

Э.Ш. Карташова

Генетические особенности пациентов, обуславливающие индивидуальный ответ на фармакотерапию болевого синдрома препаратом Мелоксикам

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Согласно данным литературы, боль в спине занимает второе место по частоте обращений за медицинской помощью. Изоферменты цитохрома P450 влияют на биотрансформацию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые назначают при терапии болевого синдрома. Клиническое значение имеет изучение эффективности назначения НПВП в зависимости от активности изофермента CYP2C9, участвующего в их метаболизме. Под наблюдением находились 86 пациентов, госпитализированных с диагнозом дорсопатии, хронический болевой синдром. Фармакотерапия включала прием НПВП в режиме ступенчатой терапии (Мелоксикам 1,5 мл внутримышечно 5 дней, затем перорально 15 мг/сут.) и миорелаксант (толперизон перорально 150 мг/сут.) Оценка полиморфизма изоферментов CYP2C9 показала, что среди обследованных лиц было 19,8 % «медленных» метаболизаторов, 80,2% пациентов сохраняли активность ферментов цитохрома P450. Контроль субъективного восприятия боли с использованием ВАШ показал более выраженное снижение болевого синдрома на прием Мелоксикама для лиц с генотипом, характерным для «медленных» метаболизаторов.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, дорсопатия, цитохром P450, полиморфизм CYP 2C9, Мелоксикам.

Актуальность. Дорсопатия (боль в спине) объединяет широкий спектр нарушений состояния костных и мышечно-связочных структур позвоночника, занимая второе место по частоте обращений за медицинской помощью [1].

Для лечения болевого синдрома, в зависимости от механизма его возникновения, могут использоваться различные группы препаратов: антидепрессанты, антиконвульсанты, наркотические анальгетики, местные анестетики [2]. Наиболее часто в клинической практике используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако их применение может вызывать нежелательные реакции со стороны органов кровообращения, пищеварения, дыхания, кожных покровов [3-5].

Важное значение для оценки ответа на обезболивающую терапию является определение преобладающего тонуса нервной системы. Показатель SDNN, при значениях ниже 100 мс расценивается как неблагоприятный и ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых событий [6]. Для контроля вегетативного баланса также используется стресс-индекс (SI), величина которого у здоровых лиц составляет 50-150 усл. ед, а в условиях стрессовой ситуации может значительно увеличиваться [7].

В настоящее время известно, что биотрансформация НПВП происходит в печени с участием изоферментов цитохрома P-450 (CYP 2C9). Для изучения полиморфизмов генов используются образцы геномной ДНК, выделенные из цельной крови пациентов с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [8].

Помимо генетического тестирования, существует возможность оценки активности CYP2C9 путем лозартанового теста, в основе которого лежит определение концентрации лозартана и его активного метаболита E-3174, который образуется

преимущественно под действием СYP2C9 [9]. Фармакогенетические исследования, проводимые ранее для препаратов (диклофенак, пироксикам, целебрекс) показали, что у лиц с медленным метаболическим статусом («медленные метаболизаторы») и быстрым метаболическим статусом («быстрые метаболизаторы») результаты фармакотерапии болевого синдрома могут различаться [10].

Для прогноза эффективности разрабатываются подходы персонализированного назначения препаратов. Если у пациента известна активность изоферментов цитохрома P450, можно прогнозировать индивидуальный ответ для достижения клинического эффекта [11].

Мелоксикам является селективным ингибитором циклооксигеназы-2. Широкое назначение препарата связано с меньшими рисками появления нежелательных эффектов в связи с особенностью его механизма действия. Препарат подвергается биотрансформации при участии цитохрома P-450 (СYP 2C9), что дает основания предполагать различный ответ на проводимую терапию хронического болевого синдрома в зависимости от фармакогенетических особенностей пациента.

Цель исследования - оценить эффективность терапии хронического болевого синдрома при назначении препарата Мелоксикам в зависимости от процессов биотрансформации при участии цитохрома P-450 (СYP 2C9).

Материал и методы исследования. Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол заседания №4 от 21.09.2020). Критерии включения: возраст от 20 до 65 лет; хронический болевой синдром; дорсопатии. Критерии исключения: возраст старше 65 лет, тяжелое нарушение функции печени (активность АСТ и АЛТ > 80 ЕД/мл, нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), системные аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, аллергические реакции на препараты, алкогольная или наркотическая зависимость по данным анамнеза, прием наркотических анальгетиков, противосудорожных препаратов и психотропных средств (карбамазепин, амитриптилин).

Под наблюдением было 86 пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение и отделение медицинской реабилитации ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Воронеж» в период с 1.05.2022 до 30.11.2022 г.

Пациентам при поступлении (1-2 день госпитализации) и при выписке (10-12 день госпитализации) было предложено оценить степень выраженности болевого синдрома путем визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки состояния регуляторных систем проводилось исследование вариабельности сердечного ритма (комплекс «Варикард»). Клиническое состояние оценивали по динамике жалоб, толерантности к физической нагрузке.

У всех пациентов для клинико-лабораторных исследований осуществляли забор венозной крови в объеме 2 мл в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 (этилендиаминтетраацетат). Процесс выделения ДНК из цельной периферической крови проводился с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК

«ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, исследование частоты носительства аллельных вариантов гена CYP2C9 - с помощью наборов ООО НПФ "Литех" (Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel. Качественные и порядковые данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Количественные данные представлены средними значениями и стандартным отклонением. Поскольку данные имели нормальное распределение, для оценки статистической значимости различий показателей был применен парный t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения зависимых выборок использовался парный двухвыборочный t-тест для средних. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. В исследование было включено 86 пациентов, страдающих болью в спине, давность которой превышала 3 месяца. Средний возраст пациентов составил 54 [44; 64] лет. Среди пациентов преобладали женщины - 65 человек (75%), мужчин было 21 человек (25%). Длительность госпитализации пациентов составляла 10 дней. Фармакотерапия болевого синдрома включала прием НПВП в режиме ступенчатой терапии (Мелоксикам 1,5 мл внутримышечно 5 дней, затем перорально 15 мг/сут.) и миорелаксант (толперизон перорально 150 мг/сут.) курсом в течении 10 дней.

В связи с хроническим болевым синдромом все пациенты до госпитализации принимали в амбулаторных условиях НПВП в различных лекарственных формах – перорально и местно (гель или крем), однако сохранение болевого синдрома делала необходимым стационарное лечение.

Обследование в первые дни госпитализации показали значительный болевой синдром с величиной ВАШ ≥ 5 баллов у 50% пациентов, умеренный болевой синдром с $3 > \text{ВАШ} < 5$ баллов у 26 % пациентов и низкие показатели ВАШ ≤ 2 баллов у 24% пациентов. Соответственно выраженности болевого синдрома пациенты жаловались на дискомфорт, не могли длительно находиться в вертикальном положении и для уменьшения боли должны были занимать горизонтальное положение.

С учетом современных сведений о генетических факторах, влияющих на процессы биотрансформации изоферментов цитохрома P450, все обследованные пациенты были разделены на две группы: 1 группа (n=69) – с нормальной скоростью метаболических реакций (CYP2C9 *1/*1), 2 группа пациентов (n=17) – «медленные» метаболизаторы (CYP2C9 *1/*2 и CYP2C9 *2/*2). Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты фармакогенетического тестирования полиморфизма CYP2C9 у пациентов с хроническим болевым синдромом

Генотип	Нормальные метаболизаторы	Медленные метаболизаторы	
	*1/*1	*1/*2	*2/*2
Абс.	69	16	1
%	80,2	18,6	1,2

Сравнительный анализ выраженности болевого синдрома и показателей инструментальных исследований на фоне приема Мелоксикама в группах пациентов с различным генотипом показал, что в 1-ой группе у пациентов с генотипом CYP2C9 *1/*1 («нормальные» метаболизаторы) наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ с $5,6 \pm 2,7$ до $3,2 \pm 2,1$ баллов ($p < 0,05$).

Во 2-ой группе у пациентов с генотипом *1/*2 или *2/*2 («медленные» метаболизаторы) при госпитализации болевой синдром был менее выраженным – $4,6 \pm 2$ баллов, по сравнению с пациентами 1-ой группы («нормальные» метаболизаторы), у которых при госпитализации ВАШ - $5,6 \pm 2,7$ баллов ($p = 0,766$).

На фоне лечения НПВП у пациентов 2-ой группы отмечено статистически значимое снижение степени выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ с $4,6 \pm 2$ до $2,3 \pm 1,5$ баллов ($p = 0,03$), при этом итоговые значения степени выраженности болевого синдрома после лечения у пациентов 2-ой группы достигали более низких значений ($2,3 \pm 1,5$ баллов), чем у пациентов 1-ой группы («нормальных» метаболизаторов) - $3,2 \pm 2,1$ баллов ($p = 0,72$).

Полученные данные указывают, что лечение болевого синдрома Мелоксикамом было эффективным в обеих группах пациентов, различия по динамике ВАШ имелись в обеих наблюдаемых группах, однако у лиц с «медленным» метаболическим статусом (генотип *1/*2 и *2/*2) снижение субъективного восприятия боли достигало $2,3 \pm 1,5$ баллов, что было ниже, в сравнении с пациентами 1-ой группы ($3,2 \pm 2,1$ баллов), у которых метаболизм Мелоксикама с учетом генетических особенностей изоферментов цитохрома P450 проходил быстрее.

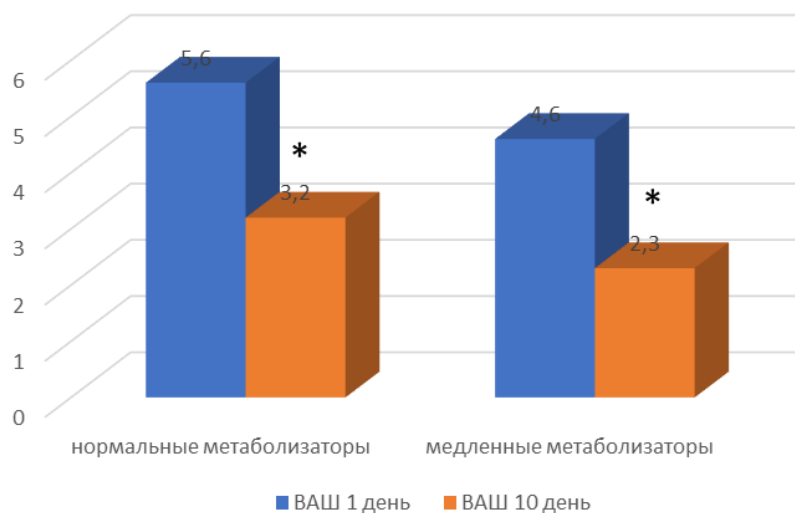


Рис.1 Изменение уровня боли по ВАШ в группах пациентов с нормальным и медленным метаболическим статусом цитохрома P-450 (CYP 2C9)

*- достоверность различий при $p < 0,05$

При исследовании вариабельности сердечного ритма показатели стандартного отклонения всех кардиоинтервалов (SDNN) и стресс-индекс (Si) у пациентов «медленных» метаболизаторов снижались более выражено, в сравнении с показателями, полученными от лиц из группы «нормальных» метаболизаторов. У всех

пациентов 1-ой группы происходило увеличение стресс-индекса на $84,7 \pm 97,8$ усл ед. Данный показатель при госпитализации был $231,7 \pm 153,1$ усл ед., при выписке - $316,4 \pm 55,3$ усл ед., что объясняется высокой симпато-адреналовой активностью.

Напротив, у пациентов 2-ой группы происходило умеренное снижение стресс-индекса с 362 до 144 усл ед ($p=0,120$), что указывало на ограничение симпатических влияний на фоне терапии хронического болевого синдрома (рис. 2)

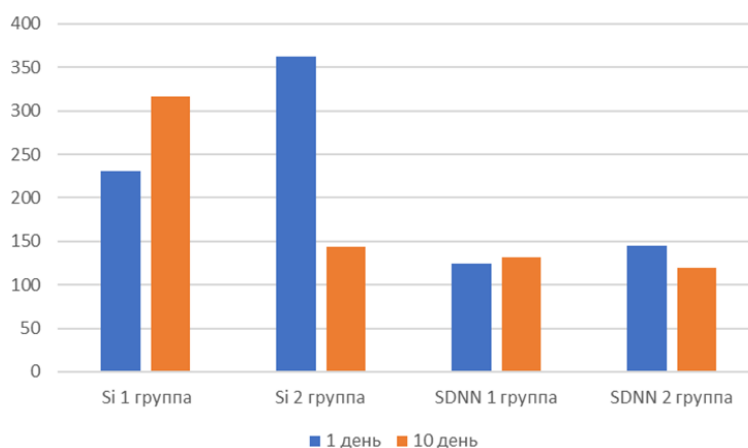


Рис. 2 Изменение показателей стресс-индекса (Si и SDNN) при фармакотерапии болевого синдрома

Полученные данные свидетельствуют о снижении напряжения регуляторных систем у пациентов 2-ой группы с «медленным» метаболическим статусом в результате терапии хронического болевого синдрома, чего не отмечено у лиц с активным метаболизмом для препарата Мелоксикам.

Проведенные нами исследования согласуются с результатами других авторов. В исследовании Морозовой Т.Е и соавторов у больных с генотипом AA интенсивность боли была статистически значимо выше, чем у больных «медленных» метаболизаторов: на 1, 2, 3 и 5 сутки послеоперационного периода 7 против 6 баллов ($p=0,003$), 7 против 6 баллов ($p=0,04$), 6 против 5 баллов ($p=0,04$), 5 против 3 балла ($p=0,02$) соответственно. При этом выраженность нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта оказалась выше у пациентов с гетерозиготным генотипом [12].

По результатам исследования Мурадян А.А. у носителей CYP2C9*2 болевой синдром был ниже, чем у носителей дикого типа (*1/*1). У носителей CYP2C9*3 болевой синдром был меньше через 2 и 6 часов по данным оценочной шкалы боли Мак-Гилла [13].

Полученные в настоящем исследовании данные по эффективности препарата Мелоксикам для лечения хронического болевого синдрома с учетом активности ферментов биотрансформации CYP2C9 являются важными для прогноза достижения фармакологического ответа.

Установленное в исследовании различие в реакции симпатического нервной системы на прием НПВП в зависимости от генетических особенностей пациента

делает перспективным данное направление исследований, поскольку указывает на фармакологическую коррекцию регуляторных систем у пациентов с «медленным» метаболическим статусом в результате терапии хронического болевого синдрома. Сокращение времени воздействия Мелоксикама на организм пациента с болевым синдромом при активной биотрансформации препарата (генотип *1/*1) объясняет разницу в динамике состояния вегетативной регуляции, поскольку интенсивность болевого синдрома остается выше, чем у пациентов – «медленных метаболизаторов».

Полученные данные требуют дальнейшего изучения биотрансформации лекарственных средств, так как посредством CYP2C9 метаболизируются не только препараты группы НПВП. Клиническое значение влияния генетического полиморфизма CYP2C9 продемонстрировано в исследованиях у пациентов с другими заболеваниями, что особенно важно у лиц с коморбидной патологией.

Выводы. Из группы обследуемых пациентов с хроническим болевым синдромом, получавших препарат Мелоксикам, по данным ВАШ, для лиц с «медленным» метаболическим статусом (генотипы *1/*2 и *2/*2) снижение субъективного восприятия боли было более выраженным, в сравнении с пациентами с быстрым метаболическим статусом (генотип *1/*1).

Контроль вегетативной регуляции у пациентов с хроническим болевым синдромом при фармакотерапии показал снижение напряжения регуляторных систем у лиц с «медленным» метаболическим статусом (генотипы *1/*2 и *2/*2) в отличие от пациентов с активным метаболизмом (генотип *1/*1), у которых вегетативный дисбаланс сопровождался ростом стресс-индекса.

Литература / References.

1. Симхес Ю.В., Вышлова И.А., Карпов С.М. Артериальная гипертензия и хроническая боль в спине. // Российский журнал боли, 2019. Т.17 (1) – С. 57–59.
2. Баринов А. Н. Невропатическая боль: клинические рекомендации и алгоритмы //Врач. – 2012. – Т. 9. – С. 17-23.
3. Ахмадеева Л. Р. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения //РМЖ. – 2016. – Т. 24. – №. 7. – С. 411-419.
4. Гутянский О. Г. Клинические рекомендации по ведению пациентов с болевым синдромом в нижней части спины //Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21. – №. 9.
5. Shaffer F., Ginsberg J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms // Frontiers in public health. – 2017. – С. 258.
6. Ибрагимова Э. Э. Оценка регуляторных механизмов вегетативной нервной системы обучающихся на основе гемодинамических показателей и состояния сосудов //Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Социология. Педагогика. Психология. – 2019. – Т. 5. – №. 4. – С. 85-94.]
7. Zhestovskaja A. S., Kukes V. G., Sychev D. A. Personalized medicine: myth or reality? The position of Russian clinical pharmacologists //EPMA Journal. – 2013. – Т. 4. – С. 1-6.
8. Кляритская И. Л., Работягова Ю. С. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и клиническое значение его определения //Крымский терапевтический журнал. – 2013. – №. 1 (20). – С. 19-25.
9. Сычёв Д. А., Отделенов В.А., Смирнов В.В. и др. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии //Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – №. 2. – С. 4-11.
10. Кукес В. Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. и др. Фармакогенетика системы

биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // Биомедицина. – 2007. – №. 1. – С. 29-47.

11. Морозова Т. Е., Шацкий Д.А., Ших Н.В. Оценка влияния полиморфизмов CYP2C9* 2, CYP2C9* 3 на эффективность и безопасность послеоперационного обезбоживания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – №. 4. – С. 570-575.

12. Muradian A. A. et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy // Drug metabolism and personalized therapy. – 2021. – Т. 37. – №. 1. – С. 27-34.

13. Грибакина О. Г. и др. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9 // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – №. 1. – С. 21-32.

Abstract.

E. Sh. Kartashova

Voronezh N. N. Burdenko State Medical University

**APPROACHES TO INDIVIDUAL PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC PAIN SYNDROME
BASED ON GENETIC CHARACTERISTICS**

Voronezh State Medical University

According to the literature, back pain ranks second in terms of the frequency of requests for medical help. Cytochrome P450 isoenzymes affect the biotransformation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are prescribed for the treatment of pain syndrome. It is clinically important to study the effectiveness of NSAID administration depending on the activity of the 2C9 isoenzyme involved in their metabolism. 86 patients hospitalized with a diagnosis of dorosopathy and chronic pain syndrome were under observation. Pharmacotherapy included the use of NSAIDs in a stepwise therapy regimen (meloxicam 1.5 ml intramuscularly for 5 days, then orally 15 mg/ day) and a muscle relaxant (tolperisone orally 150 mg / day). An assessment of the polymorphism of CYP2C9 isoenzymes showed that among the examined individuals there were 19.8% of "slow" metabolizers. 80.2% of patients retained the activity of cytochrome P 450 enzymes. Control of the subjective perception of pain using VAS showed a more pronounced reduction in pain syndrome when taking meloxicam for individuals with a gene characteristic of "slow" metabolizers.

Keywords: chronic pain syndrome, dorosopathy, cytochrome p450, enzyme polymorphism 2C9, meloxicam.

Сведения об авторах: Карташова Эльвира Шахиновна – аспирант кафедры клинической фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, E-mail: elvira.imanova@mail.ru