

УДК: 616-71; 608-2; 601-12

НОСТЕРОИД ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ БИЛАН ИНДУЦИРЛАНГАН ГАСТРОПАТИЯ РИВОЖЛАНИШИНИНГ ФАРМАКОГЕНЕТИК ПРЕДИКТОРЛАРИ

Абдашимов Зафар Бахтиярович

Тошкент Давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Абдашимов Зафар Бахтиярович

Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

PHARMACOKINETIC PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF GASTROPATHY INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Abdashimov Zafar Bakhtiyarovich

Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@tdsi.uz

Резюме. Ностероид яллиғланишга қарши дорилар (НСЯҚДлар) кенг қўлланиладиган дорилар гуруҳидир. НСЯҚДларни қабул қилишда муҳим муаммо бу ошқозон-ичак трактидан (ОИТ) турли даражадаги - диспепсиядан қон кетиши ёки яра тешилиши каби ҳаёт учун хавфли асоратларгача бўлган салбий дори реакциялари (СДР). Дори воситаларининг ножўя реакцияларини ривожланиши хавфининг шаклланиши генетик омилларга, хусусан, CYP2C9 генининг полиморфизмига боғлиқ бўлиши мумкин. CYP2C9 генининг "секин" аллелларини ташувчилар (* 2, * 3) НСЯҚДларни (селекоксиб, диклофенак, ибупрофен, напроксен ёки пироксикам) қабул қилишда кўпроқ ошқозон қон кетишини ривожланиши кўрсатилган.

Калим сўзлар: НСЯҚДлар, салбий дори реакциялари, диклофенак, ибупрофен.

Abstract. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a group of widely used drugs. An important problem when taking NSAIDs are adverse drug reactions from the gastrointestinal tract at various levels - from dyspepsia to life-threatening complications such as bleeding or wound perforation. The formation of the risk of adverse drug reactions can be attributed to genetic factors, in particular, the polymorphism of the CYP2C9 gene. It has been shown that carriers of the "slow" alleles of the CYP2C9 gene (*2, *3) are more likely to develop gastric bleeding when taking NSAIDs (selecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen or piroxicam).

Keywords: NSAIDs, adverse drug reactions, diclofenac, ibuprofen.

Ностероид яллиғланишга қарши дорилар (НСЯҚДлар) кенг қўлланиладиган дорилар гуруҳидир. НСЯҚДларни қабул қилишда муҳим муаммо бу ошқозон-ичак трактидан (ОИТ) турли даражадаги - диспепсиядан қон кетиши ёки яра тешилиши каби ҳаёт учун хавфли асоратларгача бўлган салбий дори реакциялари (СДР). Дори воситаларининг ножўя реакцияларини ривожланиши хавфининг шаклланиши генетик омилларга, хусусан, CYP2C9 генининг полиморфизмига боғлиқ бўлиши мумкин. CYP2C9 генининг "секин" аллелларини ташувчилар (* 2, * 3) НСЯҚДларни

(селекоксиб, диклофенак, ибупрофен, напроксен ёки пироксикам) қабул қилишда кўпроқ ошқозон қон кетишини ривожланиши кўрсатилган [1-3, 4].

Ошқозон-ичак трактидан АДР нинг олдини олиш учун протон насос ингибиторлари (ПНИ) кенг қўлланилади: омепразол, лансопразол, рабепразол. Метаболизм тезлиги ва ушбу ПНИларнинг самарадорлиги CYP2C19 генининг полиморфизмига боғлиқ (* 2, * 3, * 17) [4, 5]: "секин" аллелларни ташувчиларда (* 2, * 3) у юқориқ, "ёввойи турга" қараганда, "тез" аллел * 17 нинг

ташувчиларида самарадорлик сезиларли даражада камаяди.

НСЯКД ва ПНИ гуруҳлари дорилари билан терапия кўпинча комбинацияланганлиги сабабли, терапия пайтида асоратлар хавфи учун СҮР2С9 ва СҮР2С19 генотипларини ўрганиш керак.

