

Зайченко Г.В., Файзуллін О.В., Коваленко Є.М.
Національний фармацевтичний університет

Фармакогенетичні аспекти ефективності та безпечності НПЗЗ-терапії

Проведено аналіз деяких літературних даних щодо вивчення окремих особливостей фармакокінетики нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та впливу поліморфізму певних генів на безпечність застосування цих препаратів. Наведені дані дозволяють під іншим кутом поглянути на проблему безпечності застосування деяких препаратів цієї групи. Так, наприклад, високу ефективність та безпечність селективних інгібіторів ЦОГ-2, зокрема мелоксикаму, традиційно пов'язують саме з вибірковістю їхнього впливу на індукцибельну ізоформу ЦОГ. Проте, в науковій літературі протягом останнього часу публікується все більше даних про роль генетичних поліморфізмів, і в першу чергу поліморфізму генів системи *CYP*, що кодують ключові ферменти біотрансформації лікарських препаратів, як чинників, що значною мірою визначають безпечність лікарської терапії, в тому числі НПЗЗ-терапії. У статті обговорюються певні особливості біотрансформації мелоксикаму, що роблять більш безпечним його застосування у носіїв окремих поліморфізмів генів системи *CYP*, що може визначати значне зменшення частоти ускладнень, які викликані застосуванням НПЗЗ на рівні популяції в цілому.

Ключові слова: фармакогенетика, нестероїдні протизапальні засоби.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з найбільш поширених груп лікарських засобів. За деякими даними, щодня в усьому світі більше ніж 30 млн пацієнтів застосовують препарати цієї групи [1]. НПЗЗ відіграють ключову роль у терапії таких широко розповсюджених патологій, як ревматоїдні захворювання, лихоманкові стани, захворювання, що супроводжуються больовим синдромом легкої та середньої інтенсивності. Головним ефектом НПЗЗ є здатність зменшувати виразність запального процесу за рахунок пригнічення утворення простагландинів, з чим також пов'язані їх анальгетична та антипіретична дія. Саме ці властивості НПЗЗ визначають сферу їх широкого застосування та велику клінічну значущість. Однак на фоні застосування цих препаратів можуть розвиватися різноманітні побічні реакції, до яких відносять порушення функції нирок (зменшення швидкості клубочкової фільтрації, гостра ниркова недостатність, гіперкаліємія, гіпернатріємія, набряки), порушення з боку системи згортання крові та ін. [2, 3]. Проте, як свідчить багаторічний досвід, найбільш частими та небезпечними ускладненнями НПЗЗ-терапії, що потребують пильної уваги з боку лікарів-клініцистів, є порушення стану та функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Побічні гастроінтестинальні реакції НПЗЗ можуть виявлятися різними порушеннями: гастро-езофагальним рефлюксом, ерозіями слизової оболонки верхніх відділів ШКТ, гастритами, виразковими ураженнями шлунка, тонкого і товстого кишечника, геморагіями та кровотечами, а також перфораціями шлунка і кишечника. Важкі ушкодження верхніх відділів ШКТ на фоні НПЗЗ-терапії відзначають досить часто (у 10-20 % пацієнтів при застосуванні НПЗЗ,

що неселективно інгібують циклооксигеназу (ЦОГ), та у 5-8 % – при використанні переважно селективних інгібіторів ЦОГ-2), а їх медичні та економічні наслідки досить значні [1].

Особливо необхідно відзначити той факт, що небажані гастроінтестинальні ефекти (з різною частотою) можуть викликати будь-які НПЗЗ, що закладено у самому механізмі їхньої дії (порушення синтезу простагландинів, в т. ч. гастропротективних). Конститутивні простагландини, синтез яких пов'язаний з ЦОГ-1-залежним шляхом перетворення арахідонової кислоти, відіграють роль універсальних модуляторів внутрішньоклітинного обміну та забезпечують адекватну мікроциркуляцію; пригнічення їх утворення призводить до численних метаболічних та мікроциркуляторних розладів, розвитку тканинної гіпоксії та органних порушень. Здавалося б, справжнім проривом у сфері підвищення безпечності НПЗЗ-терапії стала поява на початку 90-х рр. засобів, що виявляють селективність по відношенню до індукцибельної ізоформи циклооксигенази (ЦОГ-2), які мали значну перевагу порівняно з традиційними НПЗЗ відносно ризику нефро- та гастропатій. Проте незабаром з'ясувалося, що на фоні об'єктивно нижчої гастротоксичності високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) здатні викликати важкі тромбоемболічні ускладнення, що обумовлено значним пригніченням пов'язаного з ЦОГ-2 синтезу простаглантину та порушенням фізіологічного тромбоксан/простагланінового профілю. Більшість провідних спеціалістів розглядає цей ефект як групову рису коксибів [1]. В цьому сенсі мелоксикам та деякі інші оксиками являють собою своєрідну «золоту середину», оскільки, впливаючи переважно на ЦОГ-2, на відміну від коксибів, не є специфічними (високоселективними) інгібіто-

рами, тому меншою мірою порушують тромбосан/простаглінове співвідношення.

