

**МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Даминова Л. Т., Абдашимов З. Б.

Ташкентский стоматологический институт

✓ **Резюме**

Медицина на современном этапе не стоит на месте ее прогресс ведет к конкретизированию методологических подходов. В настоящее время фармакологическая наука не стоит на месте, появляются новые лекарственные средства (ЛС) и их количество увеличивается, усложняются подходы к их применению. Разработанные в настоящее время препараты имеют узкое направление, т.е. являются специфичными. Всем известно, что процессы фармакокинетики являются генетически контролируемые, а ЛС в большинстве своем воспринимаются организмом как ксенобиотики. Данная работа является актуальной и требует глубокого изучения на сегодняшний день.

Ключевые слова: НВПС, геном MDR1, CYP2C19, ферменты цитохрома P-450

**НОСТЕРОИД ЯЛЛИГЛАНИШГА ҚАРШИ ПРЕПАРАТЛАРНИ ТАЙИНЛАШДА
КИРУВЧИ ДОРИ РЕАКЦИЯЛАРИНИНГ ТИББИЙ ВА ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

Даминова Л.Т., Абдашимов З.Б.

Тошкент давлат стоматология институту

✓ **Резюме**

Ҳозирги босқичда тиббиёт тўхтамайди, унинг ривожланиши методологик ёндашувларни конкретлаштиришга олиб келади. Ҳозирги кунда фармакология фани тўхтаб қолмаяпти, янги дори воситалари (дори воситалари) пайдо бўлмоқда ва уларнинг сони ортиб бормоқда, улардан фойдаланишга ёндашувлар мураккаблашмоқда. Ҳозирги кунда ишлаб чиқилган дорилар тор йўналишга эга, яъни. улар ўзига хосдир. Фармакокинетикаси жараёнлари генетик жиҳатдан назорат қилинишини ҳамма билади ва дорилар асосан организм томонидан ксенобиотиклар сифатида қабул қилинади. Бу иш долзарбдир ва бугунги кунда чуқур ўрганишни талаб қилади.

Калит сўзлар: НСЯҚДлар, MDR1 геном, CYP2C19, цитохром P-450 ферментлари

**MEDICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF UNDESIRABLE DRUG
REACTIONS IN THE APPOINTMENT OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY
DRUGS**

Daminova L.T., Abdashimov Z.B.

Tashkent Dental Institute

✓ **Resume**

Medicine at the present stage does not stand still, its progress leads to the concretization of methodological approaches. Currently, pharmacological science does not stand still, new medicines (drugs) are appearing and their number is increasing, approaches to their use are becoming more complicated. Currently developed drugs have a narrow direction, i.e. they are specific. Everyone knows that the processes of pharmacokinetics are genetically controlled, and drugs are mostly perceived by the body as xenobiotics. This work is relevant and requires in-depth study today.

Keywords: NVPS, MDR1 genome, CYP2C19, cytochrome P450 enzymes

Актуальность

Медицина на современном этапе не стоит на месте ее прогресс ведет к конкретизированию методологических подходов. В настоящее время фармакологическая наука не стоит на месте, появляются новые лекарственные средства (ЛС) и их количество увеличивается, усложняются подходы к их применению. Стратегия разработки ЛС на современном этапе сводится к поиску патогенетическим особенностям, которые являются первопричиной заболевания с целью воздействия на нее [4, 9]. Разработанные в настоящее время препараты имеют узкое направление, т.е. являются специфичными. Всем известно, что процессы фармакокинетики являются генетически контролируемыми, а ЛС в большинстве своем воспринимаются организмом как ксенобиотики. Установлено, что с биотрансформацией ксенобиотиков в геноме человека связано от 500 до 1200 различных генов [6, 7, 11].