Мақсад НСЯКД ва ПНИларни қабул қилишда СҮР2С9 ва СҮР2С19 генларининг полиморфизмининг ошқозон-ичак трактининг асоратлари хавфига таъсирини ўрганишдан иборат.

Материаллар ва услублар: Тадқиқот оғриқ синдроми билан оғриган беморларни даволашда НСЯКДларнинг қиёсий самарадорлиги ва хавфсизлигини истикболли клиник тадқиқотини лойиҳалашда ўтказилди, бу ТМА клиникаси 3 неврология бўлимида стационар даволанаётган 69 беморни текшириш ва даволашни ўз ичига олади.

Биз НСЯКД терапияси учун кўрсатилган оғриқ синдроми бўлган бир гуруҳ беморларни ўргандик. СҮР2С9 иштирокида метаболизмга диклофенак, реумоксикам ва мелоксикам препаратларини буюришнинг юқори улуши аниқланди. Шунингдек, бу беморлар СҮР2С19 генотиплашдан ўтказилди.

Барча беморлар юқори эндоскопиядан ўтказилди ва 13С-карбамид нафас тестини ўтказиш орқали Ҳр ҳолатини аниқлашди. Текширилаётганлар орасида гастропатия билан оғриган 11 бемор (15,9%) аниқланган, беморларнинг ушбу гуруҳида СҮР2С19 полиморфизми ўрганилган. Барча беморлар икки гуруҳга бўлинган: НСЯКДларни қўллашдан кейин 2 ҳафта ичида ривожланган гастропатияли 11 бемор (асосий гуруҳ); эндоскопиядан олдин НСЯКДларни қўллаган гастропатияси бўлмаган 58 бемор (таққослаш гуруҳи). НСЯКДларни ўртача қабул қилиш гастропатияси бўлган гуруҳда $6,2 \pm 0,1$ ойни, гастропатияси бўлмаган гуруҳда еса $4,9 \pm 0,3$ ойни ташкил етди.

Назорат гуруҳига 94 нафар соғлом кўнгиллилар (назорат гуруҳи) кирди.

СҮР 2С9 ва СҮР 2С19 генини генотиплаш ПЗР-ЧФУП (полимераза занжири реакцияси ва чеклов фрагменти узунлиги полиморфизми) орқали амалга оширилди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш амалга оширилди: Опенепи онлайн калку-

ляторидан фойдаланган ҳолда [https://www.openepi.com/ TwobyTwo.htm]. Ҳарди-Вайнберг мувозанатидан назарий жиҳатдан кутилган назорат гуруҳида ўрганилаётган генларнинг кузатилган генотип частоталарининг тақсимланишининг мослиги χ^2 тести билан баҳоланди. Ҳисоблаш онлайн калкулятор ёрдамида амалга оширилди: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>.

Тадқиқот натижалари: χ^2 2 тестидан фойдаланган ҳолда гастропатияси бўлган беморларнинг кичик гуруҳида СҮР2С9 генотипларининг частоталарини таққослаганда, СҮР2С9 *1/*2 ва СҮР2С9 *3/*3 генотиплари кўпроқ тарқалганлиги маълум бўлди. гастропатияси бўлмаган беморларга қараганда гастропатияси бўлган беморлар: 13,4% ва 9,1%, $\chi^2=14,51$, $p>0,05$; 9,1% ва 1,7% $\chi^2 = 1,565$; $p<0,05$ (1-жадвал).

Бу НСЯКДларни қабул қилган оғриқ синдроми бўлган беморларда СҮР2С9*2, СҮР2С9*3 нинг аллел вариантларини ташиш ва гастропатия ривожланиши ўртасида боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади.

Бу узоқ муддатли НСЯКДларни қабул қилган беморларда СҮР2С9 * 2, СҮР2С9 * 3 аллел вариантларини ташиш ва гастро-дуоденал худуднинг лезёнлари ривожланиши ўртасида боғлиқлик йўқлигини кўрсатади.

