

ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Значение фармакогенетического тестирования в решении проблемы желудочно-кишечной безопасности применения НПВП

*А.Ю. Обжерина, Ю.В. Муравьев¹, В.А. Дмитриев, Д.А. Сычев, В.Г. Кукуес
ММА им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних
болезней
1-НИИР РАМН, Москва*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – лекарственная группа, обладающая противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. Это одна из наиболее часто назначаемых групп препаратов во всем мире. Ежедневно свыше 30 млн людей в мире принимают какой-либо НПВП, из них 40% — в возрасте старше 60 лет [1].

Показано, что существенной разницы в клинической эффективности и безопасности основных НПВП не наблюдается [4]. Однако ряд нежелательных лекарственных реакций (НЛР) НПВП, которые представлены разнообразными поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), начиная с диспепсии, которая встречается у 15–20% пациентов, регулярно принимающих НПВП, и заканчивая серьезными желудочно-кишечными осложнениями (кровотечение, обструкция и перфорация желудка), частота которых значительно увеличивается при хроническом потреблении этих лекарственных средств (ЛС) [2], заставляют задумываться о поиске новых дополнительных методов диагностики, которые могли бы позволить прогнозировать вероятность возникновения НЛР НПВП до момента назначения препаратов этой группы.

Известно, что одной из наиболее частых НЛР НПВП является эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки ЖКТ, а также его осложнения — желудочно-кишечное кровотечение и перфорация.

Указанные поражения (НПВП – гастропатии) являются очень важной проблемой современной медицины. Исследования, проведенные в США,

Канаде, Австралии и других странах, показали, что 10–20% лиц пожилого и старческого возраста регулярно принимают НПВП (ацетилсалициловая кислота, кетопрофен, индометацин и др.). При этом риск возникновения язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных прежде всего угнетением синтеза простагландинов в слизистой оболочке, составляет 20–25%. Частота госпитализаций лиц пожилого возраста по поводу желудочно-кишечных осложнений, связанных с приемом НПВП, по сравнению с больными молодого и среднего возраста выше в 4 раза. Если же у пожилого больного имеются анамнестические указания на имевшуюся у него ранее язвенную болезнь, то риск развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при приеме НПВП возрастает в 14–17 раз [3].

В настоящее время проводятся клинические исследования безопасности применения селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-2. Так, W. Shi и соавт., изучив ulcerогенное действие целекоксиба, одного из современных препаратов НПВП, выявили увеличение риска поражения слизистой ЖКТ при его применении, несмотря на высокую селективность данного препарата в отношении ЦОГ-2 [4].

Таким образом, поиск новых возможностей предотвращения развития НПВП-индуцированных гастропатий является по-прежнему чрезвычайно актуальной задачей настоящего времени.

В определенной степени ее решение может быть связано с фармакогенетикой – наукой, изучающей роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. Фармакогенетика позволяет с помощью достаточно простых и относительно недорогих анализов определять большое количество клинически значимых аллельных вариантов генов. Фармакогенетическое

Адрес: ММА им. И.М. Сеченова,
кафедра клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней
Тел.: 8-903-617-01-71

тестирование позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность его применения, т.к. выявление соответствующего аллельного варианта у больного требует коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.). Изучение генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, широко внедряется в клиническую практику во всех развитых странах. Генетический полиморфизм может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что, в свою очередь, может быть причиной изменения скорости биотрансформации (замедление или ускорение) ЛС.

Такой подход позволяет учесть генотип пациента при выборе ЛС и режима его дозирования, что способствует повышению эффективности фармакотерапии и помогает избежать возникновения НЛР.

Изучение генетического полиморфизма, способного влиять на изменение активности ферментов, участвующих в метаболизме различных ЛС, применяемых при таких серьезных заболеваниях, как депрессии, сердечно-сосудистые заболевания, тромбоемболии, язвенная болезнь желудка, злокачественные новообразования и др., способно улучшить результаты фармакотерапии описанных выше состояний [5].

При лечении определенных заболеваний необходимо учитывать возможность изменения эффективности и безопасности проводимой терапии в зависимости от генетического полиморфизма. Ген CYP2C9 кодирует изофермент цитохрома P-450, который осуществляет биотрансформацию ряда ЛС и является главным ферментом метаболизма многих НПВП, в т.ч. селективных ингибиторов ЦОГ-2, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов (лозартана и ирбесартана), пероральных гипогликемических ЛС (производных сульфонилмочевины), непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола), флувастатина и др.

