

С.М. Ткач^{1,2}, Л.А. Онищук²¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Полиморфизм изофермента CYP 2C19*17 как фактор риска пептических язв, индуцированных применением нестероидных противовоспалительных препаратов

В статье рассмотрены новые факторы риска развития пептических язв, индуцированных применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в частности полиморфизм различных изоферментов системы цитохрома P450. На основе результатов исследований пяти различных полиморфизмов (CYP 2C9*2, CYP 2C9*3, CYP 2C19*2, CYP 2C19*3 и CYP 2C19*17) установлено, что пептические язвы строго ассоциируются только с наличием генотипа CYP 2C19*17, что, возможно, связано с его участием в метаболизме арахидоновой кислоты и угнетении гастропротекции. Таким образом, полиморфизм CYP 2C19*17 можно рассматривать как один из факторов риска развития НПВП-гастропатии, хотя для более полных заключений необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, риск-фактор, полиморфизм CYP 2C19.

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одни из наиболее широко применяемых лекарственных средств: ежедневно в мире их принимают >30 млн людей. Популярность и широкое применение НПВП объяснимо их значительным анальгезирующим и противовоспалительным эффектом при острых и хронических костно-мышечных нарушениях, в том числе артите, а также при болевых синдромах разного генеза. К сожалению, применение НПВП существенно ограничено из-за их побочных эффектов (ПЭ), в первую очередь — гастроинтестинальных (Chan F.K., 2005; Bhatt D.L. et al., 2008; Hunt R.H. et al., 2009).

НПВП-гастропатия — эрозивно-язвенное поражение гастродуodenальной зоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающее при применении НПВП и ацетилсалicyловой кислоты и имеющее характерную клинико-эндоскопическую картину. Ее диагностическими критериями являются хронологическая связь с применением НПВП, асимптомность/стертость клинической картины, высокий риск манифестиации кровотечением, острые часто множественные повреждения, преимущественная локализация в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язв, фoveолярная гиперплазия слизистой оболочки и достаточно быстрое заживление при отмене НПВП. Гастродуodenальная токсичность НПВП объясняется блокадой продукции цитопротекторных простаноидов, опосредованных циклооксигеназой (ЦОГ)-1, таких как простагландин E₂ и простациклин. Высокоце-

лективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные гастродуodenальные повреждения, чем неселективные НПВП, угнетающие ЦОГ-1 и -2, однако полностью проблему гастротоксичности не решают (Micklewright R. et al., 2003; McNamara D., 2004; Scarpignato C., Hunt R.H., 2010).

Чрезвычайную актуальность проблемы обусловливают большое число госпитализаций и летальных исходов, связанных с применением НПВП, а также высокие экономические затраты на лечение НПВП-гастропатии, неуклонно возрастающие с каждым годом. Изъязвления и кровотечения, индуцированные применением НПВП, по-прежнему остаются одной из главных клинических проблем внутренней медицины. По данным разных исследований, примерно у 25–40% хронических пользователей НПВП возникают эрозии и пептические язвы (ПЯ) гастродуodenальной зоны, а у 2–4% — кровотечения или перфорации. У многих больных, особенно пожилого возраста, применение НПВП может принести больше вреда, чем пользы. Относительный риск (ОР) развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие НПВП-индуцированных язв составляет 3; 6 и 7,6 соответственно (Chan F.K., 2005; Scarpignato C., Hunt R.H., 2010). Связанные с применением НПВП патологии являются причинами развития заболеваний и летальных исходов во многих странах мира. Например, в США ПЭ НПВП являются 15-й по частоте причиной смерти, а в среднем у 30% пациентов, применяющих НПВП, гастроинтестинальные ПЭ отмечают даже при отсутствии язв на слизистой оболочке. В Великобритании

НПВП стали основным классом лекарственных средств, вызывающих ПЭ, которые отмечают у 30% из >18 тыс. госпитализированных пациентов, а НПВП-индуцированные язвы и кровотечения обуславливают 61% смертей, связанных с ПЭ лекарственных средств (Scarpignato C., Hunt R.H., 2010).