Дані численних клінічних випробувань безперечно свідчать, що гастроінтестинальні ускладнення при застосуванні мелоксикаму спостерігаються значно рідше порівняно з іншими НПЗЗ. В європейському фармакоепідеміологічному мультицентровому проспективному дослідженні оцінювалася толерантність хворих ревматичними захворюваннями до мелоксикаму та інших НПЗЗ. Тривалість терапії становила 6 місяців. Групи хворих в окремих центрах були рандомізовані за основними параметрами патологічного процесу. Спостереження свідчать, що при лікуванні мелоксикамом виявляли такі небажані реакції, як абдомінальний біль, гастрит, диспепсія, а шлунково-кишкові кровотечі були зареєстровані тільки у двох з 2530 хворих, в той час як інші НПЗЗ призвели до такого ускладнення у 10 з 1996 хворих [4].

Цікаві дані були отримані в дослідженні MELISSA, в якому в порівняльному аспекті було вивчено переносимість мелоксикаму в дозі 7.5 мг/добу і диклофенаку в дозі 100 мг/добу в 9323 хворих на остеоартроз. Тривалість терапії становила 4 тижні. У цьому дослідженні взяли участь 27 країн, включаючи і Росію. Загальна частота шлунково-кишкових небажаних реакцій при призначенні диклофенаку була достовірно вищою, ніж при лікуванні мелоксикамом (19 % і 13 % відповідно), а за даними О.С. Цветкової – у 22.2 % і 6.8 % відповідно. Достовірно рідше спостерігалися шлункова диспепсія, болі в животі, нудота та блювання, діарея. Спостереження показали, що кількість випадків, коли лікарі були змушені відмовитися від застосування диклофенаку у зв'язку з розвитком небажаних реакцій, була вдвічі більшою, ніж при застосуванні мелоксикаму. Загальна переносимість мелоксикаму, за оцінкою лікарів, виявилася доброю у 91 % випадків і задовільною у 9 %, а переносимість диклофенаку – доброю у 84 %, задовільною у 9 % і незадовільною у 7 % [1, 5, 6].

Таблиця

Мікросомальні ферменти, що задіяні у біотрансформації НПЗЗ

Фермент	Препарат
<i>CYP2C9</i>	диклофенак, ібупрофен, індометацин, цефекоксид, еторикоксид, рофекоксид, мелоксикам, теноксикам, лорноксикам, піроксикам, німесулід
<i>CYP3A4</i>	цефекоксид, мелоксикам
<i>CYP2C8</i>	ібупрофен
<i>CYP1A2</i> <i>CYP2C18</i>	напроксен
<i>UGT1A6</i>	диклофенак, ібупрофен, індометацин, цефекоксид, мелоксикам, піроксикам

Схожі дані були також отримані відносно ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень. Singh G. та співавтори встановили, що при застосуванні мелоксикаму в дозах 7.5 мг/добу та 15 мг/добу протягом 6 міс. ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень був достовірно нижчий, ніж у пацієнтів, що приймали диклофенак у дозах 100 мг/добу та 150 мг/добу, хоча й не відрізнявся від такого, що спостерігався при застосуванні піроксикаму та напроксену в дозах 20 мг/добу та 1000 мг/добу відповідно [7].

Таким чином, традиційно і цілком обґрунтовано високу ефективність та безпечність оксикамів пояснюють їх помірною селективністю по відношенню до ЦОГ-2, але протягом останніх 10 років накопичено значну кількість нових даних, які значно поглиблюють наше розуміння проблеми. Одним з таких напрямів сучасної фармакології, що розширює усталені уявлення, є фармакогенетика.

Генетичний поліморфізм може обумовлювати широкий спектр мінливості фармакодинамічного та фармакокінетичного процесу, що неодмінно впливатиме не лише на ефективність, але й на безпечність застосування будь-яких ліків. Найбільша кількість досліджень, що стосуються фармакогенетики НПЗЗ, присвячені вивченню поліморфізму генів системи *CYP*, які кодують ключові ферменти біотрансформації препаратів цієї групи. У наведеній таблиці узагальнені деякі дані відносно ролі окремих білків у метаболізмі НПЗЗ [8].

