

TÍNH ĐA HÌNH CỦA MEN CYP₂C₁₉ VÀ VIỆC SỬ DỤNG THUỐC P.P.I



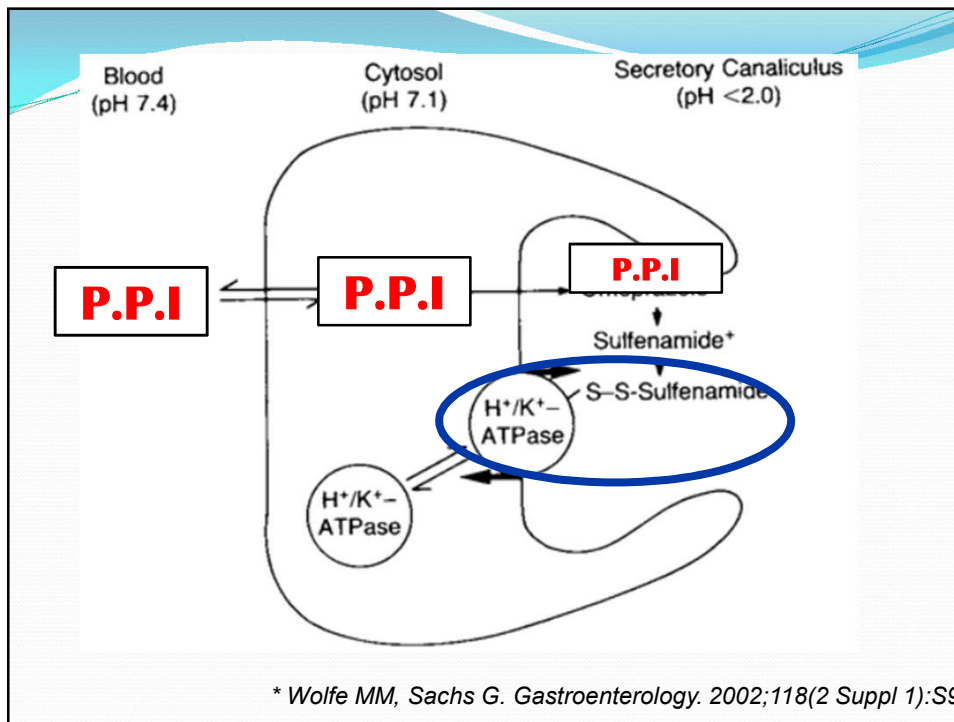
BSCKII TRẦN NGỌC LƯU PHƯƠNG
BM NỘI – ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
Phó khoa Nội Tiêu Hóa – BV Nguyễn Tri Phương



BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG
Nâng đống - Thân thiện - Phát triển

CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA CÁC THUỐC PPI

- ✓ PPIs chỉ là tiền chất (pro-drug)
- ✓ Hấp thu vào máu >>> tiểu quản bài tiết của TB THÀNH TIẾT ACID (caniculus) >>> hoạt hóa THÀNH DẠNG SULPHENAMIDE trong môi trường acid >>> BẮM DÍNH VÀ ức chế bơm proton
- ✓ Hoạt hóa nhanh / chậm tùy thuộc:
 - ▶ **pKa của PPI**



KHÔNG PHẢI TẤT CẢ CÁC BƠM PROTON ĐỀU HOẠT HÓA Ở CÙNG 1 THỜI ĐIỂM

Chỉ có các bơm proton được hoạt hóa mới có khả năng tiết acid;
tuy nhiên không phải tất cả các bơm proton đều ở trạng thái hoạt hóa¹⁻³

H₂

ACh

Gastrin

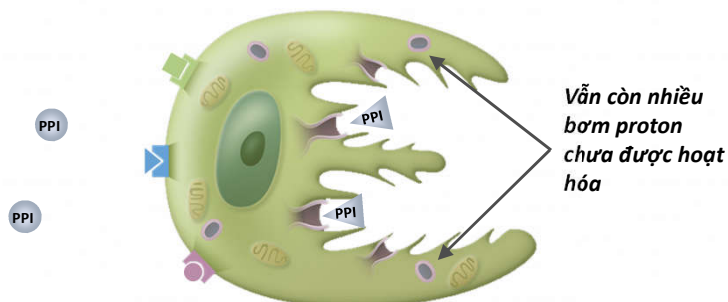
Tế bào thành chưa hoạt hóa

Các bơm proton chưa được hoạt hóa

H₂ = Histamine
ACh = Acetylcholine

1. Blair JA et al. *J Clin Invest*. 1987;79:582-587.
2. Sachs G. *Pharmacotherapy*. 1997;17:22-37.
3. Del Valle J et al. Acid peptic disorders. In: Yamada et al, eds. *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2003:1321-1376.

PPIs chỉ gắn với bơm proton đã được hoạt hóa



1. Del Valle J et al. Acid peptic disorders. In: Yamada et al, eds. Textbook of Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2003:1321-1376.

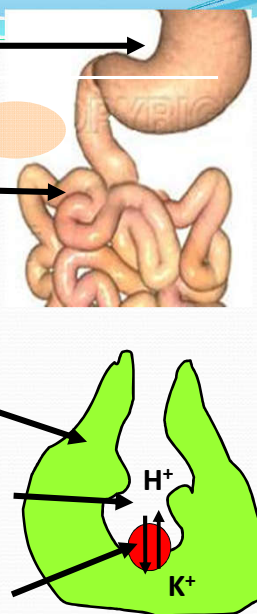
1 Dạ dày (pH 1-2)
PPI RẤT DỄ BỊ HỦY BỞI ACID DẠ DÀY
Hòa tan lớp vỏ gelatin

2 Ruột non (pH >5.5)
PPI được hấp thụ thụ động, vận chuyển vào trong máu

3 PPI được hòa tan thụ động vào tế bào chất của tế bào thành

4 PPI → dạng hoạt động khi tiếp xúc với acid tại tiểu quản bài tiết của TB thành

5 PPI gắn kết với gốc cystein tự do của bơm proton & ức chế bơm proton



- pKa: là pH mà PPI có 50% ở dạng hoạt hóa

On the initial administration

Rabeprazole $pK_a=5$

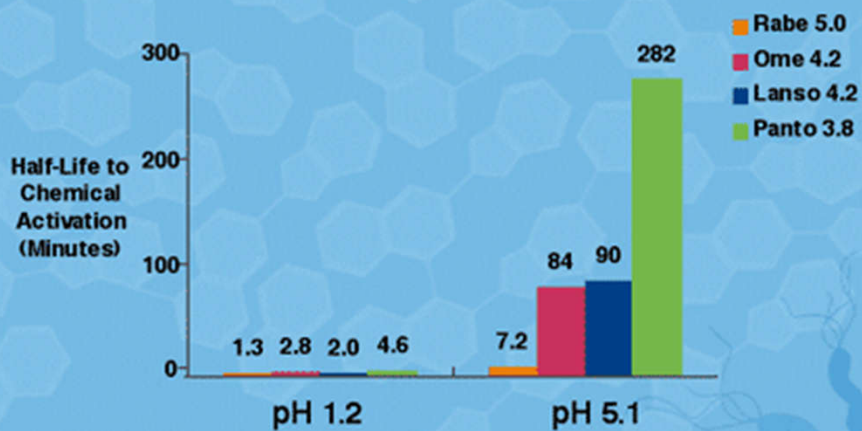
↳ Inhibition of proton pumps in all areas of gastric glands

Other PPIs $pK_a \leq 4$

↳ Insufficient inhibition of proton pumps in weakly acidic environment

* Shin JM, Cho YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. J Am Chem Soc 2004; 126:7800.

In Vitro Chemical Activation of PPIs



Kromer W et al. Pharmacology. 1998; 66:57-70.

MEN CYP2C19

- Men CYP2C19 : Protein có 490 acid amin
- Men CYP2C19 chuyển hóa khoảng 80% PPI
- Tính đa hình của men CYP2C19 có thể ảnh hưởng hiệu quả điều trị của PPI

Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA, Clin Pharmacokinet. 2002;41(12)

Tổng quan về hệ thống Cytochrome P450 (CYP 450)

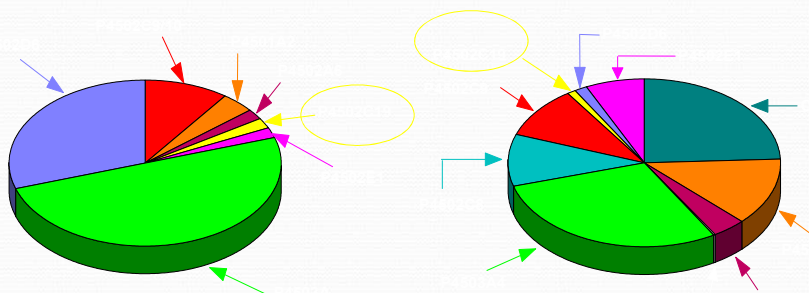
| Family | Subfamily | Subtype |
|--------|-----------|----------------------------|
| CYP1 | A | 1A1, 1A2 |
| CYP2 | A | 2A6 |
| | B | 2B6 |
| | C | 2C8, 2C9, 2C10, 2C18, 2C19 |
| | D | 2D6 |
| | E | 2E1 |
| CYP3 | A | 3A3, 3A4, 3A5, 3A7 |

Drug Oxidation - Major Route of Drug Metabolism

Family of enzymes (CYPs) in liver

Proportion of Pharmaceuticals Metabolized by Individual Cytochrome P450's

Major P450 Content of Human Liver



Shimada et al, 1994

CYP2C19 Substrates

S-mephenytoin
 hexobarbital
 R-mephobarbital
 phenytoin
 diazepam
 citalopram

omeprazole
 lansoprazole
 pantoprazole

R-warfarin (8-OH)
 propranolol (in part)
 imipramine
 clomipramine
 amitriptyline
 proguanil
 teniposide
 nilutamide
 indomethacin
 Moclobemide
 Clopidrogrel

GEN MÃ HÓA CYP2C19 :

- Nằm trên NST 10, gồm 9 exon
- Allele gốc hoang dại : wt (CYP2C19*1)
- Có khoảng 20 allele đột biến : CYP2C19*2 → CYP2C19*17, CYP2C19*26

Goldstein J, Joyce A, de Morais, Sonia MF, *Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily, Pharmacogenetics and Genomic*, 1994, 4

- Đột biến CYP2C19*17 làm TĂNG hoạt tính men, chưa gặp trên người châu Á, chủ yếu BẮC ÂU.

Yamada H, Dahl M-L, Lannfelt L, Viitanen M, Winblad B, Sjöqvist F., *Eur J Clin Pharmacol* 1998, 54(6)

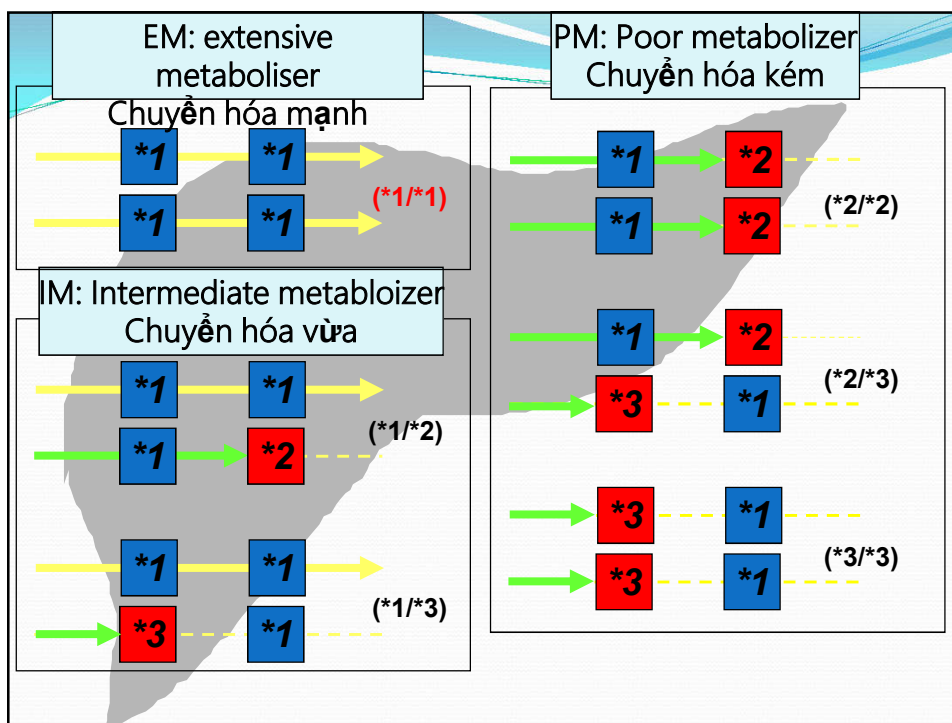
- HAI đột biến quan trọng làm mất hoạt tính men chuyển hóa thường gặp ở dân châu Á
 - ❖ m1 trên exon 5 (CYP2C19*2)
 - ❖ m2 trên exon 4 (CYP2C19*3)

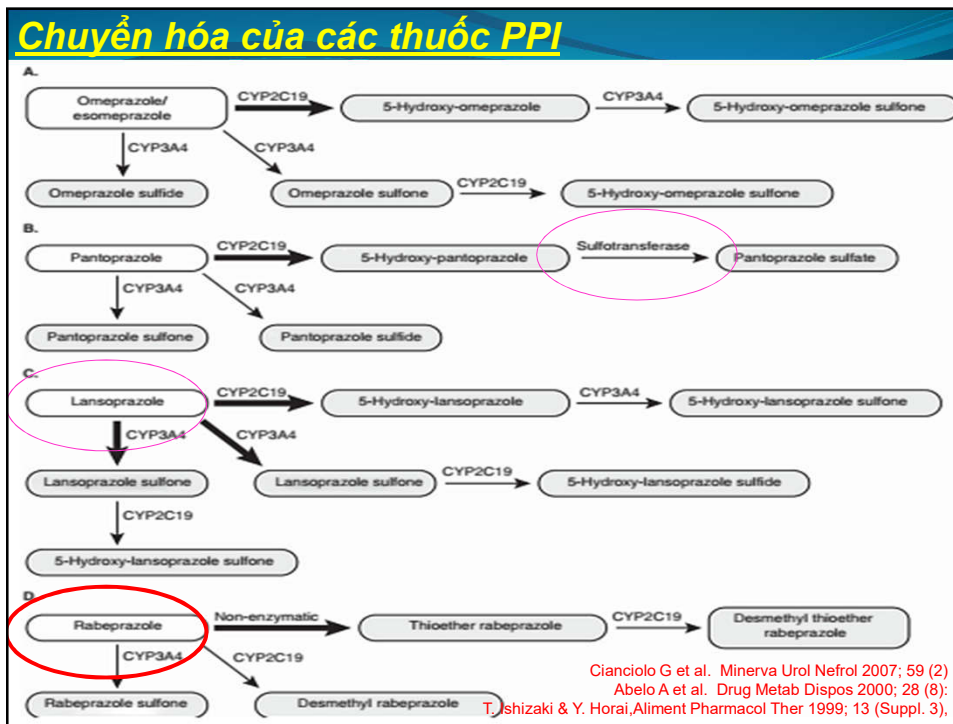
- Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK., *Indian J Med Res* 2008, 127
 - Lee SJ., *Frontiers in Genetics*, 2013, 3

TÍNH ĐA HÌNH CỦA GEN CYP2C19

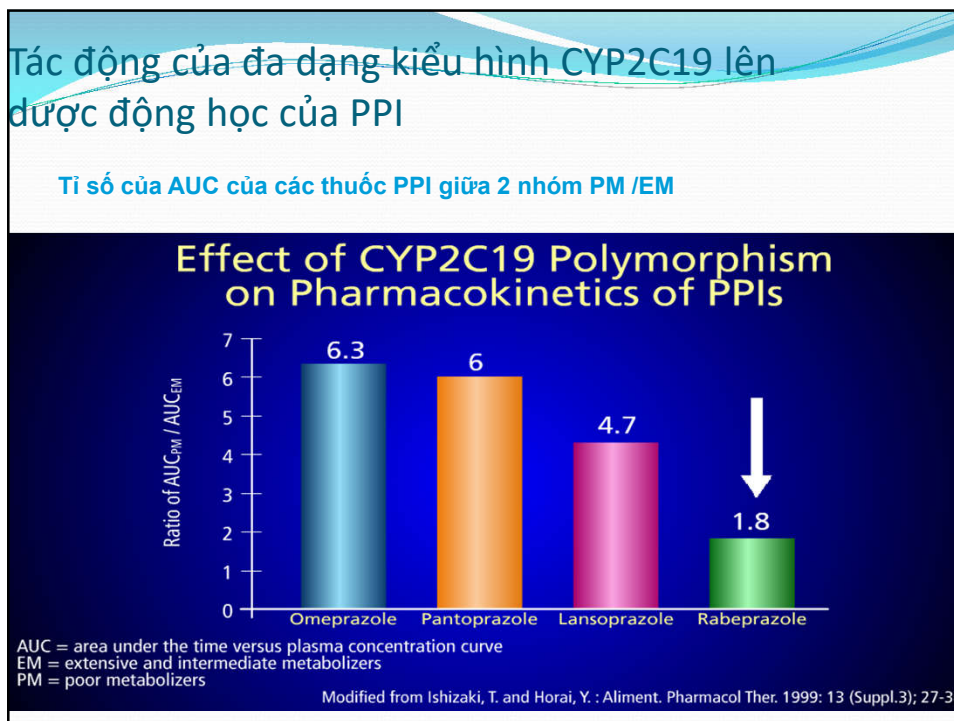
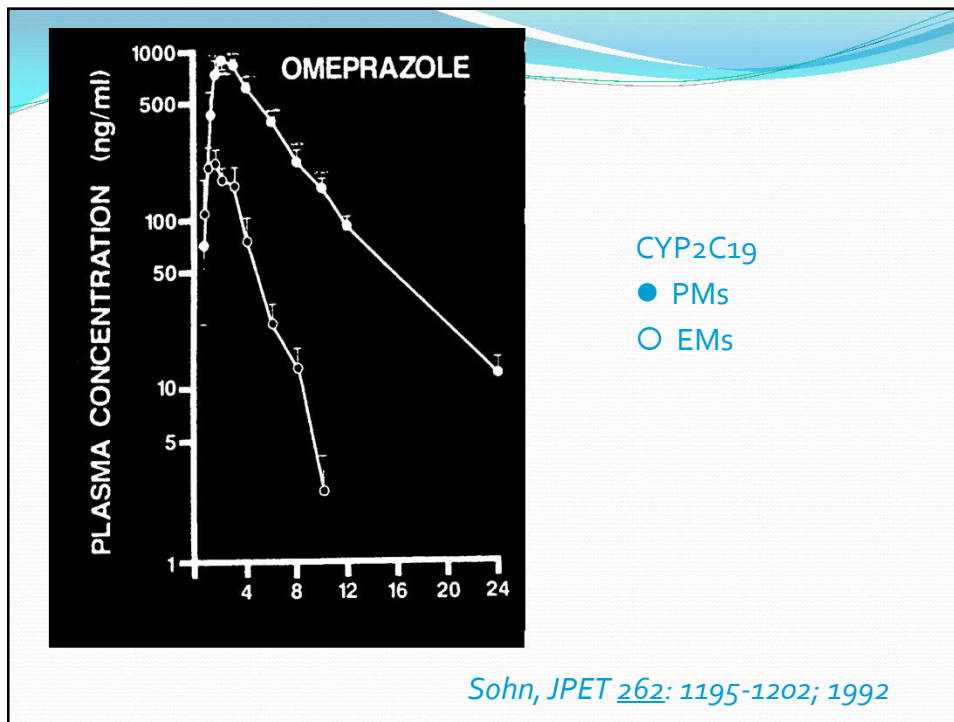
| GENOTYPE | Kiểu hình |
|----------|--|
| wt / wt | homozygous EM (Extensive Metabolizer) |
| wt/m1 | Heterozygous EM (Intermediate Metabolizer) |
| wt/m2 | |
| m1/m2 | PM (Poor Metabolizer) |
| m1/m1 | |
| m2/m2 | |

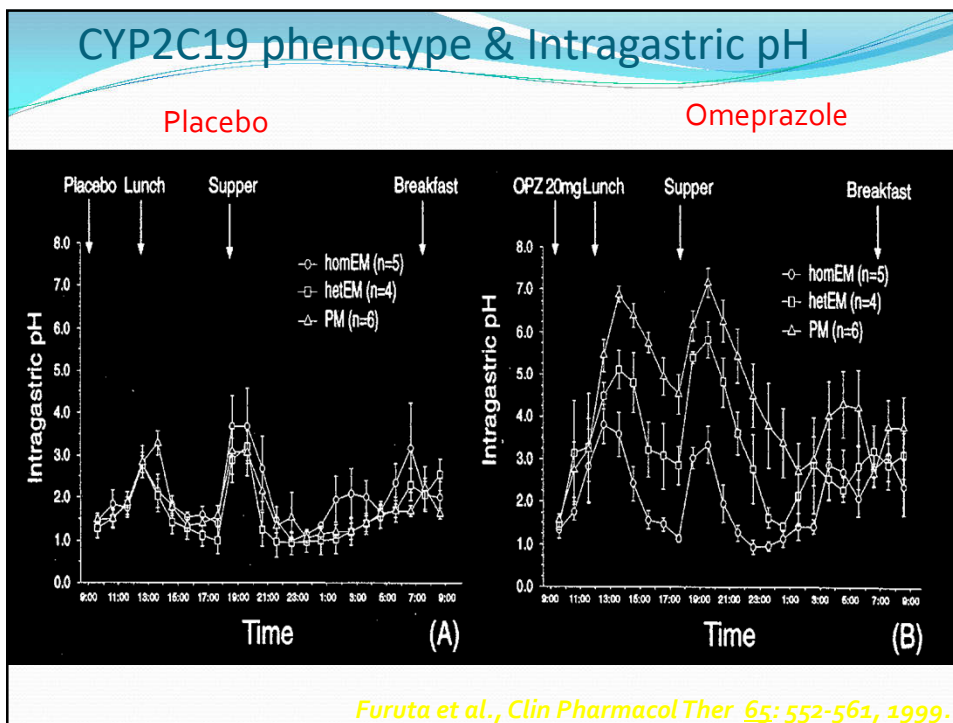
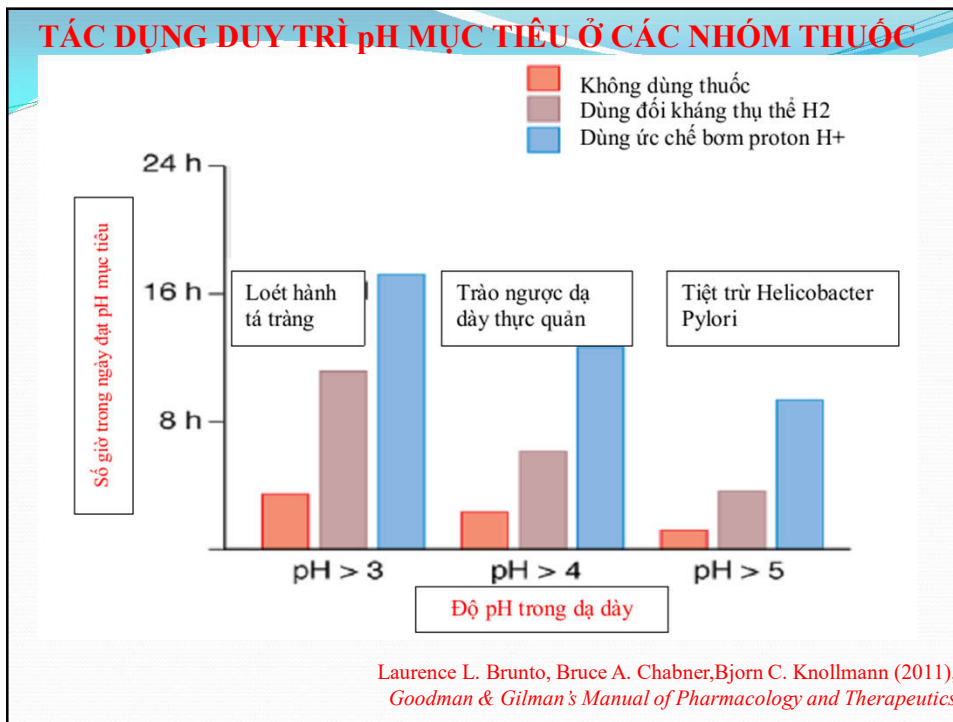
Goldstein J, Joyce A, de Morais, *Pharmacogenetics and Genomic*, 1994, 4

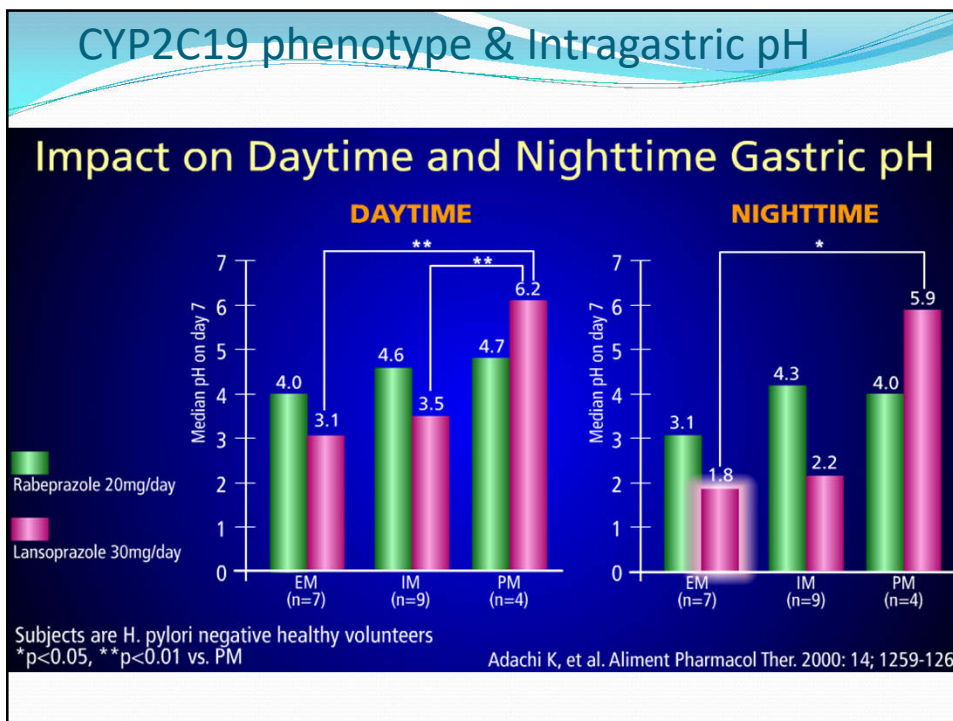
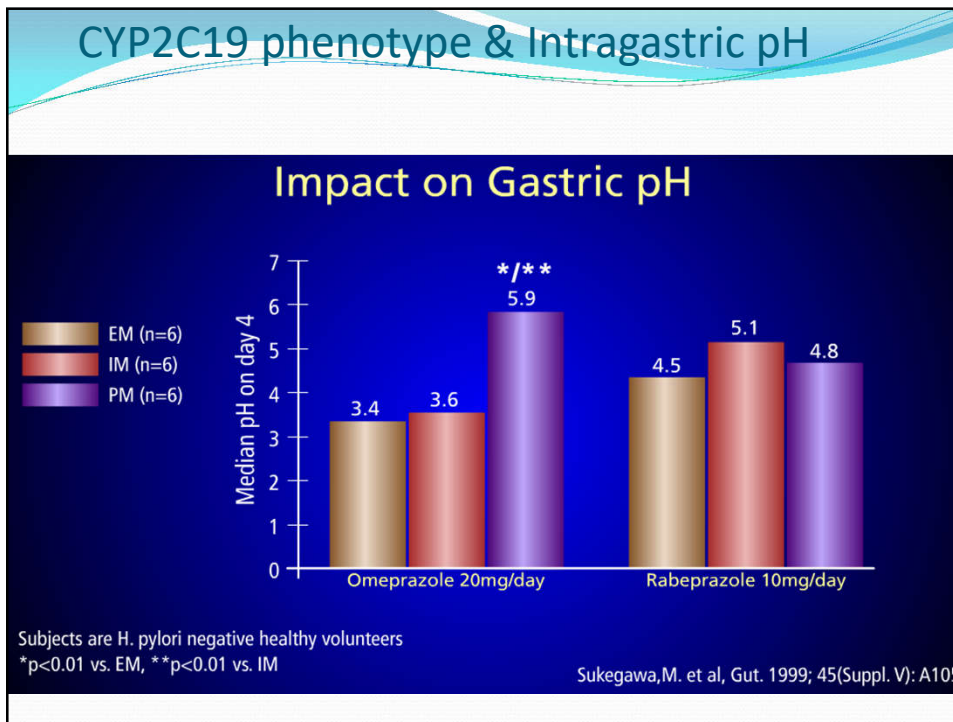




Ảnh hưởng tính đa hình CYP2C19 lên dược động học và khả năng ức chế tiết acid của các PPI







| Tác giả | Liều OME | Intragastric pH | | |
|--|----------|-----------------|-----|-----|
| | | EM | IM | PM |
| Shirai, Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15 | 20mg x1 | 2,2 | 3,3 | 4,1 |
| | 20mg x2 | 4,1 | 4,7 | 5,9 |
| Hu et al., Aliment Pharmacol Ther, 2006,2 | 20mg x1 | 2,2 | 3,7 | 5,4 |
| | 20mg x2 | 4,4 | 4,7 | 6,0 |

PHÂN TÍCH GỘP TÁC ĐỘNG PPI TRÊN BÀI TIẾT ACID

| LOẠI THUỐC | % thời gian pH >4 | số giờ pH >4 | pH trung bình |
|---------------------|-------------------|--------------|---------------|
| Esomeprazole, 40 mg | 58.43 | 14.0 | 4.04 |
| Rabeprazole, 20 mg | 50.53 | 12.1 | 3.70 |
| Omeprazole, 20 mg | 49.16 | 11.8 | 3.54 |
| Lansoprazole, 30 mg | 47.98 | 11.5 | 3.56 |
| Pantoprazole, 40 mg | 41.94 | 10.1 | 3.33 |

Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, et al. Am J Gastroenterol.
2003;98:2616–2620

Ảnh hưởng tính đa hình CYP2C19 lên kết quả điều trị tiệt trừ H.Pylori

Dùng PPI trong phác đồ điều trị H.Pylori

- Tăng pH/DD → kháng sinh bền vững (AMOX)
- pH cao → nồng độ kháng sinh / dạ dày cao
- PPI cũng là thuốc ức chế H.Pylori.

Brunto LL, Chabner BA, Knollmann BC (2011), Pharmacotherapy of Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw Hill, 12th edi

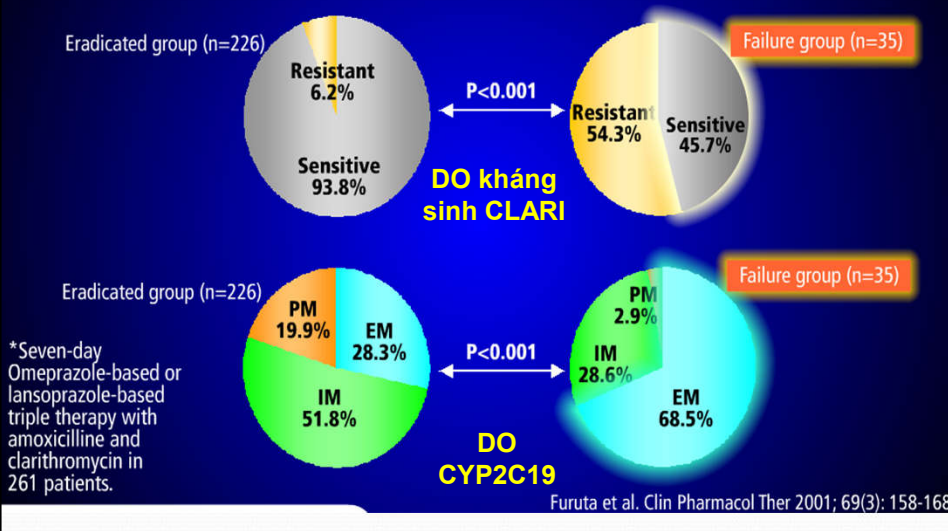
Dùng PPI trong phác đồ điều trị H.Pylori

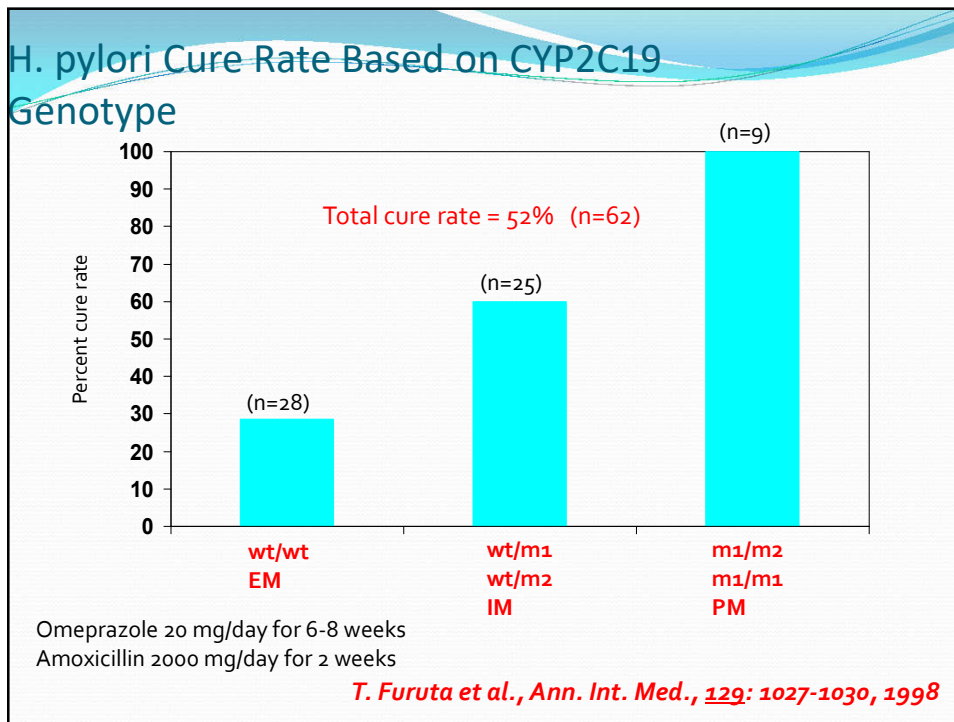
- Chỉ dùng Amox – Clari → diệt 26%
Thêm OME → DIỆT 95%
- Dùng Metro – Clari → diệt 72%
Thêm OME → diệt 91%

Lind, Gastroenterology, 116 (1999)

THẤT BẠI ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ H.Pylori VỚI PHÁC ĐỒ PPI – AMOX – CLARI

Impact of CYP Phenotype and Clarithromycin Sensitivity on H. Pylori Eradication





| Tác giả | Phác đồ | Tỉ lệ tiết trừ thành công | | |
|---|----------|---------------------------|-------|-------|
| | | EM | IM | PM |
| Furuta T, Ann Intern Med, 1998, 129 | OAC/ LAC | 72,7% | 92,1% | 97,8% |
| Shen, Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21 | OAC | 86,9% | 84,4% | 93,1% |
| Inaba, J. Gastroenterol Hepatol, 2002, 17 | OAC | 76,2% | 88,9% | 80% |
| Chi, J Chin Med Assoc., 2010; 73(4) | RAC | 80,9% | 89,8% | 100% |

Khuyến cáo của Hội Nghị Maastricht

Nên nuôi cấy H.Pylori và khảo sát tính đa hình của men CYP2C19 để có điều trị thích hợp cho từng bệnh nhân sau 2 lần tiệt trừ thất bại

Malferheiner P, Megraud F, OMorain C et al., Management of Helicobacter pylori infection-The Maastricht IV/Florence Consensus report, Gut 2012, 61(5)



THỰC TẾ TÍNH ĐA HÌNH CYP2C19 TRÊN BỆNH NHÂN CHÂU Á VÀ VIỆT NAM ?

Trần Ngọc Lưu Phương, Phạm Hùng Vân (2014). Tính đa hình của enzym CYP2C19 trên bệnh nhân Việt Nam bị viêm loét dạ dày tá tràng do nhiễm *H.pylori* đã được điều trị, *Tạp Chí Khoa Học Tiêu hóa Việt Nam*, IX (37)

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU :

Nghiên cứu cắt ngang (cross-sectional study)

CỠ MẪU :

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

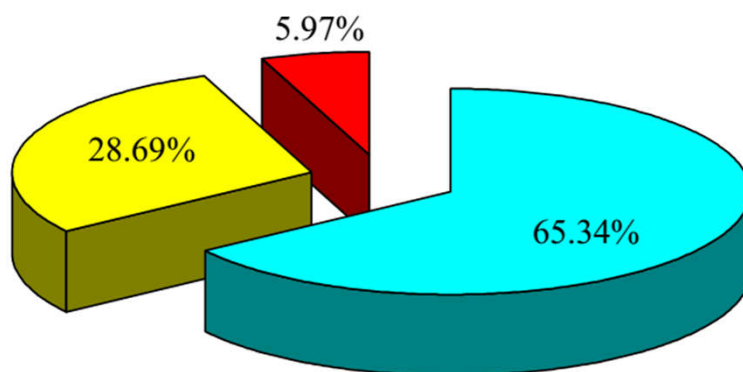
➤ THỰC TẾ CHỌN ĐƯỢC 251 BỆNH NHÂN



KẾT QUẢ

| | |
|-----------------|---------------|
| Tuổi | 43,04 ± 12,41 |
| GIỚI NAM | 46,69% |

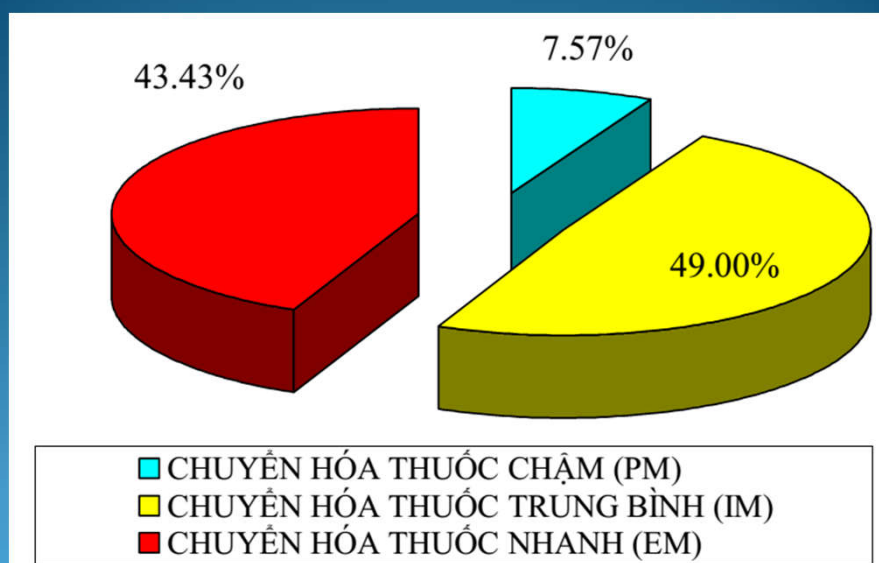
TẦN SUẤT ALLELE ĐỘT BIẾN LÀM MẤT HOẠT TÍNH MEN CYP2C19



- ALLELE GỐC (wt)
- ALLELE ĐỘT BIẾN (m1) làm giảm hoạt tính men
- ALLELE ĐỘT BIẾN (m2) làm giảm hoạt tính men

| | Allele đột biến (m1) | Allele đột biến (m2) | DÂN SỐ |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Nghiên cứu này | 28,69% | 5,97% | VIỆT NAM |
| Lee SS [14] | 26,4% | 4,9% | VIỆT NAM (Người tình nguyện) |
| Kim [13] | 28,4% | 10,1% | HÀN QUỐC |
| Chen [3] | 24,7% | 3,3% | TRUNG HOA |
| Sugimoto [26] | 27,9% | 12,8% | NHẬT BẢN |
| Tassaneeyakul [28] | 29% | 3% | THÁI LAN |
| Robabeh et al [21] | 23,57% | 20% | IRAN |
| Pang YS [19] | 28% | 6% | MALAYSIA |
| Hamdy et al [11] | 11% | 0,2% | AI CẬP |
| Luo et al [16] | 18,2% | 0,8% | MỸ gốc PHI |
| Persson et al [20] | 14% | 3% | ETHIOPIA |
| Gaikovitch et al [8] | 11,4% | 0,3% | NGA |
| Scordo et al [24] | 11,1% | 0% | Ý |
| Goldstein JA [10] | 13% | 0% | MỸ DA TRẮNG |
| Yamada H [30] | 14% | 0,1% | THỤY ĐIỂN |
| Allabi [1] | 9,1% | 0% | BỈ |

PHÂN BỐ KIỂU HÌNH CỦA MEN CHUYỂN HÓA CYP2C19



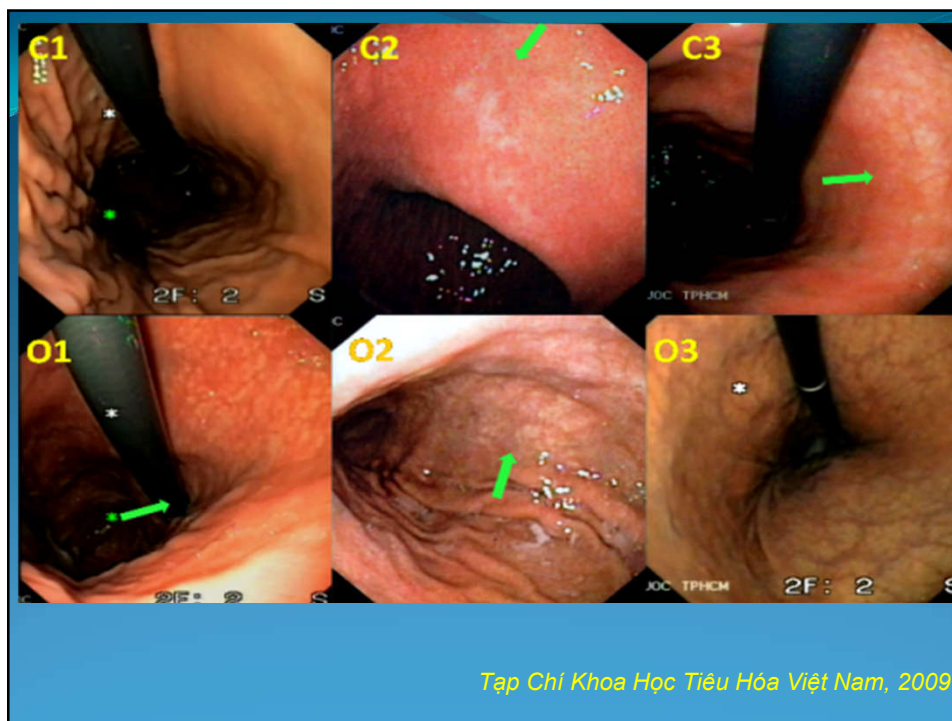
PHÂN BỐ KIỂU HÌNH CỦA MEN CYP2C19 Ở CÁC SẮC DÂN KHÁC NHAU

| | EM | IM | PM | DÂN SỐ |
|----------------------|--------|--------|-------|-------------------------------|
| Nghiên cứu này | 43,43% | 49% | 7,57% | VIỆT NAM |
| Lee SS et al [14] | 44,9% | 41,8% | 7,2% | VIỆT NAM Người tình nguyện |
| Robabeh et al [21] | 37,86% | 51,44% | 10,7% | IRAN |
| Pang YS [19] | 42% | 46% | 12% | MALAYSIA |
| Masimirembwa [18] | 77% | 19,4% | 3,6% | ZIMBABWE |
| Gaikovitch et al [8] | 78,7% | 19,3% | 3% | NGA |
| Scordo et al [21] | 79,4% | 18,9% | 1,7% | Ý |
| Allabi et al [1] | 83,4% | 15% | 1,6% | BỈ |

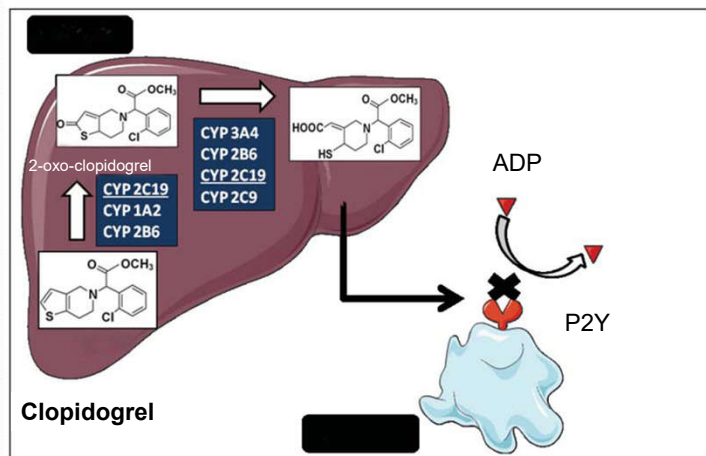
- HAI đột biến m1 và m2 với tỉ lệ cao → kiểu hình IM& PM nhiều → có lợi cho dân châu Á và Việt Nam bị loét dạ dày tá tràng vì giảm chuyển hóa PPI.
- Cần thận trọng khi dùng thuốc đi kèm : CLOPIDROGREL, DIAZEPAME, PHENYNTONIN
- Thận trọng khi dùng PPI liều cao ở những trường hợp viêm dạ dày mãn TEo ở BỆNH NHÂN VIỆT NAM

| Dạng teo niêm mạc nội soi | Nồng độ acid dịch vị (mEq/lít) | |
|------------------------------|--------------------------------|---------------|
| | Trung bình | Độ lệch chuẩn |
| C-1 | 125 | ± 8 |
| C-2 | 101,7 | ± 3,6 |
| C-3 | 71,9 | ± 5,6 |
| O-1 | 61,4 | ± 4,3 |
| O-2 | 44,9 | ± 3,4 |
| O-3 | 16,5 | ± 5,4 |

Kimura K., An Endoscopic Recognition of the Atrophic Border and its Significance in Chronic Gastritis, Endoscopy, 1969

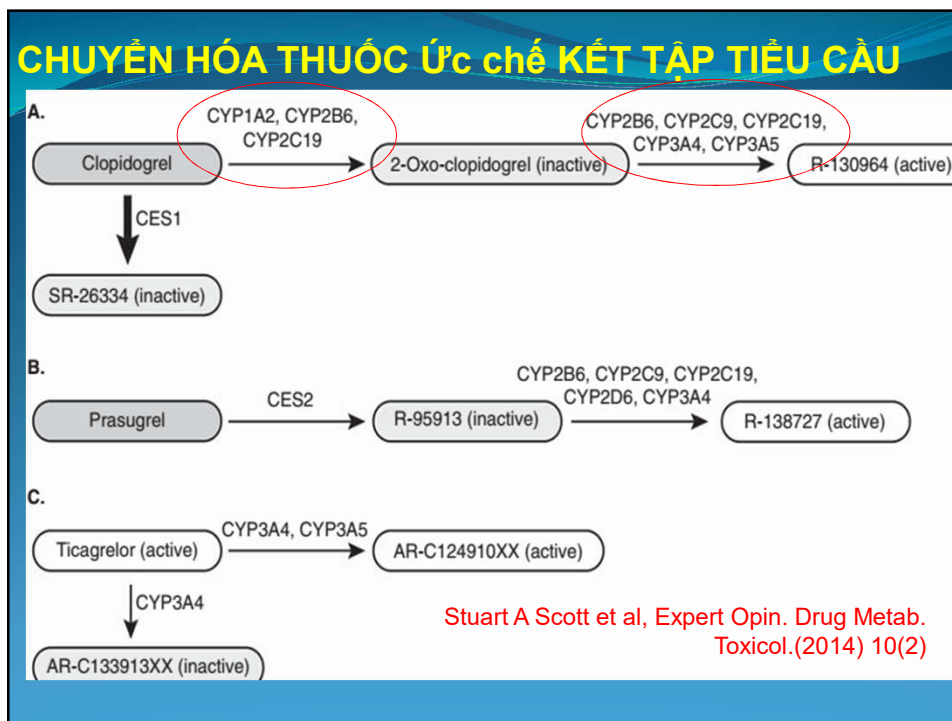


PPI VÀ CLOPIDOGREL



Dùng đồng thời PPI & Clopidogrel : Giảm khả năng ức chế kết tập tiểu cầu

- Siller-Matula JM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157(1)
- Small DS, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48(4)
- Gilard M., et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3)



- The relevance of the drug interaction on clinical outcomes has been inconsistent and largely reported from non-randomized observational studies; however, patient subgroups with higher overall cardiovascular risk and/or those who are CYP2C19 loss-of-function allele carriers may be more sensitive to the interaction.

-Hulot JS, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: A systematic meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56(2)

- Harmsze AM et al. Combined influence of proton-pump inhibitors, calcium channel blockers and CYP2C19*2 on on-treatment platelet reactivity and on the occurrence of atherothrombotic events after percutaneous coronary intervention. J Thromb Haemost 2011;9(10)

- As the clinical significance of the clopidogrel/omeprazole interaction cannot be completely excluded by the available data, consideration of alternative antiplatelet agents (e.g., prasugrel, ticagrelor) and/or other PPIs (e.g., pantoprazole, rabeprazole) may be considered for patients with a higher overall cardiovascular risk when concomitant PPI use is warranted.

Stuart A Scott et al, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2014) 10(2)

Table 2. Proton pump inhibitor (PPI) metabolism and potential for interaction with clopidogrel.

| Proton pump inhibitor (PPI) | Cytochrome P450 metabolism | Interaction potential* |
|-----------------------------|---|------------------------|
| Omeprazole | Major: CYP2C19 Minor: CYP3A4 | High |
| Esomeprazole | Major: CYP2C19 Minor: CYP3A4 | Moderate |
| Pantoprazole | Major: CYP2C19 Minor: CYP3A4 | Low |
| Lansoprazole | CYP2C19 CYP3A4 | Moderate |
| Rabeprazole | Major: Non-enzymatic Minor: CYP2C19 Minor: CYP3A4 | Low |

Stuart A Scott et al, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2014) 10(2)

PPI – CLOPIDOGREL : CHÂU Á

Recent studies in East Asian cohorts suggests that the potential of PPIs to attenuate the efficacy of clopidogrel could be minimized by the use of newer PPIs with weaker affinity for the CYP2C19 isoenzyme, namely, **pantoprazole, dexlansoprazole, and rabeprazole**

Duowu Zou (2017) , East Asian perspective on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel, J. Gastroenterol and Hepatol. , 32 (6)

▶ FDA – Thông tin kê toa của Plavix:

- **Tránh sử dụng đồng thời omeprazole & esomeprazole.** Trong các nghiên cứu lâm sàng, omeprazole đã được chứng minh giảm có ý nghĩa hoạt tính kháng kết tập tiểu cầu của Plavix khi sử dụng đồng thời hoặc cách nhau 12h.
- Việc giảm hoạt tính kháng kết tập tiểu cầu của Plavix được chứng minh xảy ra tương tự ở Esomeprazole khi sử dụng đồng thời với Plavix.
- ***Dexlansoprazole, lansoprazole và pantoprazole rabeprazole ít ảnh hưởng đến hoạt tính kháng kết tập tiểu cầu của Plavix hơn omeprazole & esomeprazole***

▶ EMA

- Đề nghị cập nhật: nên ngưng sử dụng clopidogrel và omeprazole hoặc esomeprazole. **Không có cơ sở vững chắc để mở rộng cảnh báo tới các PPI khác**

References: 1) Plavix PI – FDA updated Sep 2016

2) EMA Update dated 10.22.10: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/side-effects-and-trials/side-effects/news/ema-updates-warning-on-clopidogrel-containing-medicines->

TAKE HOME MESSAGE

- PPI điều trị rất hiệu quả trong nhiều bệnh lý liên quan đến acid dạ dày trong
- **MEN CYP₂C₁₉ : MEN CHUYỂN HÓA PPI và nhiều thuốc , ĐẶC BIỆT CLOPIDROGEL**
- Ở bệnh nhân Việt Nam, tỉ lệ đột biến cho kiểu hình men chuyển hóa chậm chiếm không quá 10% và cho kiểu hình men chuyển hóa trung bình chiếm khoảng ½ .

TAKE HOME MESSAGE

- Cần chú ý khảo sát kiểu hình CYP₂C₁₉ TRONG TRƯỜNG HỢP LOÉT, GERD kháng trị hoặc nhiễm H.P thất bại điều trị 2 lần.
- Dừng chung CLOPIDROGREL, nên lựa chọn PPI có tương tác thấp: RABEPRAZOLE, PANTOPRAZOLE.
- Thận trọng dùng PPI liều cao ở bệnh nhân viêm dạ dày mãn teo nhất là những người có kiểu hình CYP₂C₁₉ chuyển hóa trung bình và kém.

XIN CẢM ƠN ĐÃ CHÚ Ý LẮNG NGHE



BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG
Hàng động - Thân thiện - Phát triển