К общепризнанным факторам риска развития НПВП-гастропатии относят наличие язвы в анамнезе (ОР 13,5), применение нескольких НПВП, включая ацетилсалicyловую кислоту (ОР 9,0), прием НПВП в высоких дозах (ОР 7,0), применение антикоагулянтов (ОР 6,4), возраст >70 лет (ОР 5,6), прием глюкокортиковидов (ОР 2,2), инфицированность *Helicobacter pylori* (*Hp*) (Chan F.K., 2005; Vergara M. et al., 2005; Shiotani A. et al., 2009; Scarpignato C., Hunt R.H., 2010; Malfertheiner P. et al., 2012). Многие другие возможные факторы риска, влияющие на риск развития НПВП-гастропатии, пока изучены недостаточно, поскольку результаты тематических исследований зачастую носят неполный или противоречивый характер. В частности, до конца не изучены сроки возникновения гастроинтестинальных ПЭ и осложнений, фармакокинетические особенности применяемых НПВП, их преимущественное негативное действие на верхние, средние или нижние отделы ЖКТ, частота возникновения ПЭ при различной ревматической патологии, последствия приема НПВП с длительным периодом полувыведения (ретардных форм) и др. Лишь единичные работы посвящены частоте и выраженности ПЭ от применения НПВП и их эффективности в зависимости

от полиморфизма различных изоферментов печеночной системы цитохрома Р450 (CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19), ответственной за метаболизм многих лекарственных средств (Yasar U. et al., 2002; Blanco G. et al., 2008; Ma J. et al., 2008; Carbonell N. et al., 2010; Estany-Gestal A. et al., 2011).

Подсемейство изоферментов цитохромной системы CYP 2C включает 20% содержания CYP 450 в печени и метаболизирует 25–30% часто применяемых лекарственных средств, в частности такие клинически важные, как НПВП, ингибиторы протонной помпы (ИПП), антидепрессанты, бензодиазепины и клопидогрел (Goldstein J.A., 2001; Ingelman-Sundberg M. et al., 2007; Baldwin R.M. et al., 2008; Bhatt D.L. et al., 2008). Изоферменты CYP 2C также метаболизируют и эндогенные вещества, такие как арахидоновая кислота и эстрогены (Kasperka R., Totah R.A., 2009). Три члена подсемейства CYP 2C (CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19) являются высокополиморфными изоферментами и имеют многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) с различной частотой в различных этнических популяциях (Pedersen R.S. et al., 2010; Scott S.A. et al., 2011; 2012a). Сегодня известно 14 CYP 2C8-, 35 CYP 2C9- и 28 CYP 2C19-кодирующих ОНП, некоторые из них являются клинически значимыми, поскольку могут существенно изменять метаболизм различных лекарственных средств.

Данные предыдущих исследований свидетельствуют о том, что у людей с ОНП в генах, кодирующих ферменты, метаболизирующие НПВП, более высокий риск развития ПЯ и/или верхних гастроинтестинальных кровотечений (ГИК), хотя полученные результаты достаточно спорны (Pilotto A. et al., 2007; Bhatt D.L. et al., 2008; Blanco G. et al., 2008; Carbonell N. et al., 2010; Scarpignato C., Hunt R.H., 2010). Результаты проведенного систематического обзора проблемы свидетельствовали, что в настоящее время очень трудно оценить, имеется ли взаимодействие между эффектами НПВП и наличием кодирующих вариантов в основных НПВП-метаболизирующих системах цитохрома Р450, таких как CYP2C9, CYP2C8 и CYP2C19, а также повышают ли эти варианты риск развития НПВП-гастропатии независимо друг от друга (Yasar U. et al., 2002; Blanco G. et al., 2008; Ma J. et al., 2008; Carbonell N. et al., 2010; Estany-Gestal A. et al., 2011). Во многом это связано с тем, что проводилось неадекватное генотипирование на ограниченном числе больных и отсутствовала полная оценка всего CYP 2C-генного кластера. Кроме того, в последние годы получены данные о том, что ОНП возможны не только с потерей функции, но и с ее усиливанием, в частности в изоферменте CYP2C19. Сравнительно недавно установлено, что ОНП в семействе CYP 2C19 (CYP 2C19*17) может предрасполагать к ПЯ с помощью эффектов, не зависящих от применения НПВП, в частности в результате изменения метаболизма арахидоновой кислоты (Musumba C.O. et al., 2013). Кроме того, ОНП в семействе CYP 2C19 может предрасполагать к развитию ПЯ косвенно,

путем изменения метаболизма ИПП (Ingelman-Sundberg M. et al., 2007; Hunfeld N.G. et al., 2008; Musumba C. et al., 2009; Li-Wan-Po A. et al., 2010).

