (Controloc) is an effective PPI with the mild metabolism in CYP P450 system and the lack of drug interactions in case of combined treatment.