

Особенности фармакотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов многопрофильного стационара: фокус на фармакогенетические предикторы безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта

Жирякова А. С.^{1,2}, Денисенко Н. П.¹, Крюков А. В.^{1,2}, Акмалова К. А.¹, Тучкова С. Н.¹, Сычев Д. А.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: фармакогенетические предикторы; НПВП; нежелательные реакции; ulcerогенное действие

Для цитирования:

Жирякова А. С., Денисенко Н. П., Крюков А. В., Акмалова К. А., Тучкова С. Н., Сычев Д. А. Особенности фармакотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов многопрофильного стационара: фокус на фармакогенетические предикторы безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):15–16. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-15-16>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

На сегодняшний день нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают одну из лидирующих позиций среди наиболее назначаемых лекарственных препаратов (ЛП). Согласно существующим данным, НПВП принимают около 30 миллионов человек, среди которых 40 % — люди старшего возраста [1]. Вопреки широкому применению НПВП, данная группа препаратов ассоциирована с многочисленными нежелательными реакциями (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС), почечной и печёночной систем [2]. Метаболизм большинства НПВП осуществляется в печени под влиянием изоферментов цитохрома P-450, из которых наибольшее значение имеет CYP2C9, кодируемый геном CYP2C9, полиморфизмы которого связаны с эффективностью и безопасностью НПВП [3]. Наиболее серьёзной НР, возникающей на фоне приёма НПВП, является ulcerогенное действие, проявляющееся эрозивным и/или язвенным поражением желудка, двенадцатипёрстной кишки. Данные НР зачастую манифестируют жизнеугрожающими осложнениями в виде желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) и перфорации [4]. Известно, что у пациентов с пептической язвой риск желудочно-кишечных кровотечений при применении НПВП возрастает в 2–4 раза и составляет 0,2–1,9 % случаев в год [5].

Цель

Цель — проанализировать структуру назначения НПВП и распространённость эндоскопически подтверждённых повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов многопрофильного стационара.

Материалы и методы

В нашем анализе приняли участие 44 пациента, проходящих стационарное лечение в ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ». Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, длительность приёма НПВП амбулаторно или не менее 2 недель (амбулаторно и/или стационарно). Обязательным условием включения в исследование было наличие результатов ЭГДС. Критериями исключения были: наличие противопоказаний к применению НПВП (регламентированы в утверждённых МЗ РФ инструкциях по медицинскому применению), гастрэктомия в анамнезе. Из представленных пациентов, 2 пациента были исключены в связи с проведённой

резекцией желудка и ещё 7 пациентов имели короткий срок приёма НПВП (2 дня — у 6 пациентов и 5 дней — у 1 пациента), не позволяющий оценить вклад терапии НПВП в повреждение ЖКТ. Всего в анализ было включено 35 пациентов. Фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* было проведено методом ПЦР. Большинство среди исследуемых пациентов составили женщины 20 (57,1 %), мужчин было 15 человек (42,8 %). Средний возраст пациентов составил 60,02 лет, для женщин — 59,61 лет, для мужчин — 60,14 лет. Поражение верхних отделов ЖКТ оценивалось по данным ЭГДС с применением шкалы Lanza (в баллах от 0 до 4). Наличие и характер жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта оценивали с помощью валидизированного опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale — GSRS (шкала оценки желудочно-кишечных симптомов) по суммарному баллу и отдельно по каждому комплексу симптомов (синдромы абдоминальной боли, рефлюксный, ливрейный, диспептический, констипационный). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, получение и хранение биологического материала.

Результаты

Мы подвергли анализу истории болезней включённых пациентов и оценили принимаемую ими терапию НПВП. К данным препаратам относились кетопрофен, кеторолак, ибупрофен, мелоксикам, нимесулид, диклофенак или ацеклофенак, целекоксиб или эторикокиб. Средняя длительность применения НПВП для пациентов на амбулаторном этапе составила 195 недель, на стационарном этапе — 5,25 дней. Общая средняя продолжительность применения для амбулаторного и стационарного этапа составила 196 недель. Из 35 исследуемых, 32 пациента были опрошены по опроснику GSRS, средний суммарный балл составил 25,2. Среднее значение для каждого из синдромов: 4,1 — для синдрома абдоминальной боли, 5,1 — для рефлюксного синдрома, 4,5 — для диарейного синдрома, 7,7 — для диспептического синдрома, 7,7 — для констипационного синдрома. Все 35 пациентов (100 %) прошли процедуру ЭГДС. Результаты были оценены по шкале Lanza. Критерием оценивания было наличие/отсутствие эрозий, подслизистых геморрагий и язв. Было выявлено, что 20 человек (57,14 %) не имели эрозий, геморрагий и язв верхних отделов ЖКТ, что составило 0 баллов по шкале Lanza. Единичные эрозии и геморрагии были выявлены у 9 человек (25,71 %), что в балльном эквиваленте соответствовало 1 баллу. Оценку в 2 балла, соответствующую показателю наличия от 2 до 10 эрозий или подслизистых геморрагий не имел ни один пациент. 3 балла — более 10 эрозий или подслизистых геморрагий — получили 3 человека (8,57 %) и 3 пациента (8,57 %) имели 4 балла. По результатам фармакогенетического тестирования 34 пациентов: генотип *CYP2C9*1/*1* имели 30 человек, *CYP2C9*1/*2* — 1 пациент, *CYP2C9*1/*3* — 3 пациента; частота носительства аллельных вариантов составила: *CYP2C9*2* — 1,4 %, *CYP2C9*3* — 4,4 %.

Заключение

Среди пациентов многопрофильного стационара, принимающих НПВП более 2 недель, эндоскопически подтверждённое поражение ЖКТ имели 15 пациентов (42,85 %). Средний балл по опроснику GSRS у данных пациентов составлял 25,2 балла, преобладали жалобы на диспепсию и констипацию.

Список литературы / References

1. Журавлева М.В., Кукес 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):687–696. [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, Serebrova SYu, Gorodetskaya GI, Berdnikova NG. Rational use of NSAIDs – balance of efficiency and safety (review). *International journal of applied and fundamental research*. 2016;(6-4):687–696. (In Russ).].
2. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
3. Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Н.В. и др. Оценка влияния полиморфизмов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):570–575. [Morozova TE, Shatsky DA, Shikh NV, et al. Evaluation of the Influence of *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* Gene Polymorphisms on the Efficacy and Safety of Postoperative Analgesia with Ketoprofen in Patients after Cardiac Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):570–575. (In Russ).]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-12.
4. Обжерина А.Ю., Муравьев Ю.В., Дмитриев В.А. и др. Значение фармакогенетического тестирования в решении проблемы желудочно-кишечной безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(3):106–110. [Obzherina AYU, Muravyev YuV, Dmitriev VA, et al. Significance of pharmacogenetic testing in solution of problem of nonsteroid antirheumatic drugs administration gastro-intestinal safety. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):106–110. (In Russ).]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20342160_59541146.pdf
5. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep;4(5):206–222. DOI: 10.1177/2040622313492188.