Цель работы — изучение роли различных генетических полиморфизмов некоторых изоферментов CYP 2C9 и CYP 2C19 в предрасположенности к НПВП-гастропатии путем оценки возможной связи между некоторыми клинически важными ОНП и риском возникновения *Нр*-позитивных или *Нр*-негативных НПВП-индуцированных ПЯ, осложненных верхними ГИК или без них.

Об'єкт и методи исследования

С этой целью обследовано 124 больных (76 мужчин, 48 женщин в возрасте 56,2±9,1 года) с *Нр*-позитивными или *Нр*-негативными НПВП-индуцированными ПЯ, которым проводили генотипирование изоферментов системы цитохромов Р450 (CYP 2C9, CYP 2C19). Всем больным обязательно проводили верхнюю эндоскопию и определение *Нр*-статуса путем выполнения ¹³C-мочевинного дыхательного теста.

Всех пациентов распределили на две группы:

- 64 больных с эндоскопически подтвержденными ПЯ, возникшими в течение 2 нед применения НПВП;
- пациенты без ПЯ, которые либо применяли (38 больных), либо не применяли (22 больных) НПВП до проведения эндоскопии.

К НПВП-пользователям отнесли пациентов, которые непрерывно применяли лекарственные средства в течение ≥1 нед за 2-недельный период, предшествующий эндоскопии.

Среди 124 обследованных (102 (82,3%) пациента, применяющие, и 22 (17,7%) не применяющие НПВП) ПЯ эндоскопически верифицировали у 64 (51,6%) больных и у 60 (48,4%) — нет (из них 63,3% применяли НПВП и 36,7% — не применяли). Среди участников исследования с ПЯ отмечали ГИК верхних отделов ЖКТ у 20 (31,3%) пациентов, принимающих НПВП, и у 4 (6,7%) пациентов, не принимающих НПВП. *Нр*-инфицированными были 81,3% больных с ПЯ и 66,6% — без таковых. В табл. 1 приведены клинические и демографические характеристики пациентов с ПЯ и без них.

Генотипирование после выделения геномной ДНК из цельной крови с добавлением этилендиаминетрацетата проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени «SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT» с использованием тест-систем LITECH CYP 2C9 и CYP 2C19 ACE (Санкт-Петербург, Россия). По данным генотипирования выявили такие варианты полиморфизма цитохрома CYP 2C9, как CYP 2C9*2 (rs1799853) и CYP 2C9*3 (rs1057910), а также такие варианты полиморфизма цитохрома CYP 2C19, как CYP 2C19*2 (rs4244285), CYP 2C19*3 (rs4986893) и CYP 2C19*17 (rs12248560). В зависимости от генотипа

CYP 2C19 обследованные пациенты могли быть отнесены к группе ультрабыстрых метаболизаторов ИПП (генотип *1/*17), быстрых метаболизаторов ИПП (генотип *1/*1), умеренно быстрых метаболизаторов (*1/*2, *1/*3) или медленных метаболизаторов (*2/*2, *2/*3 и *3/*3).

Результаты и их обсуждение

При логистическом регрессионном анализе частоты ОНП в изучаемых CYP 2C-генотипах установлено, что только один ОНП, CYP 2C19*17, в значительной степени связан с наличием ПЯ (отношение шансов 1,45; 95% доверительный интервал 1,14–1,90; p=0,005) (табл. 2). Какой-либо достоверной связи между изученными CYP 2C-генотипами и типом НПВП, а также между *Нр*-статусом выявить не удалось, возможно, из-за небольшого размера выборки.

