

Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

М.В. ЛЕОНОВА, Э.Э. АЛИМОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Леонova Марина Васильевна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации Ассоциация клинических фармакологов России; тел.: +7 (915) 320-43-79; e-mail: anti23@mail.ru

Алимова Эльмира Эрфановна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alimovae@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

НПВП относятся к наиболее часто применяемым лекарственным средствам в клинической практике для обезболивания при различных заболеваниях. К настоящему времени накоплен значительный научный материал по фармакогенетике НПВП и роли генетических факторов, которые могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, изменяя эффективность и профиль токсичности. Наиболее клинически значимые изменения в фармакокинетику у носителей медленных аллелей CYP2C9*3 выявлены для целекоксиба и флурбипрофена, что определяет необходимость тестирования и снижения доз препаратов. Проведены исследования по изучению роли полиморфизма метаболизирующих ферментов CYP2C9, CYP2C8, UGT в развитии гастротоксичности и желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема НПВП, а также гепатотоксичности диклофенака. Показана ассоциация «медленных» аллелей CYP2C8*3 и CYP2C9*2,*3 с риском развития желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом НПВП, которые являются субстратами CYP2C9 и CYP2C8. Изучено воздействие вариантов аллелей PTGS1 (гена ЦОГ-1) и PTGS2 (гена ЦОГ-2) на фармакодинамику, эффективность и токсичность НПВП, в частности на выраженность анальгезирующего эффекта и кардиотоксичность препаратов. Таким образом, определены фармакогенетические предикторы неблагоприятных эффектов, которые пациенты могут испытывать, и необходимость коррекции дозы на основе генотипа пациента или индивидуализации выбора альтернативных НПВП для повышения эффективности обезболивания.

Ключевые слова: НПВП, генетический полиморфизм, изоформа CYP2C9, фармакокинетика, фармакодинамика, гастротоксичность

Для цитирования: Леонova М.В., Алимова Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. *Медицинский совет*. 2018; 21: 204-209. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-204-209>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: EXISTING PROBLEMS FOR CLINICAL PRACTICE

Marina V. LEONOVA, Elmira E. ALIMOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova, Moscow, 117997

Author credentials:

Leonova Marina Vasilievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RANS, Clinical Pharmacologist, Member of the Interregional Public Organization: Association of Clinical Pharmacologists of Russia; tel.: +7 (915) 320-43-79; e-mail: anti23@mail.ru

Alimova Elmira Erfanovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of General Medicine, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: alimovae@yandex.ru

ABSTRACT

NSAIDs are the most commonly used drugs in clinical practice for pain relief in various diseases. To date, considerable scientific material has been accumulated on the pharmacogenetics of NSAIDs and the role of genetic factors that can influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, changing the efficacy and toxicity profile. The most clinically significant changes in pharmacokinetics in carriers of slow alleles of CYP2C9*3 have been identified for celecoxib and flurbiprofen, which determines the need for testing and lowering of drug doses. Studies were carried out to study the role of polymorphism of the metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C8, UGT in the development of gastrotoxicity and gastrointestinal bleeding during application NSAIDs, as well as diclofenac's hepatotoxicity. The association of «slow» alleles CYP2C8*3 and CYP2C9*2,*3 with the risk of gastrointestinal bleeding associated with NSAID use, which are substrates of CYP2C9 and CYP2C8, is shown. The effect of variants of alleles PTGS1 (gene COX-1) and PTGS2 (gene COX-2) on pharmacodynamics, efficacy and toxicity of NSAIDs, in particular, the severity of the

analgesic effect and cardiotoxicity of the drugs, was studied. In this way, pharmacogenetic predictors of adverse effects that patients can experience, and the need for dose adjustment based on the patient's genotype, or individualizing the choice of alternative NSAIDs to increase the effectiveness of analgesia, have been determined.

Keywords: NSAIDs, genetic polymorphism, CYP2C9 isoform, pharmacokinetics, pharmacodynamics, gastrotoxicity, gastrointestinal bleeding, hepatotoxicity

For citing: Leonova M.V., Alimova E.E. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 204-209. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-204-209>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

НПВП относятся к наиболее часто применяемым лекарственным средствам в клинической практике. Основные показания к применению НПВП разнообразны – от острых респираторных заболеваний для жаропонижающего и противовоспалительного действия до заболеваний опорно-двигательной системы и широкого спектра состояний, сопровождающихся болевым синдромом, включая послеоперационные и посттравматические боли, почечную и билиарную колику, боль при гинекологических, онкологических заболеваниях, головную боль и мигрень [1]. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), показатель потребления НПВП составляет почти 30 млн человек, среди них 40% – лица пожилого возраста, и эта цифра постоянно растет [2].