Ген CYP2C9 обладает генетическим полиморфизмом. В настоящее время наиболее хорошо изученными однонуклеотидными полиморфизмами гена CYP2C9 являются аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечается снижение активности CYP2C9, что приводит к уменьшению скорости биотрансформации ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом, и к повышению их концентрации в плазме крови. Именно у этой категории пациентов с носительством перечисленных аллельных вариантов гена CYP2C9 наиболее часто отмечаются НЛР при применении ЛС, метаболизирующихся CYP2C9.

Итак, как было сказано выше, ген CYP2C9 участвует в метаболизме многих НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 [6]. Следует учитывать также, что некоторые препараты этой группы метаболизируются еще и с участием генов CYP2C8

(ибупрофен) и CYP3A4 (целекоксиб и мелоксикам) [7, 8].

Изучение влияния генетического полиморфизма на особенности фармакокинетики НПВП является очень интересной и важной задачей современной науки. Исследования, посвященные данному вопросу, проводятся во всем мире в течение последних 5 лет.

Так, E. Garcia-Martin и соавт. обнаружили снижение клиренса ибупрофена у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 по сравнению с носителями генотипа CYP2C9*1/*1 [9]. Аналогичные изменения фармакокинетики у лиц, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, были отмечены при применении и других НПВП, таких как флубипрофен [10], лорноксикам [11], пироксикам [12]. В то же время U. Yasar и соавт. показали, что фармакокинетические параметры диклофенака и его метаболита 4-гидроксидиклофенака не различались у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2, CYP2C9*2/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*3/*3 и CYP2C9*2/*3 [13]. Противоречивые данные получены относительно влияния полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику целекоксиба. Одни исследователи не обнаружили статистически значимых различий в клиренсе целекоксиба у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и у лиц, не несущих таковых [14], другие показали снижение клиренса целекоксиба в 3 раза у лиц с генотипами CYP2C9*1/*3 и CYP2C9*3/*3 по сравнению с лицами с генотипом CYP2C9*1/*1 [15]. Изучение генетического полиморфизма у финнов выявило частую встречаемость аллельных вариантов CYP2C8*3*3/CYP2C9*2*2, что следует учитывать при назначении в этой популяции препаратов, метаболизирующихся ферментами, кодируемыми данными генами [16].

В табл.1 представлен перечень генов, полиморфизм которых влияет на фармакокинетику НПВП.

Таблица 1
ГЕНЫ, ПОЛИМОРФИЗМ КОТОРЫХ ВЛИЯЕТ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ НПВП

Ген	Белок	НПВП, на фармакокинетику которых влияют изменения в данных генах
CYP2C9[6]	Изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)	диклофенак, ибупрофен, индометацин, целекоксиб, мелоксикам, пироксикам
UGT1A6	Глюкуронозилтрансфераза за UDP 1A6 (UGT1A6)	диклофенак, ибупрофен, индометацин, целекоксиб, мелоксикам, пироксикам
CYP3A4[7,8] CYP2C8[7,8] CYP1A2, CYP2C18, CYP2C9[8]		целекоксиб, мелоксикам ибупрофен напроксен

Как указывалось выше, у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 синтезируется фермент со сниженной активностью, отмечается повышение концентрации НПВП в плазме крови, в связи с чем повышается риск возникновения НЛР. Можно предположить, что для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений при применении НПВП у этой категории больных необходимо совместное назначение ингибиторов протонного насоса. В качестве альтернативного варианта можно рассматривать назначение НПВП, биотрансформация которых осуществлялась бы не только ферментами, кодируемыми CYP2C9, но и другими. Таким препаратом является, например, мелоксикам: он метаболизируется как с участием CYP2C9, так и CYP3A4. Однако для подтверждения эффективности данных подходов необходимо проведение специальных клинических исследований.

C. Martinez и соавт. изучили полиморфизм гена CYP2C9 у 94 больных с острым желудочно-кишечным кровотечением на фоне лечения НПВП (основная группа) и у 124 больных без подобных осложнений (контрольная группа). НПВП, которые получали больные обеих групп, представлены в табл.2

Таблица 2

НПВП, КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЛИ БОЛЬНЫЕ И СРЕДНЯЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА КАЖДОГО ПРЕПАРАТА[17]

НПВП	Основная группа		Контрольная группа	
	Кол-во больных	Доза НПВП (мг)	Кол-во больных	Доза НПВП (мг)
ацеклофенак	2	100-200	4	100-200
целекоксиб	3	200-600	4	200-400
диклофенак	8	50-300	13	50-250
ибупрофен	9	600-1800	10	600-1800
индометацин	1	150	3	75-150
лорноксикам	1	16	3	8-16
пироксикам	7	20-200	8	20-120
напроксен	2	500-1000	5	500-1000
салицилаты	51	100-2000	59	100-2000
парацетамол	2	500	4	500-1000
метамизол	1	575	1	575
кеторолак	4	10-70	6	10-60
декскетопрофен	3	25-75	4	25-75

Было показано, что наследственное снижение активности CYP2C9 может повышать риск развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне лечения НПВП [17].

Еще в одной работе, посвященной оценке влияния полиморфизма гена CYP2C9 на развитие НПВП-индуцированных язв верхних отделов ЖКТ и их осложнений, были обследованы 26 больных с НПВП-индуцированными язвами. Пациенты принимали различные НПВП, чаще всех (42%)-диклофенак. Диагноз подтверждался с помощью эзофагогастродуоденоскопии и при хирургическом вмешательстве (при необходимости). Сравнение

результатов велось с группой больных, регулярно принимавшей антикоагулянты. Авторы заключили, что полиморфизм гена CYP2C9 не оказывает значительного влияния на риск возникновения НПВП-индуцированных язв ЖКТ [18].

Итальянские ученые провели исследование, целью которого являлось установление ассоциации между полиморфизмом гена CYP2C9 и возникновением желудочно-кишечного кровотечения у больных, принимавших различные НПВП. В обеих группах (основная- с кровотечениями n=26; контрольная- n=52) проводилось генотипирование образцов крови по CYP2C9. Установлено, что аллельный вариант CYP2C9*1/*1 выявляется у большинства больных контрольной группы (34,6%/75%); в основной группе преобладали аллельные варианты CYP2C9*1/*2 (26,9%/15,4%) и CYP2C9*1/*3 (34,6%/5,8%). Не было выявлено ассоциации между аллельным вариантом CYP2C9*2 и риском возникновения кровотечения. Аллельный вариант CYP2C9*3 наблюдался практически у всех больных основной группы (95%). Авторы сделали вывод о том, что генотипирование по CYP2C9 может достоверно выявить группу риска развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне лечения НПВП, метаболизирующихся с участием CYP2C9 [19].

Совсем недавнее исследование G. Blanco и соавт. было посвящено изучению полиморфизма генов CYP2C8 и CYP2C9 среди 134 больных с зарегистрированными НПВП-индуцированными кровотечениями (основная) и у 177 больных (контрольная группа) без неблагоприятных эффектов НПВП(табл.3).

Установлено, что комбинация аллельных вариантов CYP2C8*3 и CYP2C9*2 повышает риск развития НПВП-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных, получающих НПВП, метаболизирующихся с участием генов CYP2C8/9 [20].

Заключение

Итак, НПВП являются препаратами выбора в ряду ЛС, обладающих противовоспалительной и обезболивающей активностью. Их регулярное применение необходимо во многих областях медицины, таких как ревматология, травматология и ортопедия, неврология и др. Причем зачастую прием этих препаратов показан в течение длительного периода времени, что соответственно может повышать риск развития НЛР, в первую очередь эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки. Этот факт стимулирует поиск новых возможностей профилактики развития НПВП-индуцированных осложнений. Речь идет именно о профилактике с использованием методов дополнительной диагностики, без участия препаратов других групп (ингибиторы протонной помпы), которые в настоящее время достаточно широко применяются на

Таблица 3

НПВП, КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЛИ ПАЦИЕНТЫ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП [20]

НПВП	Основная группа, n=134			Контрольная группа, n=177		
	Кол-во больных	Средняя доза (мг/день)	Продолжительность терапии (дни)	Кол-во больных	Средняя доза (мг/день)	Продолжительность терапии(дни)
ацеклофенак	2	150-50	76-27	5	150-50	148-120
коксибы	1	200-0	4-0	3	342-548	482-374
диклофенак	13	146-133	80-228	23	361-514	846-1381
ибупрофен	14	1040-514	38-118	18	1361-461	707-934
индометацин	1	100-0	15-0	3	83-14	975-863
оксикамы	16	136-263	19-17	9	217-573	187-344
напроксен	3	775-254	4-3	5	1675-1016	343-357
кетопрофен	2	50-36	3-0	3	58-29	212-140
кеторолак	6	204-294	74-129	2	525-686	273-131
парацетамол	2	1000-0	3-1	5	1581-1184	194-197
салицилаты	63	487-346	451-963	91	217-137	1204-1342
дифлонизал	7	375-178	487-329	7	487-266	2517-2739
дипирон	4	875-737	2-1	3	1083-816	162-179

практике с целью предотвращения НЛР НПВП, но, в свою очередь, влекут за собой развитие ряда других НЛР (гепатотоксичность, нефротоксичность, сердечно-сосудистые заболевания и др.). Большой интерес в решении описанных выше задач представляет изучение роли генетических факторов в процессе ответа организма человека на терапию НПВП. Исследование генетического полиморфизма среди пациентов, нуждающихся в терапии НПВП, до момента назначения препаратов этой группы позволит с той или иной степенью вероятности прогнозировать риск развития НПВП- индуцированных осложнений и соответственно избежать возникновения опасных для жизни состояний (желудочно-кишечное кровотечение).

Как было отмечено выше, CYP2C9 участвует в метаболизме практически всех НПВП (за исключением ацетилсалициловой кислоты), CYP3A4- в метаболизме цефекоксиба и мелоксикама, CYP2C8- в метаболизме ибупрофена. Соответственно, изучение разнообразия аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты биотрансформации НПВП, может дать представление об индивидуальных особенностях фармакокинетики НПВП у того или иного больного, что определяет, в конечном итоге,

вероятность развития НПВП-индуцированных НЛР.

На кафедре клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова и НИИР начата работа, посвященная изучению влияния полиморфизма гена CYP2C9 на риск развития эрозивно-язвенных процессов ЖКТ у больных остеоартрозом. В настоящее время получены результаты генотипирования крови 19 пациентов, из них у 3 (16%) определяется аллельный вариант CYP2C9*3 (который обуславливает наибольшее снижение ферментативной активности). Учитывая, что среди населения московского региона CYP2C9*3 встречается с частотой 8%, полученные результаты позволяют планировать параллельное определение других полиморфных маркеров гена CYP2C9, носительство которых также влияет на изменение метаболизм НПВП, что может повысить чувствительность исследования.

Таким образом, выполненные к настоящему времени работы не показали однозначно доказанного влияния генетического полиморфизма на желудочно-кишечную безопасность НПВП, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований с использованием более чувствительных методов фармакогенетического тестирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных средствах. *Леч.врач*, 2001, 2, 30 –2.
2. Ушкалова Е.А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства – новый взгляд на эффективность и безопасность. *Ревматол., иммунол., аллергол.* 2004, 7(85), 31-6.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста. *РМЖ*, 1999, 16, 709-11.
4. Shi W., Wang Y.M., Li L.S. et al. Safety and efficacy of

- oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis : a six-month randomised study. *Clin. Drug. Investig.*, 2004, 24, 89-101.
5. Hudson M., Richard H., Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ*, 2005, 330, 1370.
6. Tomalik-Scharte D., Lazar A., Fuhr U., Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics J.*, 2008, 8, 4-15.

7. Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetic: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab. Dispos.*, 2005, 33, 1567-75.
8. Brandt J.T., Close S.L., Iturria S.J et al., Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, 5, 2429-36
9. García-Martín E., Martínez C., Tabarés B., et al. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 76, 119-27.
10. Lee C.R., Pieper J.A., Frye R.F., et al. Differences in flurbiprofen pharmacokinetics between CYP2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 genotypes. *Eur.J. Clin. Pharmacol.*, 2003, 58, 791-4.
11. Zhang Y., Zhong D., Si D., et al. Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2005, 59, 14-17
12. Perini J.A., Vianna-Jorge R., Brogliato A.R, Suarez-Kurtz G. Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clin. Pharmacol, Ther.*, 2005, 78, 362-9.
13. Yasar U., Eliasson E., Forslund-Bergengren C., et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 57, 729-35.
14. Brenner S.S, Herrlinger C., Dilger K., et al. Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib. *Clin. Pharmacokinet.*, 2003, 42, 283-92.
15. Tang C., Shou M., Rushmore T.H. et al. In-vitro metabolism of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P450 2C9: correlation with CYP2C9 genotype and in-vivo pharmacokinetics. *Pharmacogenetics*, 2001, 11, 223-35.
16. Hilli J., Rane A., Lundgren S. et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450s and P-glycoprotein in the Finnish population. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2007, 21, 379-86.
17. Martínez C., Blanco G., Ladero J.M. et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br. J. Pharmacol.*, 2004, 141, 205-8.
18. Vonkeman H.E., van de Laar M.A., van der Palen J. et al. Allele variants of the cytochrome P450 2C9 genotype in white subjects from The Netherlands with serious gastroduodenal ulcers attributable to the use of NSAIDs. *Clin. Ther.*, 2006, 28, 1670-76
19. Pilotto A., Seripa D., Franceschi M. et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*, 2007, 133, 465-71.
20. Blanco G., Martínez C., Ladero J.M. et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet. Genomics*, 2008, 18, 37-43.

Поступила 12.12.08