Большая часть пациентов с ПЯ отмечены среди носителей варианта аллеля CYP 2C19*17 (*1/17 — 71,7%; *17/*17 — 21,9% соответственно варианты СТ и ТТ) по сравнению с гомозиготами дикого типа (*1/*1 — 6,4%; p=0,024 с использованием х²-теста) (рисунок). Результаты анализа чувствительности, который проводили у пациентов без *Нр*-инфекции, не показали достоверной связи с генотипом CYP 2C19*17 при сравнении пациентов с/без ПЯ (p=0,062) или пациентов с/без верхних ГИК (p=0,63).

В отличие от предыдущих исследований, в текущей работе изучена роль пяти различных генетических полиморфизмов изоферментов CYP 2C9 и CYP 2C19 в контексте предрасположенности к НПВП-гастропатии, в частности развитию НПВП-индуцированных ПЯ и верхних ГИК. Полученные данные не показали какой-либо связи между полиморфизмом CYP 2C9*2, CYP 2C9*3, CYP 2C19*2 и CYP 2C19*3 и НПВП-индуцированными язвами и ГИК. Тем не менее, установлена связь между аллелем CYP 2C19*17 и наличием ПЯ на обоих аллельном и генотипном уровнях, независимо от воздействия НПВП или наличия *Нр*-инфекции. Результаты дальнейшего анализа с учетом всех CYP 2C19-генотипов и наличия ПЯ (с использованием генотипа *1/*1 в качестве исходной основы) показал, что только генотип *1/*17 в значительной степени связан с ПЯ.

Почему CYP 2C19*17 связан с ПЯ, до конца не выяснено. Как известно, CYP 2C19*17 является распространенным полиморфизмом с усилением функции, носители которого имеют более высокие показатели метаболизма некоторых клинически важных препаратов (ИПП, эсциталопрам, сертралин, клопидогрел и др.), с последующим снижением их концентрации в плазме крови и ослаблением клинического эффекта (Goldstein J.A., 2001; Ingelman-Sundberg M. et al., 2007; Rosemary J., Adithan C., 2007; Baldwin R.M. et al., 2008; Hunfeld N.G. et al., 2008; Li-Wan-Po A. et al., 2010; Pedersen R.S. et al., 2010; Sibbing D. et al., 2010; Scott S.A. et al., 2012b; Zabalza M. et al., 2012; Musumba C.O. et al., 2013). Тем

Таблиця 1

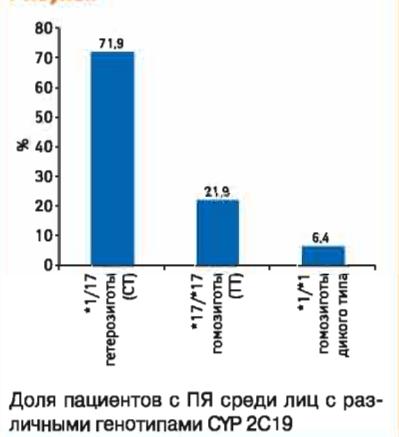
Характеристика	Клиническая и демографическая характеристика пациентов	
	Пациенты с ПЯ (n=64)	Пациенты без ПЯ (n=60)
Средний возраст, лет	53,1±7,8	58,3±7,5
Мужчины, n (%)	46 (71,9)	30 (50)
Hp+, n (%)	52 (81,3)	41 (68,3)
Курение, n (%)	31 (48,4)	26 (43,3)
Употребление алкоголя, n (%)	14 (21,9)	11 (18,3)
Применение НПВП, n (%)	64 (100)	38 (63,3)
Ацетилсалциловая кислота в низких дозах, n (%)	23 (35,9)	12 (20)
Диклофенак, n (%)	25 (39,1)	14 (23,3)
Ибупрофен, n (%)	3 (4,7)	5 (8,3)
Коксибы, n (%)	13 (20,3)	7 (11,6)
Эндоскопические показания, n (%)		
Рвота «кофейной гущей»/мелена	20 (31,3)	2 (3,3)
Диспепсия/абдоминальная боль	25 (39,1)	28 (46,7)
Анемия	12 (18,7)	6 (10)
Рефлюксные симптомы	5 (7,8)	12 (20)
Другие	2 (3,1)	12 (20)
Сопутствующее лечение, n (%)		
ИПП	48 (75)	7 (11,7)
Антитромбоцитарные препараты	12 (18,8)	3 (5)
Стероиды	4 (6,3)	1 (1,7)
Медицинский анамнез, n (%)		
Язва двенадцатиперстной кишки	11 (17,2)	7 (11,7)
Язва желудка	4 (6,3)	1 (1,7)
ГИК в анамнезе	8 (12,5)	2 (3,3)
Кардиоваскулярная патология	22 (34,4)	21 (35)
Цереброваскулярная патология	17 (26,6)	18 (30)
Заболевания органов дыхания	6 (9,4)	5 (8,3)
Скелетно-мышечные нарушения	12 (18,8)	10 (16,7)
Сахарный диабет	5 (7,8)	5 (8,3)

Таблиця 2

Результаты анализа связи между изученными полиморфизмами CYP 2C9, CYP 2C19 и наличием пептических язв

ОНП (n)	Референсный ОНП	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
CYP 2C9*2 (124)	rs1799853	0,96	0,69–1,35	0,83
CYP 2C9*3 (122)	rs1057910	0,94	0,63–1,40	0,76
CYP 2C19*2 (123)	rs4244285	1,02	0,74–1,41	0,91
CYP 2C19*3 (123)	rs4986893	0,92	0,71–1,36	0,86
CYP 2C19*17 (122)	rs12248560	1,45	1,14–1,90	0,005

Рисунок



CYP 2C19*17 у пациентов, принимающих клопидогрел, ассоциируется с меньшей реaktivностью тромбоцитов, снижением риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений и тромбоза стента, но с более высоким риском интенсивных кровотечений (Harmsze A.M. et al., 2012; Zabalza M. et al., 2012). Поэтому одним из возможных объяснений выявленной связи может быть то, что у носителей CYP 2C19*17 имеет место ускоренный метаболизм и снижение клинической эффективности ИПП, обуславливающие снижение гастропротекторной способности слизистой оболочки противостоять агрессивным факторам (например НПВП и Hp-инфекции), предрасполагая таким образом к возникновению ПЯ.

Кроме того, изоферменты CYP 2C участвуют не только в метаболизме ксенобиотиков, но и различных эндогенных веществ (Ingelman-Sundberg M. et al., 2007; Scott S.A. et al., 2011; 2012a). Например, арахидоновая кислота метаболизируется тремя основными ферментативными путями: циклооксигеназным, липооксигеназным и CYP450-монооксигеназным с участием CYP 2C9, CYP 2C8 и CYP 2C19 (Kaspera R., Totah R.A., 2009; Musumba C.O. et al., 2013). Изофермент CYP 2C19 эффективно метаболизирует арахидоновую кислоту в четыре вида злокислых кислот (ЭЭТК): 5,6-ЭЭТК; 8,9-ЭЭТК; 11,12-ЭЭТК и 14,15-ЭЭТК, которые являются видо- и органо-

не менее, на основе обзора данных о функциональных и клинических последствиях носительства аллеля CYP 2C19*17 сделан вывод, что CYP 2C19*17 имеет только незначительный эффект, который вряд ли будет клинически значимым, за исключением гомозигот CYP 2C19*17, и только для препаратов с узкими рамками «терапевтического окна» (Ingelman-Sundberg M. et al., 2007; Li-Wan-Po A. et al., 2010; Scott S.A. et al., 2012b). С другой стороны, в некоторых недавних исследованиях учёные пришли к выводу, что носительство аллеля

специфическими и обладают разнообразными физиологическими функциями (в том числе контроль сосудистого тонуса, ангиогенеза, миграции клеток, пролиферации, воспаления) (Kaspera R., Totah R.A., 2009). Хотя влияние ЭЭТК на ЖКТ человека до конца не изучено, однако предположительно они ингибируют продукцию простагландинов E₂ в клетках гладких мышц и участвуют в образовании активных форм кислорода в эндотелиальных клетках сосудов, что способствует ишемическим поражениям (Pilotto A. et al., 2007; Kaspera R., Totah R.A., 2009; Musumba C. et al., 2009). Поэтому одним из возможных объяснений связи между ПЯ и CYP 2C19*17 можно считать то, что последний изменяет метаболизм арахидоновой кислоты, в результате чего снижаются защитные свойства слизистой оболочки гастродуоденальной зоны ЖКТ за счет сочетания уменьшения продукции гастропротекторного простагландинов E₂, усиления вазонконтракции в микроциркуляторном русле слизистой оболочки и продукции повреждающих активных форм кислорода (Musumba C. et al., 2009; 2012). Безусловно, эти предположения требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. Наличие аллеля CYP 2C19*17 достоверно связано с эндоскопически подтвержденной НПВП-индуцированной ПЯ и может рассматриваться как фактор риска развития НПВП-гастропатий, что предположительно объяснимо участием изофермента CYP 2C19 в метаболизме арахидоновой кислоты, которая играет роль в гастроцитопротекции и патогенезе ПЯ.

2. Пациенты с полиморфизмом CYP 2C19 имеют ускоренный метаболизм ИПП, что существенно снижает их клиническую эффективность и замедляет заживление язв.

Список использованной литературы

Baldwin R.M., Ohlsson S., Pedersen R.S. et al. (2008) Increased omeprazole metabolism in carriers of the CYP2C19*17 allele; a pharmacokinetic study in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol., 65(5): 767–774.

Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al.; American College of Cardiology Foundation, American College of Gastroenterology, American Heart Association (2008) ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. Am. J. Gastroenterol., 103(11): 2890–2907.

Blanco G., Martínez C., Ladero J.M. et al. (2008) Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. Pharmacogenet Genomics, 18(1): 37–43.

Carbonell N., Verstuyft C., Massard J. et al. (2010) CYP2C9*3 Loss-of-Function Allele Is Associated With Acute Upper Gastrointestinal Bleeding Related to the Use of NSAIDs Other Than Aspirin. Clin. Pharmacol. Ther., 87(6): 693–698.

Chan F.K. (2005) NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management. Drug Saf., 28(4): 287–300.

Estany-Gestal A., Salgado-Barreira A., Sánchez-Diz P., Figueiras A. (2011) Influence of CYP2C9 genetic variants on gastrointestinal bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs: a systematic critical review. *Pharmacogenet. Genomics*, 21(7): 357–364.
- Goldstein J.A.** (2001) Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 52(4): 349–355.
- Harmsze A.M., van Werkum J.W., Hackeng C.M. et al.** (2012) The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet. Genomics*, 22(3): 169–175.
- Hunfeld N.G., Mathot R.A., Touw D.J. et al.** (2008) Effect of CYP2C19*2 and *17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 65(5): 752–760.
- Hunt R.H., Lanas A., Stichtenoth D.O., Scarpignato C.** (2009) Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs. *Ann. Med.*, 41(6): 423–437.
- Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C.** (2007) Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacogenomic and clinical aspects. *Pharmacol. Ther.*, 116(3): 496–526.
- Kasper R., Totah R.A.** (2009) Epoxyeicosatrienoic acids: formation, metabolism and potential role in tissue physiology and pathophysiology. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 5(7): 757–771.
- Li-Wan-Po A., Girard T., Farndon P. et al.** (2010) Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 69(3): 222–230.
- Ma J., Yang X.Y., Qiao L. et al.** (2008) CYP2C9 polymorphism in non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced gastropathy. *J. Dig. Dis.*, 9(2): 79–83.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.; European Helicobacter Study Group** (2012) Management of *Helicobacter pylori* infection in the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*, 61(5): 646–664.
- McNamara D.** (2004) Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology. In: *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe*, 31–36 pp.
- Micklewright R., Lane S., Linley W. et al.** (2003) Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 17(3): 321–332.
- Musumba C., Jorgensen A., Sutton L. et al.** (2012) The relative contribution of NSAIDs and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 36(1): 48–56.
- Musumba C., Pritchard D.M., Pirmohamed M.** (2009) Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 30(6): 517–531.
- Musumba C.O., Jorgensen A., Sutton L. et al.** (2013) CYP2C19*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 93(2): 195–203.
- Pedersen R.S., Brasch-Andersen C., Sim S.C. et al.** (2010) Linkage disequilibrium between the CYP2C19*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 66(12): 1199–1205.
- Pilotti A., Seripa D., Franceschi M. et al.** (2007) Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*, 133(2): 465–471.
- Rosemary J., Adithan C.** (2007) The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 2(1): 93–109.
- Scarpignato C., Hunt R.H.** (2010) Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 39(3): 433–464.
- Scott S.A., Martis S., Peter I. et al.** (2012a) Identification of CYP2C19*4B: pharmacogenetic implications for drug metabolism including clopidogrel responsiveness. *Pharmacogenomics J.*, 12(4): 297–305.
- Scott S.A., Sangkuhl K., Gardner E.E. et al.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium** (2011) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 90(2): 328–332.
- Scott S.A., Sangkuhl K., Shuldiner A.R. et al.** (2012b) PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics*, 22(2): 159–165.
- Shiotani A., Sakakibara T., Yamanaka Y. et al.** (2009) The preventive factors for aspirin-induced peptic ulcer: aspirin ulcer and corpus atrophy. *J. Gastroenterol.*, 44(7): 717–725.
- Sibbing D., Gebhard D., Koch W. et al.** (2010) Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J. Thromb. Haemost.*, 8(8): 1685–1693.
- Vergara M., Catalán M., Gisbert J.P., Calvet X.** (2005) Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 21(12): 1411–1418.
- Yasar U., Lundgren S., Eliasson E. et al.** (2002) Linkage between the CYP2C8 and CYP2C9 genetic polymorphisms. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 299(1): 25–28.
- Zabalza M., Subirana I., Sala J. et al.** (2012) Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart*, 98(2): 100–108.
- Поліморфізм ізоферменту CYP 2C19*17 як фактор ризику пептичних виразок, індукованих застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів**
- С.М. Ткач, Л.О. Онищук**
- Резюме.** У статті розглянуто нові фактори ризику розвитку пептичних виразок, індукованих застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зокрема поліморфізм різних ізоферментів системи цитохрому P450. На основі результатів досліджень п'яти різних поліморфізмів (CYP 2C9*2, CYP 2C9*3, CYP 2C19*2, CYP 2C19*3 і CYP 2C19*17) встановлено, що пептичні виразки строго асоціюються лише з наявністю генотипу CYP 2C19*17, що, можливо, пов'язано з його участю у метаболізмі арахідонової кислоти та пригніченні гастропротекції. Таким чином, поліморфізм CYP 2C19*17 можна розглядати як один із факторів ризику розвитку НПЗП-гастропатії, хоча для більш повних висновків необхідні подальші дослідження.
- Ключові слова:** НПЗП-гастропатії, фактори ризику, поліморфізм CYP 2C19.
- Polymorphism of CYP2C19*17 isoenzyme as a risk-factor for peptic ulcers induced by the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs**
- S.M. Tkach, L.A. Onischuk**
- Summary.** The new risk-factors for peptic ulcers induced by the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, such as polymorphism of different isoenzymes of cytochrome P450 were considered in the article. Based on investigations of 5 different isoenzymes (CYP 2C9*2, CYP 2C9*3, CYP 2C19*2, CYP 2C19*3 and CYP 2C19*17) it was founded that peptic ulcers are strictly associated only with CYP 2C19*17-genotype, possibly due to its involvement in arachidonic acid metabolism and gastroprotection. Thus, polymorphism CYP 2C19*17 can be considered as one of the risk factors for NSAID-gastropathy though the future researches are needed.
- Key words:** NSAID gastropathy, risk factors, CYP 2C19 polymorphism.
- Адрес для переписки:**
Онищук Людмила Александровна
01601, Київ,
бульв. Тараса Шевченко, 13/7,
Національний медичинський
університет імені А.А. Богомольца,
кафедра внутренней медицины № 1
E-mail: lyudmila.onishhuk@mail.ru
- Получено 29.04.2016