Ці дані свідчать, що ключовим ферментом метаболізму більшості НПЗЗ, в тому числі оксикамів та кокситів, є *CYP2C9*. Для гена, що кодує *CYP2C9*, також характерний поліморфізм. «Варіабельні» алелі *CYP2C9*2* і *CYP2C9*3*, що зумовлюють сповільнений, порівняно з «диким» алелем *CYP2C9*1*, метаболізм за *CYP2C9*, часто зустрічаються серед представників кавказької групи європеїдної раси. У зв'язку з цим було висунуто гіпотезу, згідно з якою носії повільних алелів *CYP2C9*2* і *CYP2C9*3* мають більш високий ризик розвитку побічних реакцій при застосуванні НПЗЗ. Результати досліджень,

проведених іспанськими вченими, свідчать, що співвідношення пацієнтів з геморагічними ускладненнями, які обумовлені застосуванням НПЗЗ (субстратів *CYP2C9*), становить 2.5 для гетерозиготних і 3.7 для гомозиготних носіїв мутантних алелів гена *CYP2C9*. Ці дані підтверджують припущення про те, що успадковані порушення активності *CYP2C9* підвищують ризик гастроінтестинальних ускладнень НПЗЗ-терапії [9, 10].

Дослідження Vianna-Jorge R. та співавторів також свідчать на користь цієї гіпотези. Дослідники виявили, що частота алелів *CYP2C9*2* і *CYP2C9*3* у бразильській популяції близька до тієї, що спостерігається серед представників кавказької групи; також відзначається зв'язок між носійством цих алелів та уповільненням біотрансформації теноксикаму [11].

Слід також зазначити, що для великої кількості НПЗЗ *CYP2C9* – основний фермент, що забезпечує їх знешкодження, а роль альтернативних систем біотрансформації у більшості випадків є мізерною. Так, Wyatt J.E. та Pettit W.L. вказують на роль *CYP2C9* та *CYP2C19* у перетворенні індометацину на неактивні метаболіти, але при оцінці цієї ролі зазначають, що внесок *CYP2C9* у 16 разів вищий. Отже, у разі успадкованих порушень активності ферментів біотрансформації ліків велике позитивне значення має можливість реалізації альтернативних шляхів їх знешкодження. Це припущення можна проілюструвати на прикладі мелоксикаму. Мелоксикам майже повністю метаболізується в печінці з утворенням чотирьох фармакологічно неактивних метаболітів. Основний метаболіт — 5'-карбоксимелоксикам (60 % уведеної дози) — утворюється при перетворенні проміжного метаболіту — 5'-гідроксиметилмелоксикаму, який частково (до 9 % дози) виділяється з сечею. Дослідження *in vitro* показали, що основну роль в утворенні цих метаболітів відіграє *CYP2C9*, менше значення мають *CYP3A4* і *UGT1A6*. За участю пероксидази відбувається утворення двох інших метаболітів, на частку яких припадає відповідно 16 % і 4 % уведеної дози [1, 12].

Висновки

Отже, очевидним є той факт, що ефективність та безпечність будь-якої медикаментозної терапії значною мірою визначається індивідуальними особливостями пацієнтів, а певні фармакокінетичні характеристики лікарських засобів можуть суттєво впливати на ступінь варіабельності ефекту. Обговорювані особливості фармакокінетики мелоксикаму можуть розглядатися в якості важливої складової про-

філю безпеки препарату у випадку, коли мова йде про негативні реакції, що асоційовані з певними генотипами.

Зазвичай при вивченні варіабельності відповіді на ліки головну увагу приділяють ролі поліморфізму цитохромів P450, але необхідно зазначити, що поліморфізм білків системи *CYP*, і взагалі ферментів біотрансформації, є не єдиним генетичним фактором, який визначає реакцію пацієнтів на лікарські засоби. Слід згадати також про роль цілої низки інших генів у формуванні фармакокінетичного та фармакодинамічного профілю НПЗЗ (*UGT1A6*, *PTGS1*, *PTGS2* та ін.). Для багатьох з них описаний широкий поліморфізм, однак оцінка впливу цих генетичних маркерів на результати НПЗЗ-терапії ще потребує проведення детальних та методологічно вірно побудованих досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боль и проблема безопасности НПВС: Монография / А.В. Курята, Т.К. Лысунец, А.В. Зайченко, А.В. Черкесова. — Днепропетровск: Герда, 2014. — 84 с.
2. Breyer M.D., Harris R.C. Cyclooxygenase 2 and the kidney / M.D. Breyer, R.C. Harris // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2001. — V. 10. — P. 89-98.
3. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population / Huerta C., Castellsague J., Varas-Lorenzo C., Garcia Rodriguez L.A. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2005. — V. 45. — P. 531-539.
4. Degner F., Lanes S., van Ryn J. Pharmacological and clinical profile of meloxicam / F. Degner, S. Lanes, J. van Ryn // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 498-523.
5. Цветкова Е.С. Оценка эффективности применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования) / Е.С. Цветкова // *Научно-практич. ревматол.* — 2005. — Т. 2. — С. 29-31.
6. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment / C. Hawkey, A. Kahan, K. Steinbruck et al. // *Br. J. Rheumatol.* — 1988. — V. 37. — P. 937-945.
7. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam / G. Singh, S. Lanes, G. Triadafilopoulos // *Am. J. Med.* — 2004. — V. 15. — P. 100-106.
8. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукса, В.И. Мазурова. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2010. — 256 с.
9. Agundez J.A., Garcia-Martin E., Martinez 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? / J.A. Agundez, E. Garcia-Martin, C. Martinez // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2009. — V. 95. — P. 607-620.
10. Genetic predispositions to acute gastrointestinal bleeding after NSAID use / C. Martinez, G. Blanco, J. Ladero et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — V. 141. — P. 205-208.
11. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians / R. Vianna-Jorge, J.A. Perini, E. Rondinelli, G. Suarez-Kurtz // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — V. 76. — P. 18-26.

12. Wyatt J.E., Pettit W.L. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J.E. Wyatt, W.L. Pettit // The Pharmacogenomics Journal. — 2012. — V. 40. — P. 462-467.

УДК 615.212:615.276:616-002

Резюме

Зайченко А.В., Файзуллин А.В., Коваленко Е.Н.
Национальный фармацевтический университет

Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности НПВС-терапии

Проведен анализ некоторых литературных данных, касающихся изучения отдельных особенностей фармакокинетики нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и влияния полиморфизма определенных генов на безопасность применения этих препаратов. Приведенные данные позволяют под иным углом взглянуть на проблему безопасности применения некоторых препаратов этой группы. Так, например, высокую эффективность и безопасность селективных ингибиторов ЦОГ-2, в частности мелоксикама, традиционно связывают именно с избирательностью их влияния на индуцибельную изоформу ЦОГ. Однако в научной литературе на протяжении последнего времени публикуется все больше данных о роли генетических полиморфизмов, и в первую очередь полиморфизма генов системы *CYP*, кодирующих ключевые ферменты биотрансформации лекарственных препаратов, как факторов, в значительной мере определяющих безопасность лекарственной терапии, в том числе НПВС-терапии. В статье обсуждаются некоторые особенности биотрансформации мелоксикама, делающие более безопасным его применение у носителей отдельных полиморфизмов генов системы *CYP*, что может определять значительное снижение частоты осложнений, связанных с применением НПВС на уровне популяции в целом.

Ключевые слова: фармакогенетика, нестероидные противовоспалительные средства.

UDC 615.212:615.276:616-002

Summary

Zaichenko G.V., Faizullin O.V., Kovalenko E.M.
National Pharmaceutical University, Kharkiv

Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of NSAIDs therapy

The review is devoted to analysis of some literature data concerning the examination of individual pharmacokinetics of NSAID and the impact of certain genes on the use safety of these drugs. This data lets us look at the problems of the application safety of certain drugs in this group differently. So, for example, high efficiency and safety of selective COX-2 inhibitors, in particular, meloxicam, traditionally associated with a selectivity of their impact on inducible isoenzyme COX. However, in the scientific literature over the last time publish more and more data about the role of genetic polymorphisms, and first of all genes polymorphism system *CYP*, encoding key enzymes of drugs biotransformation, as factors, largely determining the safety of drug therapies, including NSAIDs therapy. The article discusses some features of biotransformation meloxicam that make it more secure its application in carriers of certain polymorphisms of genes of *CYP* system that can detect a significant reduction in the frequency of health complications associated with the use of NSAIDs on the level of the general population.

Keywords: pharmacogenetic, NSAID.

Зайченко Ганна Володимирівна. Д.мед.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ.

Файзуллин Александр Валерійович. К.фарм.н., доцент кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ.

Коваленко Євген Миколайович. К.фарм.н., доцент кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ.