

Исследование влияния полиморфизма генов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск желудочно-кишечных осложнений при приёме НПВС и ИПП

Иконникова А. Ю.¹, Лисица Т. С.^{1,2}, Наседкина Т. В.¹, Лукина Г. В.²,
Савенкова Н. А.², Бодунова Н. А.²

¹ – ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН), Москва

² – ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Ключевые слова: полиморфизм генов; *CYP2C9*; желудочно-кишечных осложнения; нестероидные противовоспалительные средства

Для цитирования:

Иконникова А.Ю., Лисица Т.С., Наседкина Т.В., Лукина Г.В., Савенкова Н.А., Бодунова Н.А. Исследование влияния полиморфизма генов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВС и ИПП // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 21–22. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10051

Введение

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются широко применяемой группой лекарственных препаратов. Существенной проблемой при приёме НПВС являются нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) различной степени тяжести — от диспепсии до потенциально угрожающих жизни осложнений, таких как кровотечения или прободение язв. Формирование риска развития нежелательных лекарственных реакций может быть обусловлено генетическими факторами, в частности полиморфизмом гена *CYP2C9*. Было показано, что у носителей «медленных» аллелей гена *CYP2C9* (*2, *3) чаще развиваются желудочные кровотечения при приёме НПВС (целекоксиб, диклофенак, ибупрофен, напроксен или пироксикам) [1–3].

Для профилактики НЛР со стороны ЖКТ широко применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП): омепразол, лансопразол, рабепразол. Скорость метаболизма и эффективность применения этих ИПП зависят от полиморфизма гена *CYP2C19* (*2, *3, *17) [4, 5]: у носителей «медленных» аллелей (*2, *3) она выше по сравнению с «диким типом», у носителей «быстрого» аллеля *17 эффективность существенно снижена.

Поскольку терапия препаратами групп НПВС и ИПП зачастую совмещена, представляются актуальным исследование генотипов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск возникновения осложнений при терапии.

Цель

Целью работы является исследование влияния полиморфизма генов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск желудочно-кишечных осложнений при приёме НПВС и ИПП.

Материалы и методы

В 2019 г. в исследование включили 31 пациента, проходивших лечение в отделении ревматологии МКНЦ им. А.С. Логинова с диагнозами: анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит, псориатический артрит. Пациенты принимали НПВС (нимесулид, целекоксиб, ибупрофен, нимесил, найз, мелоксикам, кетопрофен, ортофен) в сочетании с ИПП (омез, омепразол, пантопразол).

Группы пациентов с развитием осложнений со стороны ЖКТ и без осложнений формировали на основании результатов ЭГДС. В группу с осложнениями включали пациентов с выявленными эрозиями и язвами желудка и/или 12- перстной кишки, а также пациентов с развившимися желудочно-кишечными кровотечениями. В группу без осложнений включали пациентов, у которых по данным ЭГДС не обнаружено эрозивно-язвенных поражений желудка. Все больные подписывали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова.

Определение генотипов *CYP2C9* и *CYP2C19* проводили с помощью гидрогелевых биочипов (ИМБ РАН). Пробоподготовка включала одностадийную ПЦР, далее ПЦР-продукт помещали в камеру биочипа и инкубировали 8–12 ч. Регистрация изображения осуществлялась с помощью анализатора биочипов (ИМБ РАН), анализ изображения и определение генотипа — с помощью программного обеспечения ImageWare.

Результаты

Результаты генотипирования пациентов приведены в табл. 1. Различий частот аллелей *CYP2C9* и *CYP2C19* между группами пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны ЖКТ на фоне приёма НПВС и ИПП обнаружено не было.

Таблица 1

Частоты аллелей и типов метаболиторов в группах пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны ЖКТ на фоне приёма НПВС и ИПП

Метаболиторы	С осложнениями (n = 16)	Без осложнений (n = 15)
	n (%)	n (%)
<i>CYP2C9</i>		
NM	11 (68,8 %)	11 (73,3 %)
IM	5 (31,3 %)	4 (26,7 %)
*1	27 (84,4 %)	26 (86,7 %)
*2	2 (6,3 %)	2 (6,7 %)
*3	3 (9,4 %)	2 (6,7 %)
<i>CYP2C19</i>		
NM	6 (37,5 %)	7 (46,7 %)
IM	6 (37,5 %)	4 (26,7 %)
UM	4 (25 %)	4 (26,7 %)
*1	20 (62,5 %)	20 (66,7 %)
*2	6 (18,8 %)	4 (13,3 %)
*3	0 (0 %)	0 (0 %)
*17	6 (18,8 %)	6 (20 %)

Примечания: NM – нормальные метаболиторы; IM – промежуточные метаболиторы; UM – ультрабыстрые метаболиторы.

Заключение

На данный момент в нашем исследовании не показано влияния полиморфизма генов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск возникновения желудочно-кишечных осложнений при приёме НПВС и ИПП. Планируется продолжение исследования, расширение выборок и их анализ с учётом дополнительных негенетических факторов риска.

Литература

1. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol.* 2004;141(2): 205–208. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705623
2. 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.
3. 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
4. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM, et al. Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:253–259. DOI: 10.2147/PGPM.S141935
5. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N. Individualized therapy for gastroesophageal reflux disease: potential impact of pharmacogenetic testing based on CYP2C19. *Mol Diagn Ther.* 2012;16(4):223–234. DOI: 10.2165/11634960-000000000-00000