Основной клинический эффект НПВП – анальгезирующий. Эффективность НПВП обычно не подвергается сомнению и связана с ингибированием внутриклеточного фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который участвует в синтезе целого ряда простагландинов и лейкотриенов, реализующих развитие воспаления, а также протективных эффектов. Вместе с тем использование НПВП связано с серьезными побочными (токсическими) реакциями, главным образом в желудочно-кишечном тракте, почечной и сердечно-сосудистой системе [1].

К настоящему времени накоплен значительный научный материал по фармакогенетике НПВП и роли генетических факторов, которые могут влиять на фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику (ФД) препаратов, изменяя эффективность и профиль токсичности. Важно понимать, что индивидуальные генетические вариации могут позволить каждому пациенту использовать препарат с оптимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами для него. Генетические полиморфизмы описаны для всех этапов ФК и ФД препаратов: абсорбции в ЖКТ, метаболизма различными печеночными ферментами, элиминации мембранными транспортерами, а также изменении фармакологической активности взаимодействия с фармакологическими мишенями. На сегодняшний день были опубликованы соответствующие полиморфизмы для эффективности и токсичности НПВС только для некоторых из этих этапов ФК и ФД и их потенциальные клинические последствия.

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТОВ НА ФК И ФД НПВП

Большинство препаратов группы НПВП метаболизируются ферментной системой цитохрома P450 – изофор-

мой CYP2C9. CYP2C9 является высокополиморфным и характеризуется многочисленными аллельными вариантами (около 56), которые были описаны с 1994 года [3]. Наибольшей частотой и значимостью обладают два медленных аллеля CYP2C9*2 и CYP2C9*3, приводящие к снижению активности CYP2C9 [3]. Частота встречаемости этих аллелей показывает большие межэтнические различия. CYP2C9*2 часто встречается среди азиатов и кавказцев, где ~1% населения являются гомозиготными и 22% гетерозиготными носителями; встречаемость аллеля CYP2C9*3 также более высокая среди кавказцев (от 3% до 16%) и азиат (1–3%), ~0,4% являются гомозиготными и 15% гетерозиготными носителями [4].

Относительный вклад CYP2C9 в метаболизм НПВП в значительной степени зависит от разных препаратов, CYP2C9 играет важную роль в метаболизме большинства НПВС: целекоксиба, флурбипрофена, ибупрофена, лорноксикама, мефенамовой кислоты, пироксикама и теноксикама, а также диклофенака [5–8]. Кроме того, для метаболизма диклофенака, ибупрофена, теноксикама и целекоксиба имеет значение изоформа CYP2C8 (*табл. 1*) [6–8].

Генетический полиморфизм изоформы CYP2C9 в присутствии медленных аллелей существенно изменяет ФК препаратов НПВП: повышение значений плазменных концентраций и AUC, замедление скорости метаболизма и снижение клиренса препаратов (*табл. 2*) [7, 8, 10]. Наиболее клинически значимые изменения в фармакокинетики у носителей медленных аллелей (преимущественно CYP2C9*3) выявлены для целекоксиба и флурбипрофена, о чем FDA внесены предостережения в инструкции к этим препаратам и рекомендации к снижению доз препаратов [11].

Предполагалось, что снижение способности изоформы CYP2C9 метаболизировать НПВП может приводить к развитию побочных эффектов, включая острое желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Для изучения ассоциации между носительством вариантных генов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и риском развития ЖКК при использовании НПВП, которые являются субстратами CYP2C9 (салицилаты, диклофенак, ибупрофен, флурбипрофен, кеторолак, пироксикам, темоксикам, лорноксикам, напроксен, целекоксиб), было проведено ряд небольших ретроспективных исследований «случай – контроль» [12–14]. Первое исследование по изучению роли генетического полиморфизма CYP2C9 в развитии НПВП-ассоциированных ЖКК проведено Martínez С. и соавт., в анализ было включено 94 пациента с ЖКК и 124 пациента без побочных эффектов [12]. Результаты показали, что у носителей CYP2C9*2 относи-