Многие исследователи пришли к заключению, что индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который способствует онтогенезу многих нежелательных лекарственных реакций (НЛР) которые могут привести к летальному исходу или к инвалидизации пациентов (кровотечения, поражения печени, почек, кардиальные поражения и тд). Знание приобретенные при изучении этих различий приобретают важное значение для усовершенствования фармакотерапии [4, 13].

Одну из ключевых ролей в выведении целого ряда лекарственных средств, в частности и НПВС, имеет транспортный белок гликопротеин Р, кодируемый геном MDR1. В связи с чем влияние генетического полиморфизма гликопротеина Р на фармакокинетику данных препаратов способствует прогнозированию клинических последствий [2, 10].

По данным многих исследователей во всем мире НПВП ежедневно назначают около 30 млн человек, а ежегодно - свыше 300 млн, что свидетельствует о высокой востребованности НПВП. Однако, данные препараты имеют нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны организма человека, влияя на функцию различных органов и систем. По данным многочисленных исследований

процент НРЛ при назначении НПВП составляет от 15% до 25% [1, 3, 8].

Лекарственные взаимодействия являются ведущей причиной снижения или полного отсутствия эффекта терапии и побочных лекарственных реакций. Ферменты цитохрома Р-450 (Р-450) являются основными участниками метаболизма ксенобиотиков. Генетическая изменчивость генов, кодирующих данные ферменты, играет важную роль в проявлении индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам [12]. CYP2C19 участвует в метаболизме целого ряда лекарственных препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол) [5].

Таким образом, актуальность данного исследования заключается в усовершенствовании принципов фармакотерапии НПВП в зависимости от генотипирования. В Узбекистане данные исследования не проводились. Оценка ассоциации полиморфных маркеров у при НЛР, позволит усовершенствовать фармакотерапию и будет способствовать повышению ее эффективности и безопасности.

Цель исследования: изучение ассоциаций полиморфных маркеров C1236T и C3435T гена MDR1, кодирующих гликопротеин Р и изофермента CYP 2C19 с развитием НЛР у пациентов с болевым синдромом.

Материал и методы

Обследование выполнено в дизайне проспективного клинического исследования сравнительной эффективности и безопасности НПВС при лечении больных с болевым синдромом, которое включало обследование и лечение 69 пациентов, проходивших стационарное лечение в неврологическом отделении 3-клиники ТМА.

Изучалась группа больных с болевым синдромом, которым была показана терапия НПВС. Для лечения больных с болевым синдромом, в 3 клинике ТМА если в 2018 году было использовано 12 наименований НПВС, то в 2020 году их число увеличивался до 15 наименований. Из них больше половины составил препарат Диклофенак. Почти у каждого шестого больного был использован препарат Ревмоксикам и каждый десятый больной получал препарат Кетопрофен. Следовательно, указанные три

НПВС составили 82,5% или 4/5 часть всех использованных в рамках фармакотерапии изучаемой патологии НПВС. А на долю остальных 9 препаратов НПВС приходит всего лишь около 1/5 часть использованных НПВС. Среди них препарат Артаксан использован почти у каждого 15 больного, Артракол – у каждого 20 больного и Мелбек – у каждого 40-45 больного. А остальные препараты были использованы в единичных случаях. Следовательно, в отделении неврологии 3 клиники ТМА в 2018 году для лечения болевого синдрома приоритетными НПВС были Диклофенак, Ревмоксикам и Кетопрофен.

Анализ частоты использования отдельных НПВС, как видно из представленных данных, показывает, что в динамике происходит уменьшения удельного веса диклофенака на 13,0%, ревмоксикама – на 46,5%, артаксана – на 40,1%. А удельный вес кетопрофена, мелбека, диклоберла и нимесида, наоборот, по сравнению с 2018 годом увеличивается на 45,8%, 120%, 121% и на 268,6%, соответственно. Следовательно, в динамике происходит как количественные, так качественные изменения в структуре использованных для лечения остеохондроза позвоночника с рефлекторным синдромом НПВС. Однако наиболее высокий удельный вес препаратов диклофенака, ревмоксикама и кетопрофена остался неизменным.

Применение неселективных НПВП сопровождается повышенным риском развития ряда НЛР, прежде всего ЖКТ-нарушений и нефротоксичности, который снижается по мере увеличения селективности к ЦОГ-2. Избирательность действия коксибов (селективных ЦОГ-2 – ингибиторов) в отношении ЦОГ-2 в 200–300 раз выше, чем в отношении ЦОГ-1. Следовательно, ЦОГ-2-ингибиторы менее опасны в плане развития НЛР, связанных с угнетением ЦОГ-1. Однако применение коксибов сопряжено с более высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений.

В связи с вышеизложенным, нами были выделены 2 группы больных в зависимости от наличия НЛР: НЛР+ - 20 пациентов и НЛР- - 49 пациентов с болевым синдромом.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики НИИГ и ПК МЗ РУз. Изучена ассоциация полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 среди 22 пациентов с НЛР (НЛР+) и у 47 больного с болевым синдромом без НЛР (НЛР-).

Всем больным обязательно проводили верхнюю эндоскопию и определение *Нр*-статуса путем выполнения ¹³С-мочевинного дыхательного теста. Среди обследованных были выделены 11 больных (15,9%) с гастропатиями в данной группе больных изучали полиморфизм CYP 2C19. Всех пациентов распределили на две группы: 11 больных с гастропатиями, развившиеся в течение 2 недель использования НПВП (основная группа); 58 пациентов без гастропатии, которые применяли НПВП до проведения эндоскопии (группа сравнения).

В контрольную группу были включены 94 здоровых добровольцев (контрольная группа)

Методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) было проведено генотипирование гена MDR1 и CYP 2C19.

Статистическую обработку результатов исследования проводили: с использованием online calculator openepi [<https://www.openepi.com/TwobyTwo.htm>]. Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов в группе контроля, теоретически ожидаемого по равновесию Харди-Вайнберга, оценивали по критерию χ^2 . Вычисление проводили с помощью онлайн-калькулятора: [http:// www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml](http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml).

Результат и обсуждения

В ходе проведенного генотипирования нами было установлено, что встречаемость аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 имело достоверно значимые отличия среди больных обследуемых групп (табл. 1) в зависимости от НЛР.

Таблица 1

Выявление аллелей и генотипов полиморфного маркера C3435T гена MDR1 в зависимости от НЛР среди больных с болевым синдромом

Аллель/генотип	НЛР+ (n=22)		НЛР- (n=47)		
	n	%	n	%	
C	10	22,7	51	54,2	$\chi^2 = 12,1$; $p=0,05$; $OR=0,25$; 95% CI 0,11-0,56; $df=0,014$
T	34	77,3	43	45,7	
CC	2	9,1	11	23,4	$\chi^2 = 14,2$; $p=0,01$; $OR=8,25$; 95% CI 2,56-26,6; $df=0,030$
CT	7	31,8	29	61,7	
TT	13	59,1	7	14,9	

Как видно из таблицы 1 наблюдается достоверная ассоциация TT и аллеля T полиморфного маркера C3435T с развитием НЛР. Генотип CC встречался среди 9,1% пациентов с НЛР, CT – у 31,8%. У 59,1% больных с болевым синдромом, принимавшие НПВП и с НЛР был установлен генотип TT, тогда как в группе больных без НЛР этот генотип встречался в 4 раза реже ($\chi^2 = 14,2$; $p=0,01$; $OR=8,25$; 95% CI 2,56-26,6; $df=0,030$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциации между полиморфным

маркером C3435T и развитием НЛР, то есть генотип TT и аллель T являются генетическими факторами риска ($OR=4,0$ и $8,25$; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 соответственно) предрасполагающим к развитию НЛР у пациентов с болевым синдромом, длительно принимающих НПВП.

Совсем обратная картина нами наблюдалась при распределении встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера C1236T (табл. 2).

Таблица 2

Выявление аллелей и генотипов полиморфного маркера C1236T гена MDR1 в зависимости от НЛР среди больных с болевым синдромом

Аллель/генотип	НЛР+ (n=22)		НЛР- (n=47)		
	n	%	n	%	
C	24	54,5	53	56,4	$\chi^2 = 0,041$; $p>0,05$; $OR=1,6$; 95% CI 0,75-3,19; $df=0,856$
T	20	45,5	41	43,6	
CC	5	22,7	11	23,4	$\chi^2 = 0,004$; $p>0,05$; $OR=0,96$; 95% CI 0,29-3,21; $df=1,0$
CT	12	54,5	26	55,3	
TT	5	22,7	10	21,3	

Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера C1236T гена MDR1 не носили достоверно значимой разницы между группами больных с болевым синдромом с НЛР и без. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации между полиморфным маркером C1236T и развитием НЛР ($OR=1,6$ и $0,96$; 95% CI 0,75-3,19 и 0,29-3,21 соответственно).

Нами была изучена эффективность выявления генотипа TT у больных с болевым синдромом для прогнозирования развития НЛР. Установлено, что чувствительность генотипа TT составила 35%, а специфичность – 94,8%, тогда как прогностическая ценность

положительного результата при обнаружении генотипа TT составляет 59,1%, а прогностическая значимость отрицательного результата при выявлении генотипов CC и CT – 82,3%.

В заключении хочется отметить, что у больных с болевым симптомом при выявляемости генотипа TT полиморфизма C3435T гена MDR1 чаще возникают НЛР, притом хочется отметить, что именно у больных данной когорты отмечалось более длительное использование НПВП и более высокие его дозы, по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT (рис. 1).

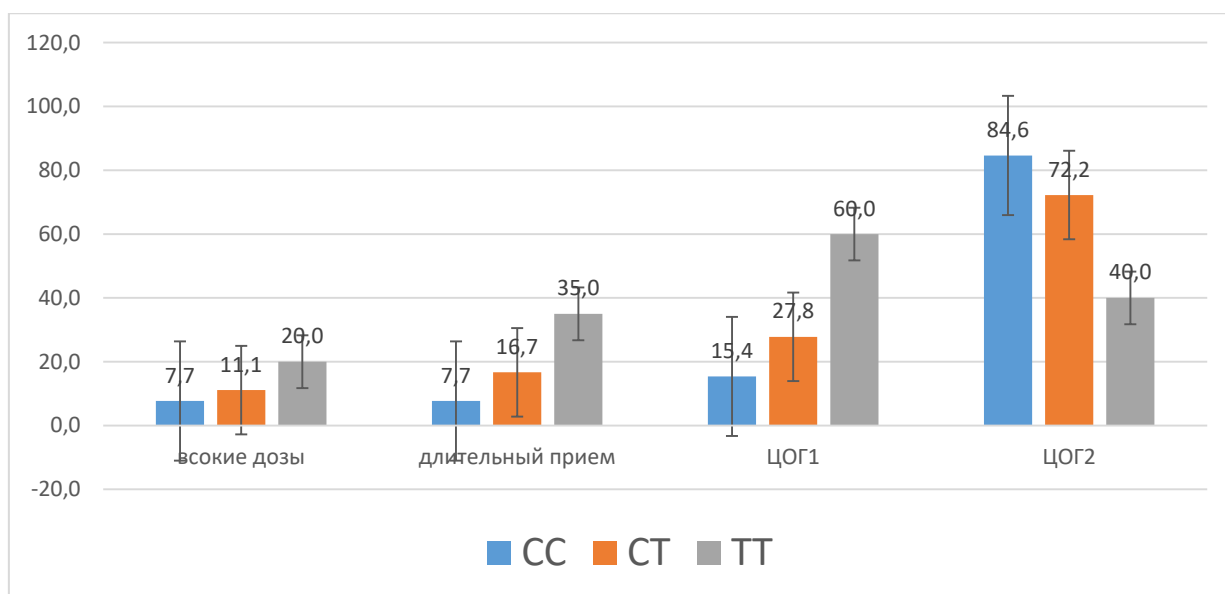


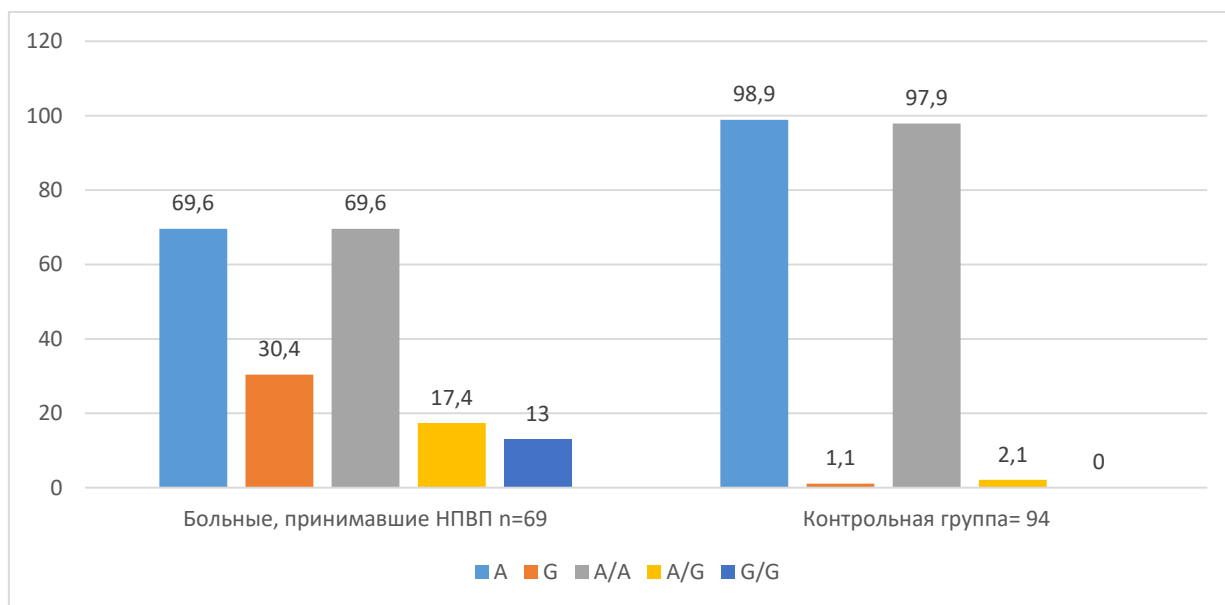
Рис. 1. Критерии использования НПВП в зависимости от установленных генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR1

Также нами было установлено, что при развитии НЛР у пациентов с ТТ генотипом в большинстве случаев назначались НПВП изоформ циклооксигеназы ЦОГ-1, тогда как при генотипах СТ и СС в большинстве случаев больным назначались селективные ЦОГ-2.

Таким образом, при болевом синдроме у больных с установленными генотипами ТТ необходимо назначать НПВП в более низких дозах с учетом интенсивности боли и на основании постоянного мониторинга клинико-лабораторных критериев.

В результате исследования нами было установлено, что частота носительства аллель А гена CYP2C19 у больных, принимающих НПВП составила 97,1%, в контрольной группе – 98,9%. Тогда как частота аллеля G в 2,6 раз чаще встречалась среди пациентов с болевым синдромом и соответствовала ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга, $\chi^2=7,0$, $p=0,008$.

Носительство гетерозиготного аллеля А/Г в гене CYP2C19 у больных, принимавших НПВП отмечалось в 17,4% случаях, тогда как в контроле в 2,1% случаев (рис. 1).



OR=6,9 (CI 1,44-33,0); $\chi^2=58,8$, $p<0,001$

Рис. 1. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма в гене CYP2C19 в группах пациентов в зависимости от пола и контроля

Установлена связь между аллелем G, гастропатии на обоих аллельном и генотипом G/G и наличием НПВП генотипном уровнях (табл. 3).

Таблица 3

Выявление аллелей и генотипов полиморфизма в гене CYP2C19 в зависимости от наличия гастропатий среди больных с болевым синдромом, принимавших НПВП

Аллель/генотип	Гастропатии+ (n=11)		Гастропатии- (n=58)		
	n	%	n	%	
A	14	63,6	82	70,7	$\chi^2 = 12,1$; $p=0,05$; $OR=0,25$; 95% CI 0,11-0,56; $df=0,014$
G	8	36,4	34	29,3	
AA	6	54,5	42	72,4	$\chi^2 = 14,2$; $p=0,01$; $OR=8,25$; 95% CI 2,56-26,6; $df=0,030$
AG	2	18,2	11	19,0	
G/G	2	18,2	5	8,6	

Таким образом, наличие G аллеля CYP 2C19 достоверно связано с НПВП-индуцированной гастропатией и может рассматриваться как фактор риска их развития, что предположительно объяснимо участием изофермента CYP 2C19 в метаболизме арахидоновой кислоты, которая играет роль в гастроцитопротекции. Пациенты с полиморфизмом CYP2C19 имеют ускоренный метаболизм ИПП, что существенно снижает их клиническую эффективность.

Выводы:

1. Доказана ассоциация полиморфного маркера C3435T гена MDR1 с развитием НЛР при болевом синдроме, генотип ТТ и аллель Т являются генетическими факторами риска ($OR=4,0$ и $8,25$; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 соответственно) предрасполагающим к развитию НЛР у пациентов с болевым синдромом;
2. Установлено, что чувствительность генотипа ТТ составила 35%, а специфичность – 94,8%, тогда как прогностическая ценность положительного результата при обнаружении генотипа ТТ составляет 59,1%, а прогностическая значимость отрицательного результата при выявлении генотипов СС и СТ – 82,3%.
3. Наличие G аллеля CYP 2C19 достоверно связано с НПВП-индуцированной гастропатией и может рассматриваться как фактор риска их развития, что предположительно объяснимо участием изофермента CYP 2C19 в метаболизме арахидоновой кислоты, которая играет роль в гастроцитопротекции. Пациенты с полиморфизмом CYP2C19 имеют ускоренный метаболизм ИПП, что существенно снижает их клиническую эффективность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алексеев В. В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. - 2011. - № 1.- Спец. Выпуск.- С. 6 – 11.
2. Биккинина, Г. М. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов / Г. М. Биккинина, А. Р. Сафуанов. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2015. — № 7 (87). — С. 269-272. — URL: <https://moluch.ru/archive/87/16884>
3. Журавлева М.В., Кулес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП— баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С. 687-696
4. Клярская И.Л., Работягова Ю.С. Полиморфизм гена CYP2C19 и клиническое значение его определения. Крымский терапевтический журнал 2013; 1:19-25.
5. Кулес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.- ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.
6. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств. Биомедицина. 2010; 4: 24–32.
7. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин - Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности. Успехи

- физиологических наук. 2014; 45 (4): 90–98.
8. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382 (9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140–6736(13)60900–9. Epub 2013 May 30
 9. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013 Jun 1;87 (11):766–72. 11.
 10. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. DOI: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24. 12.
 11. Li Y.H., Wang Y.H., Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance//*Yi Chuan Xue Bao*. 2006, Feb. Vol.33, №2. P. 93104.
 12. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy // *PLoS One* 2013;8(12): e82562.
 13. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of ace-tylsalicylic acid and other nonsteroidal antiinflammatory agents: clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 1369-73.

Поступила 09.11.2021