СҮР2С9 * 3 аллел вариантини ташиш СҮР2С9 изоэнзими фаоллигининг генетик жиҳатдан аниқланган пасайишига энг кўп ёрдам бериши ҳақидаги мавжуд маълумотларни ҳисобга олиб, биз

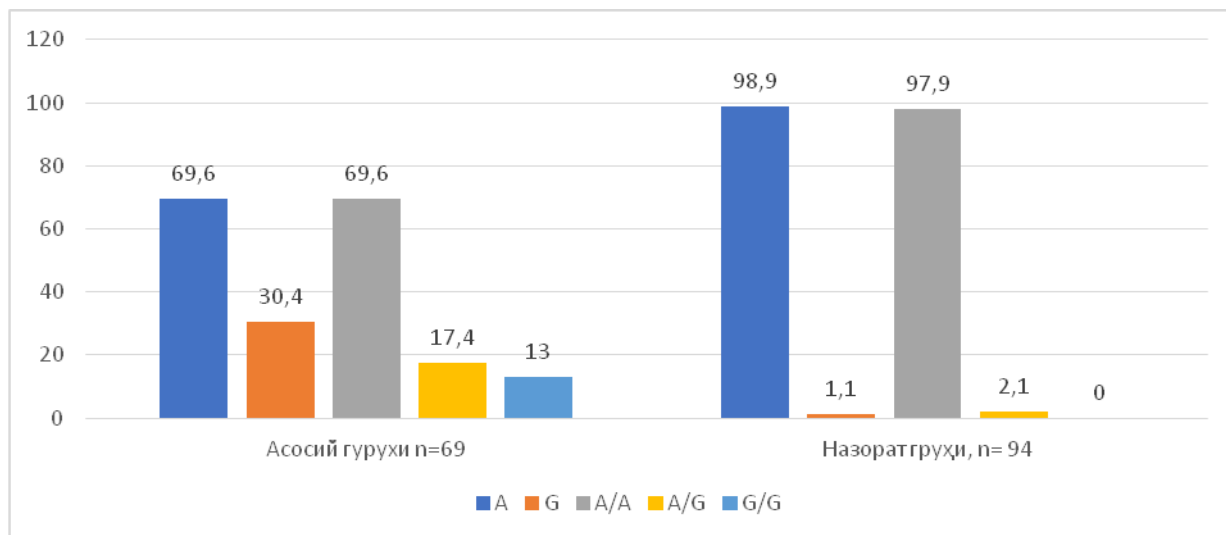
Тадқиқот натижасида биз геннинг А аллелини ташиш частотасини аниқладик НСЯКДларни қабул қилган беморларда СҮР2С19 97,1%, назорат гуруҳида - 98,9% ни ташкил етди. Г аллелининг частотаси оғриқ синдроми бўлган беморларда 2,6 баробар кўп бўлган ва кутилган Ҳардй-Вейнберг мувозанатига тўғри келган бўлса, $\chi^2 = 7,0$, $p = 0,008$.

НСЯКДларни қабул қилган беморларда СҮР2С19 генида гетерозиготли А / G аллелини ташиш 17,4% ҳолларда, назоратларда еса 2,1% ҳолларда қайд етилган (1-расм).

Жадвал 1. НСЯКДларни қўллаш натижасида келиб чиққан гастропатияли оғриқ синдроми бўлган беморлар орасида СҮР2С9 генотипларининг тарқалиши

Генотип	Гастропатия+		Гастропатия-		
	Абс.	%	Абс.	%	
СҮР2С9*1/*1	7	63,6	38	65,5	$\chi^2 = 2,1$; $p>0,05$; OR=0,25; 95% CI 1,04-3,26; df=1,000
СҮР2С9*1/*2	1	9,1	8	13,4	$\chi^2 = 14,51$; $p>0,05$; OR=0,65; 95% CI 0,11-0,56; df=1,000
СҮР2С9*1/*3	2	18,2	9	15,5	$\chi^2 = 0,049$; $p>0,05$; OR=1,17; 95% CI 0,091-4,76; df=1,000
СҮР2С9*2/*2	0	0	2	3,4	NaN
СҮР2С9*3/*3	1	9,1	1	1,7*	$\chi^2 = 1,565$; $p<0,05$; OR=5,27; 95% CI 0,36-78,13; df=0,315

Изох: * - гуруҳлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги ($P<0,01$)



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

Расм 1. CYP2C19 генида полиморфизм аллеллари ва генотипларининг жинси ва назоратига қараб бемор гуруҳларида тарқалиш частотаси

Жадвал 2. НСЯҚДларни қабул қилган оғриқ синдроми бўлган беморларда гастропатия мавжудлигига қараб CYP2C19 генида полиморфизмнинг аллеллари ва генотипларини аниқлаш

Аллель/генотип	Гастропатия+ (n=11)		Гастропатия- (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	

G аллели, G/G генотиби ва аллел ва генотип даражада НСЯҚД гастропатиясининг мавжудлиги ўртасида алоқа ўрнатилди (2-жадвал).

CYP 2C19 G аллелининг мавжудлиги НСЯҚД томонидан қўзғатилган гастропатия билан сезиларли даражада боғлиқ ва уларнинг ривожланиши учун хавф омили сифатида қаралиши мумкин, бу, еҳтимол, рол ўйнайдиган арахидон кислотаси метаболизмида CYP 2C19 изоэнзимининг иштироки билан изоҳланади. гастропатия протексияда. CYP2C19 полиморфизми бўлган беморларда ПНИларнинг тезлаштирилган метаболизми мавжуд, бу уларнинг клиник самарадорлигини сезиларли даражада камайтиради.

НСЯҚДлар ва ППИларни қабул қилиш пайтида ошқозон-ичак трактидан асоратлари бўлган ва бўлмаган беморлар гуруҳлари ўртасида CYP2C9 ва CYP2C19 аллелларининг частоталарида сезиларли фарқлар аниқланди.

Хулоса. Тадқиқот CYP2C9 ва CYP2C19 генлари полиморфизмининг НСЯҚД ва ППИларни қабул қилишда ошқозон-ичак трактининг асоратлари хавфига таъсирини кўрсатди. НСЯҚДлар томонидан қўзғатилган гастропатияси бўлган беморларда CYP2C9*3 га ега бўлмаган беморларга нисбатан CYP2C9*3 аллелини ташувчиларда ривожланиш еҳтимоли

статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлган.

CYP2C9*3 нинг аллел вариантини ташишни аниқлаш НСЯҚДларни қўллаш натижасида келиб чиққан гастропатияси бўлган беморларда асоратларнинг ривожланишини башорат қилади, ижобий натижанинг башоратли қиймати 100%, салбий - 25%.

CYP2C19 кенг тарқалган полиморфизм бўлиб, унинг ташувчилари клиник аҳамиятга ега бўлган баъзи дориларнинг (ПНИ, ескиталограм, сертралин, клопидогрел ва бошқалар) юқори метаболизм тезлигига ега, кейинчалик уларнинг кон плазмасидаги концентрациясининг пасайиши ва клиник кўрсаткичларнинг заифлашиши билан тавсифланади. таъсир. Бирок, ташишнинг функционал ва клиник оқибатлари тўғрисидаги маълумотларни кўриб чиқиш асосида G CYP2C19 аллели CYP2C19 фақат кичик таъсирга ега деган хулосага келдик, бу клиник аҳамиятга ега бўлиши даргумон, CYP 2C19 учун ҳомозиготлар бундан мустасно G, ва фақат "терапевтик ойна" нинг тор рамкалари бўлган дорилар учун. Бошқа томондан, баъзи сўнгги тадқиқотларда олимлар клопидогрелни қабул қилган беморларда CYP2C19 аллелининг ташилиши тромбоцитлар реактивлигининг пасайиши, юрак-қон томир асоратлари ва

стенг тромбози хавфининг пасайиши билан боғлиқ, аммо оғир қон кетиш хавфи юқори деган хулосага келишди. Шу сабабли, аниқланган ула-нишнинг мумкин бўлган тушунтиришларидан бири CYP2C19 ташувчилари тезлаштирилган метаболизмга ва ПНИ нинг клиник самарадорлигининг пасайишига ега бўлиши мумкин, бу шиллик қаватнинг агрессив омилларга қаршилиқ кўрсатиш учун гастропротектив қобилятини пасайишига олиб келади.

Адабиётлар:

1. Кляритская И.Л., Работягова Ю.С. Полиморфизм гена CYP2C19 и клиническое значение его определения. Крымский терапевтический журнал 2013;1:19-25.
2. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015; 1: 4-23.
3. Обжерина А.Ю., Сычев Д.А., Муравьева Ю.В., Игнатъев И.В., Дмитриев В.А., Кукес В.Т. Полиморфизм CYP2C9: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2009; 2(5): 20-5.
4. Даминова Л.Т. Мавлянов И.Р. Абдашимов З.Б. Места нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков в лечении скелетно-мышечной боли. Медицинский журнал Узбекистана, 2018, №2, С.80-84.
5. Blanco G., Martínez C., Ladero J.M. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. // Pharmacogenet Genomics. – 2008. - vol.18(1). – P. 37–43.
6. Carbonell N., Verstuyft C., Massard J. CYP2C9*3 Loss-of-Function Allele Is Associated With Acute Upper Gastrointestinal Bleeding Related to the Use of NSAIDs Other Than Aspirin // Clin. Pharmacol. Ther. – 2010. - vol.87(6). – P. 693–698.
7. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM, et al. Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients. Pharmgenomics Pers Med. 2017;10:253–259. DOI: 10.2147/PGPM.S141935
8. Estany-Gestal A., Salgado-Barreira A., Sánchez-Diz P., Figueiras A. Influence of CYP2C9 genetic variants on gastrointestinal bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic critical review. // Pharmacogenet. Genomics. – 2011. -vol. 21(7). – P. 357–364.

9. Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects // Pharmacol. Ther. – 2007. – vol.116(3). – P. 496–526.
10. Pedersen R.S., Brasch-Andersen C., Sim S.C. Linkage disequilibrium between the CYP2C19*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2010. – vol. 66(12): 1199–1205.
11. 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(2):465–471.
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. Scott S.A., Martis S., Peter I. et al. Identification of CYP2C19*4B: pharmacogenetic implications for drug metabolism including clopidogrel responsiveness // Pharmacogenomics J. – 2012. – vol. 12(4): 297–305.
14. Vogl S, Lutz RW, Schönfelder G, Lutz WK. CYP2C9 genotype vs. metabolic phenotype for individual drug dosing—a correlation analysis using flurbiprofen as probe drug. PLoS One. 2015 Mar 16;10(3):e0120403. DOI: 10.1371/journal.pone.0120403

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Абдашимов З.Б.

Резюме. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - это группа широко используемых препаратов. Важной проблемой при приеме НПВП являются побочные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта на различных уровнях - от диспепсии до опасных для жизни осложнений, таких как кровотечение или перфорация раны. Формирование риска развития побочных реакций лекарственных препаратов можно отнести к генетическим факторам, в частности, полиморфизму гена CYP2C9. Было показано, что у носителей "медленных" аллелей гена CYP2C9 (*2, *3) чаще развиваются желудочно-кишечные кровотечения при приеме НПВП (селекоксиб, диклофенак, ибупрофен, напроксен или тироксикам).

Ключевые слова: НПВП, побочные лекарственные реакции, диклофенак, ибупрофен.