● **Таблица 1.** Вклад цитохромов P450 (изоформы CYP) в метаболизм основных НПВП [6, 7, 9]

● **Table 1.** Contribution of P450 cytochromes (CYP isoforms) to the metabolism of basic NSAIDs [6, 7, 9]

Препараты НПВП	Изоформа CYP2C9	Другие изоформы P450	Ферменты UGTs
Ацетилсалициловая кислота	<40%		1A4, 1A6, 1A9, 2B7
Ацеклофенак	50–90%		
Диклофенак	50–90%	CYP2B6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4	1A3, 1A9, 2B4, 2B7
Индометацин	50–90%		1A3, 1A9, 2B7
Ибупрофен	>90%	CYP2C8, CYP2C19	1A3, 2B7
Флурбипрофен	50–90%		1A9, 2B7
Кетопрофен	<40%		2B4, 2B7
Мефенамовая кислота	>40%		1A9, 2B7
Напроксен	>40%	CYP2C8, CYP1A2	2B7
Пироксикам	>90%		
Лорноксикам	>90%		
Мелоксикам	50–90%	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4	
Теноксикам	50–90%	CYP2C8	
Сулиндак	<40%		1A3, 2B7
Рофекоксиб	<40%	CYP3A4, CYP1A2	2B7
Целекоксиб	>90%	CYP3A4	

тельный риск (OR) ЖКК составляет 1,91 ($p = 0,009$), у носителей CYP2C9*2/*3 – OR = 2,67, а у носителей CYP2C9*2/*2 – OR = 4,16 ($p = 0,078$). В следующем исследовании Pilotto A. и соавт. было включено 26 пациентов с ЖКК и 52 пациента без эндоскопических повреждений ЖКТ [13]. По результатам анализа частота ЖКК была достоверно выше у носителей медленных аллелей – для варианта CYP2C9*1/*3 34,6% против 5,8% для варианта CYP2C9*1/*1 ($p < 0,001$), для варианта CYP2C9*1/*2 26,9% против 15,4% ($p = 0,036$); OR составили 12,9 и 3,9, соответственно. В более крупном исследовании Blanco G. и соавт. были проанализированы данные 134 пациентов с НПВП-кровотечением и 177 пациентов без ЖКК и показана более высокая частота развития ЖКК у носителей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (OR = 2,7 и OR = 1,3), суммарный риск для носителей обоих медленных аллелей составил 3,7 [14]. Причем в этом исследовании была проанализирована ассоциация между риском ЖКК и носительством CYP2C8*3, и OR составил 1,91 для всех НПВП и 3,40 для НПВП-субстратов CYP2C8.

Был проведен метаанализ этих исследований, в котором выявлена значимая роль CYP2C9*2 в качестве фактора риска с OR = 1,58 для получающих НПВП и OR = 1,96

для получающих только НПВП, которые являются субстратами CYP2C8 или CYP2C9 [7]. Роль CYP2C9*3 оказалась менее значима: OR = 1,60 для получающих НПВП и OR = 1,74 для получающих только НПВП, которые являются субстратами CYP2C8 или CYP2C9. Суммарная значимость медленных аллелей CYP2C9*2,*3 в развитии ЖКК возросла с OR = 1,78 для всех НПВП и OR = 2,33 только для НПВП, которые являются субстратами CYP2C8 или CYP2C9.

Таким образом, была установлена ассоциация «медленных» аллелей CYP2C8*3 и CYP2C9*2,*3 с риском развития ЖКК, связанных с приемом НПВП, которые являются субстратами CYP2C9 и CYP2C8.

В отечественном исследовании «случай – контроль» у пациентов с полиостеоартрозом, получавших НПВП, также проводилась оценка риска развития эрозивно-язвенной НПВП-гастропатии и ЖКК, связанного с генетическим полиморфизмом CYP2C9 [15]. В исследование было включено 98 пациентов с НПВП-гастропатией и 100 пациентов контрольной группы, которые получали НПВП и не имели осложнений ЖКТ. Анализ показал, что в группе пациентов с ЖКК носителей CYP2C9*2,*3 было достоверно больше: 70% против 35% в контрольной группе ($p = 0,0058$); еще более выраженным было различие у носителей аллеля CYP2C9*3: 50% против 10% соответственно ($p = 0,0034$). Был рассчитан относительный риск развития ЖКК у носителей медленных аллелей CYP2C9, и он составил OR = 3,4 (частота ЖКК 40% против 19% в контроле, $p = 0,0035$), а у носителей только аллеля CYP2C9*3 – OR = 4,44 (частота ЖКК 55,6% против 12,5% неносителей аллеля, $p = 0,0002$). Отмечено также, что частота развития язв желудка и 12-перстной кишки у носителей аллеля CYP2C9*3 выше,

● **Таблица 2.** Влияние генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику НПВП [6, 7, 10]

● **Table 2.** Influence of CYP2C9 genetic polymorphism on NSAID pharmacokinetics [6, 7, 10]

Препараты	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Целекоксиб	не влияет	значимо снижает клиренс (на 32% для гетерозигот и 76% для гомозигот)
Диклофенак	не влияет	незначимо снижает клиренс (на 5–15%)
Ибупрофен	незначимо снижает клиренс (на 4–16%) CYP2C8*2,*4 снижает клиренс	значимо снижает клиренс (на 35% для гетерозигот и 83% для гомозигот) и для CYP2C8*3
Флурбипрофен	не влияет	значимо снижает клиренс (на 50%)
Лорноксикам	-	значимо снижает клиренс (на 40%)
Пироксикам	значимо снижает клиренс (на 65%)	значимо снижает клиренс (на 65%)
Теноксикам	значимо снижает клиренс (на 30%)	значимо снижает клиренс (на 45%)
Напроксен	-	не влияет

чем у носителей (OR = 1,33), и язвы развивались уже в первые 3 месяца приема НПВП (OR = 2,02) [15]. Таким образом, была показана взаимосвязь носительства атипичных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 с риском развития НПВП-ассоциированных гастроуденальных язв и ЖКК на российской популяции пациентов.

Глюкуронизация – важный путь метаболизма II фазы для лекарственных средств, который приводит к добавлению глюкуроновой кислоты к полярным молекулам для облегчения их экскреции и осуществляется с помощью фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT). UGT подразделяется на семь и 5 подсемейств (1A, 2A, 2B, 3A и 8); UGT1A и UGT2B имеют более 200 аллельных вариантов [9].

Для большинства лекарств, включая НПВП, этот тип метаболизма происходит после метаболизма I фазы через цитохром P450. Многочисленные НПВП глюкуронируются с помощью UGTs: производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, напроксен), производные уксусной кислоты (диклофенак, этодолак, индометацин), производные салициловой кислоты (аспирин), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб), но для ацетилсалициловой кислоты, кетопрофена, напроксена, сулиндака и рофекоксиба этот путь метаболизма является главным [6, 7, 9].

Основными полиморфизмами UGT, которые были связаны с влиянием на фармакокинетику и фармакодинамику НПВП, являются UGT1A6 и UGT2B7. Для UGT1A6 наиболее распространенным вариантным аллелем является UGT1A6*2; частота встречаемости составляет 17–29% у преимущественно азиатов и 22% у японской популяции [16]. Для UGT2B7 наиболее частым аллельным вариантом является UGT2B7*2; частота гомозиготного гена UGT2B7*2 у азиатов составляет около 25%, половина населения является гетерозиготной UGT2B7*1/2. Имеются единичные исследования по оценке влияния генетического полиморфизма UGT на глюкуронирование и фармакокинетику НПВП. Эти результаты не показали значимого влияния полиморфизмов UGT1A6 на глюкуронирование аспирина, снижение глюкуронирования флурбипрофена и ибупрофена на фоне полиморфизма UGT2B7 и UGT1A9*2 [6]. Исследований фармакодинамики НПВП на фоне генетического полиморфизма UGT также немного. В частности, в исследовании «случай – контроль», оценивающем связь между генотипом UGT1A6 и симптомами поражения ЖКТ и ЖКК у 114 госпитализированных пациентов, не была установлена ассоциация [17].

Вместе с тем была выявлена роль генетического полиморфизма UGT в развитии гепатотоксичности диклофенака. Диклофенак является одним из наиболее распространенных лекарств, вызывающих специфическую гепатотоксичность со смертностью до 20% у пациентов с желтухой. В исследовании «случай – контроль» проводили анализ наличия ассоциации между риском развития гепатотоксичности и генетическими полиморфизмами в генах, кодирующих ферменты UGT2B7 и CYP2C8, которые определяют образование реакционноспособных метаболитов диклофенака и ABCC2, кодирующих транспортер

MRP2, способствующий выведению желчного протока реактивного метаболита [18]. В анализ были включены 24 пациента с гепатотоксичностью на фоне приема диклофенака и 48 пациентов, которые принимали диклофенак в среднем 4 года без развития гепатотоксичности (контроль), и группа 112 здоровых лиц. После проведенного генотипирования нескольких полиморфизмов в генах, кодирующих UGT2B7, CYP2C8 и ABCC2, выявлена более частая встречаемость аллеля UGT2B7*2 у пациентов с гепатотоксичностью диклофенака по сравнению с группой контроля (OR = 8,5, p = 0,03) и здоровым контролем (OR = 7,7, p = 0,03). Вариант ABCC2 C-24T чаще встречался у пациентов с гепатотоксичностью по сравнению с группой контроля (OR = 5,0, p = 0,005) и здоровыми людьми (OR = 6,3, p = 0,0002). Распределение генотипов для CYP2C8 также было различным у пациентов по сравнению с контролем (p = 0,04). Эти результаты подтвердили роль аллельных вариантов UGT2B7, CYP2C8 и ABCC2 в образовании и накоплении реактивных метаболитов диклофенака, связанных с гепатотоксичностью [18].

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ НА ФД НПВП

Циклооксигеназы (ЦОГ) являются первичными мишенями для НПВП и аспирина и представляют интерес для изучения фармакогенетики. Генетические варианты, влияющие на ферментную функцию ЦОГ и взаимодействие с НПВП, могут изменять ответную реакцию на препараты. Ген PTGS1 кодирует простагландин-эндопероксид синтетазу-1, которая катализирует первые стадии метаболизма арахидоновой кислоты в простагландины. Простагландин-эндопероксид-синтетаза-1 имеет два активных участка: гидропероксидазу и циклооксигеназу (или ЦОГ-1). Описаны различные варианты аллелей PTGS1, но их частота известна только для некоторых из них, общая частота встречаемости полиморфизма составляет менее 5%. Наиболее частыми изученными аллелями являются 22C>T (R8W), 50C>T (P17L), 688A>G (G230S): частота встречаемости полиморфизма у кавказцев составляет 4% или более по трем нуклеотидам (R8W, P17L, L237M) и у афроамериканцев по одному из них (P17L) [19].

Воздействие вариантов аллелей PTGS1 на фармакодинамику, эффективность и токсичность НПВП было оценено в нескольких исследованиях. Наиболее частыми изученными аллелями являются 50C> T, -842A> G и 1676T> C [6]. В исследованиях проводили оценку влияния полиморфизма гена PTGS1 в развитии ЖКК на фоне применения НПВП. Однако результатами этих исследований не была установлена роль полиморфизма в развитии гастротоксичности НПВП [20].

Изучалась роль генетического полиморфизма гена PTGS1 в развитии кардиотоксичности НПВП. В когортном исследовании Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndromes Study (n = 1210) было отобрано 115 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), принимавших НПВП (рофекоксиб, целекоксиб и неселективные НПВП), сравнивали с группой из 345 пациентов, не

применявших НПВП [21]. Два одиночных нуклеотидных варианта гена PTGS1 (rs10303135 и rs12353214) были статистически значимо связаны с ОКС преимущественно для селективных ингибиторов ЦОГ-2 – ОР составил 6,94 для rs10303135 и 7,11 для rs12353214 [21].

Проводилась оценка роли полиморфизма PTGS1 в протективном действии НПВП на возникновение колоректального рака. По данным метаанализа, включавшего 3 исследования по этому вопросу, было показано, что значение имеет полиморфизм гена PTGS1 50С>Т у пациентов, применявших НПВП: гомозиготные носители аллеля С имели значительное снижение риска развития рака по сравнению с пациентами, не применявшими НПВП (ОР = 0,73) [22].

Ген PTGS2 кодирует простагландин-эндопероксид синтетазу-2, которая катализирует первую стадию метаболизма арахидоновой кислоты в простагландины и имеет два активных участка: гидропероксидазу и циклооксигеназу (или ЦОГ-2). Описано много вариантов аллелей PTGS2, но до сих пор ни один из них не считается полиморфизмом из-за их низкой частоты экспрессии в гене. Лишь в нескольких исследованиях оценивалось влияние полиморфизма PTGS2 на фармакодинамику НПВП; наиболее изученным нуклеотидом является -765G>C (rs20417). Вариант аллеля С связан с уменьшенной экспрессией PTGS2 и присутствует у 14,5% кавказцев, 43,5% коренных американцев/латиноамериканцев и 66,7% афроамериканцев [23].

Изучалось влияние полиморфизма -765G>C (rs20417) на выраженность анальгетического эффекта ибупрофена и рофекоксиба у 135 пациентов после экстракции зубов мудрости. Гомозиготы дикого типа (GG-генотип) имели более низкие показатели по шкале боли после приема рофекоксиба ($7,2 \pm 2,5$ мм, $p = 0,008$) по сравнению с ибупрофеном ($31,3 \pm 6,7$ мм), тогда как у носителей атипичного аллеля С (СС- или GS-генотипы) выраженность боли была меньшей после приема ибупрофена ($7 \pm 1,9$ мм, $p = 0,002$), чем после рофекоксиба ($37 \pm 6,8$ мм) [24]. Эти результаты показывают, что атипичные аллельные варианты генотипов имеют сниженную аффинность к селективным ингибиторам ЦОГ-2, приводя к меньшей выраженности эффектов препаратов.

По результатам выше упоминавшегося метаанализа наличие полиморфизма PTGS2 при использовании НПВП показало, что гомозиготные носители аллеля С -62С>G (rs20424) имели большее протективное действие на развитие колоректального рака [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накоплен большой фактический материал по фармакогенетике метаболизирующих ферментов большой группы препаратов НПВП. НПВП представляет класс лекарств, однородный по их механизму действия и показаниям, но различающийся по профилю ФК, включая их метаболизм. Многие из препаратов являются субстратами CYP2C9 и метаболизируются этим изоферментом, хотя относительный вклад его в метаболизм различен между препаратами. Генетический полиморфизм CYP2C9 является основным определяющим фактором для изменений в ФК НПВП, хотя роль полиморфизма других изоферментов (изофермент CYP2C8) и ферментов метаболизма II фазы (фермент UGT), участвующих в метаболизме отдельных препаратов, может иметь значение в нарушении метаболизма.

Для некоторых изменений ФК и ФД, особенно для печеночных ферментов CYP2C9, CYP2C8, UGT и обоих изоформ ЦОГ, были установлены связи между полиморфизмами генов, кодирующих эти ферменты, и ФК/ФД-взаимодействием некоторых НПВП. Результатами этих исследований явились рекомендации по проведению генотипирования или фенотипирования и коррекции доз для цефекоксиба и флурбипрофена. Генетический полиморфизм CYP2C9 и CYP2C8 имеет значение в развитии гастротоксичности и острого кровотечения из ЖКТ на фоне применения большинства НПВП. Уточнено значение медленных аллелей генов CYP2C9 и CYP2C8 гепатотоксичности диклофенака в дополнение к ЖКК.

Помимо полиморфизмов, в метаболизирующих ферментах существуют дополнительные генетические факторы, которые могут способствовать изменению эффективности НПВП у отдельных пациентов, что было показано в изменении анальгезирующего эффекта экспрессии генов, кодирующих ферменты ЦОГ-1 (для ибупрофена) и ЦОГ-2 (для рофекоксиба).

Таким образом, фармакогенетические исследования помогают выявить ассоциации между генетическими маркерами, эффективностью и токсичностью НПВП. Это позволило бы дополнительно определить фармакогенетические предикторы неблагоприятных эффектов, которые пациенты могут испытывать, и необходимость коррекции дозы на основе генотипа пациента или индивидуализации выбора альтернативных НПВП для повышения эффективности обезболивания.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015; 1: 4-23. [Clinical guidelines for the rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologia*. 2015; 1: 4-23.] (In Russ).
2. McNamara D. Gastrooesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology. *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe*. 2004: 31–6.
3. Zhou S.F., Zhou Z.W., Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010; 278(2): 165-88.
4. Wang B., Wang J., Huang S.Q., Su H.H., Zhou S.F. Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance. *Curr Drug Metab*. 2009; 10(7): 781-834.
5. Rodrigues A.D. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab. Dispos*. 2005; 33(11): 1567-75.
6. Rollason V., Samer C.F., Daali Y., Desmeules J.A. Prediction by Pharmacogenetics of Safety and Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Current Drug Metabolism*. 2014; 15: 326-43.
7. Agúndez J.A.G., García-Martín E., Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a

- combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009; 5(6): 607-20.
8. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of acetylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents: clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 1369-73.
 9. Stingl J.C., Bartels H., Viviani R., Lehmann M.L., Brockmoller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol. Ther.* 2014;141(1): 92-116.
 10. Wyatt J.E., Pettit W.L., Hariforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12: 462-7.
 11. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm> (Accessed October 29, 2013).
 12. Martínez C., Blanco G., Ladero J.M., García-Martín E., Taxonera C., Gamito F.G., Diaz-Rubio M., Agúndez J.A.G. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol.* 2004; 141: 205-8.
 13. Pilotto A., Seripa D., Franceschi M., Scarcelli C., Colaizzo D., Grandone E., Niro V., Andriulli A., Leandro G., Di Mario F., Dallapiccola B. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology.* 2007; 133(2): 465-71.
 14. Blanco G., Martínez C., Ladero J.M., García-Martín E., Taxonera C., Gamito F.G., Diaz-Rubio M., Agúndez J.A. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for non-steroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics.* 2008; 18(1): 37-43.
 15. Обжерина А.Ю., Сычев Д.А., Муравьева Ю.В., Игнатьев И.В., Дмитриев В.А., Кукес В.Г. Полиморфизм CYP2C9: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика.* 2009; 2(5): 20-5. [Obzherina A.Yu., Sychev D.A., Muravyova Yu.V., Ignatiev I.V., Dmitriev V.A., Kukes V.G. CYP2C9 polymorphism: a new risk factor for the development of gastrointestinal complications following the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoeconomika.* 2009; 2 (5): 20-5.] (In Russ).
 16. Lampe J.W., Bigler J., Horner N.K., Potter J.D. UDPglucuronosyltransferase (UGT1A1*28 and UGT1A6*2) polymorphisms in Caucasians and Asians: relationships to serum bilirubin concentrations. *Pharmacogenetics.* 1999; 9(3): 341-9.
 17. van Oijen M.G., Koetsier M.I., Laheij R.J., Roelofs H.M., te Morsche R.H., Peters W.H., Verheugt F.W., Jansen J.B., Drenth J.P. Genetic polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase 1A6 are not associated with NSAIDs-related peptic ulcer haemorrhage. *Drug Metab. Lett.* 2009; 3(3): 199-204.
 18. Daly A.K., Aithal G.P., Leathart J.B., Swainsbury R.A., Dang T.S., Day C.P. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABC2 genotypes. *Gastroenterology.* 2007; 132: 272-81.
 19. Ulrich C.M., Bigler J., Sibert J., Greene E.A., Sparks R., Carlson C.S., Potter J.D. Cyclooxygenase 1 (COX1) polymorphisms in African-American and Caucasian populations. *Hum. Mutat.* 2002; 20(5): 409-10.
 20. van Oijen M.G., Laheij R.J., Koetsier M., de Kleine E., te Morsche R.H., van Kerkhoven L.A., Jansen J.B., Drenth J.P. Effect of a specific cyclooxygenase-gene polymorphism (A-842G/C50T) on the occurrence of peptic ulcer hemorrhage. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51(12): 2348-52.
 21. St Germaine C.G., Bogaty P., Boyer L., Hanley J., Engert J.C., Brophy J.M. Genetic polymorphisms and the cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105(12): 1740-5.
 22. Nagao M., Sato Y., Yamauchi A. A meta-analysis of PTGS1 and PTGS2 polymorphisms and NSAID intake on the risk of developing cancer. *PLoS ONE.* 2013; 8(8): e71126.
 23. Thorn C.F., Grosser T., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: very important pharmacogenetic information for PTGS2. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21(9): 607-13.
 24. Lee Y.S., Kim H., Wu T.X., Wang X.M., Dionne R.A. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 7(5): 407-18.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru