

**ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ****Алишер Камирович Очилов PhD***Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара*

В статье отмечается, что индивидуализация медицины – это инновационное направление, повышающее безопасность и эффективность фармакоterapiи, современная методология модернизации системы здравоохранения. Определение полиморфизма гена CYP2C19 позволяет изначально определить эффективную дозу ингибиторов протонного насоса у больных с кислотозависимыми заболеваниями, что приводит к уменьшению сроков лечения пациентов в среднем на 4 дня.

Научно-практическая значимость работы заключается в том, что изучение влияния фармакогенетических параметров применяемых для лечения хронического гастрита препаратов приводит к дифференцированному подходу к лечению данной патологии, что определяет медицинскую и экономическую значимость данной работы.

**Ключевые слова.** Цитохром р450, генный полиморфизм, CYP2C19 гены, хронический гастрит, индивидуальная фармакотерапия.

**ИНДИВИДУАЛЛАШТИРИЛГАН ФАРМАКОТЕРАПИЯ****Алишер Камирович Очилов PhD***Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро ш.*

Мақолада тиббиётни индивидуаллаштириши – фармакотерапиянинг хавфсизлиги ва самарадорлигини оширувчи инновацион йўналиши эканлиги, соғлиқни сақлаш тизимини модернизациялашининг замонавий усулилиги эътироф этилган. CYP2C19 генининг полиморфизмининг аниқлаш дастлаб кислотага боғлиқ касалликларда чалинган беморларда протон насоси ингибиторларининг самарали дозасини аниқлашга имкон беради, бу эса беморларнинг ўртача даволаниши муддатини 4 кунга камайишига олиб келади.

Ишнинг илмий ва амалий аҳамияти шундаки, сурункали гастритни даволаш учун ишлатиладиган дори воситаларининг фармакогенетик параметрлари таъсирини ўрганиш ушбу патологияни даволашга табақалаштирилган ёндашувга олиб келади ва бу ишнинг тиббий ва иқтисодий аҳамиятини белгилайди.

**Калим сўзлар:** Цитохром P450, ген полиморфизми, CYP2C19 гени, сурункали гастрит, индивидуал фармакотерапия.

## INDIVIDUALIZED PHARMACOTHERAPY

*Alisher Kamilovich Ochilov PhD  
Bukhara state medical institute, Bukhara*

*The article notes that the individualization of medicine is an innovative direction that increases the safety and effectiveness of pharmacotherapy, modern methodology of modernization of the health care system. Determination of the polymorphism of the CYP2C19 gene allows to initially determine the effective dose of proton pump inhibitors in patients with acid-dependent diseases, which leads to a reduction in the treatment time of patients by an average of 4 days.*

*The scientific and practical significance of the work lies in the fact that the study of the influence of pharmacogenetic parameters of drugs used for the treatment of chronic gastritis leads to a differentiated approach to the treatment of this pathology, which determines the medical and economic significance of this work.*

**Key words:** Cytochrome P450, gene polymorphism, CYP2C19 genes, chronic gastritis, individual pharmacotherapy.

**Актуальность.** Выполнение генетических исследований в настоящее время перестало быть объектом сугубо фундаментальной науки. Понимание генетических факторов, лежащих в основе индивидуального ответа на лекарственное средство, дает клиницистам надежду на возможность персонализации терапии и минимизации риска побочных действий[8]. Принципы фармакотерапия ХГ могут быть стандартными, но лечение заболевания не может быть одинаковой для всех пациентов, оно должно быть персонализированной. Такой подход базируется на генетические особенности пациента. В современной медицине проводятся ряд научных исследований по изучению влияния генетического аппарата на фармакотерапию многих заболеваний, на эффективность и безопасность ЛС[8].

Индивидуальная изменчивость лекарственного ответа является одной из основных проблем в современной клинической практике. Ферменты цитохрома P-450 (P-450) являются основными участниками метаболизма ксенобиотиков. Генетическая изменчивость генов, кодирующих данные ферменты, играет важную роль в проявлении индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам[8].

Генетический полиморфизм определяет три главных фенотипа метаболизаторов (лиц, принимающих лекарства): экстенсивные, медленные и быстрые. Экстенсивные метаболизаторы — индивиды с нормальной скоростью метаболизма рассматриваемых лекарственных средств. К этой группе принадлежит большинство населения. Они являются чаще всего гомозиготами по дикому аллелю соответствующего фермента (Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина, 2011). Медленные метаболизаторы (иногда — нулевые) характеризуются сниженной скоростью метаболизма рассматриваемого лекарственного средства[8]. У таких лиц синтез фермента отсутствует или синтезируется неактивный (дефектный) фермент, в результате чего лекарственное средство накапливается в высоких концентрациях, что и приводит к появлению нежелательных побочных реакций. Отсюда ясно, что для медленных метаболизаторов доза лекарства должна быть меньшей или назначают другое лекарство[8]. Быстрые (или сверхактивные) метаболизаторы характеризуются повышенной скоростью метаболизма определенных лекарств. Достаточно часто встречаются индивиды с копиями функциональных аллелей, что также приводит к повышенному метаболизму лекарства. Быстрый метаболизм лекарства не позволяет при стандартных дозах достичь его терапевтической концентрации в крови, поэтому доза лекарства для быстрых метаболизаторов должна быть выше, чем для нормальных метаболизаторов[8].

Полиморфная изменчивость этого гена определяет разную ферментативную активность изофермента CYP2C19 и, соответственно, наличие в популяции медленных, промежуточных, быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов ксенобиотиков[8].

Ингибиторы протонной помпы играют важную роль в краткосрочном и долгосрочном лечении связанных с кислотой кишечных заболеваний. Они выводятся печеночным путем, а полиморфный CYP2C19 участвует в их метаболизме. В различных популяциях идентифицированы три фенотипа: экстенсивные метаболизаторы (homEM), слабые метаболизаторы (PM) и индивидуумы, несущие один аллель дикого типа и один мутантный аллель (hetEM). Несколько клинических исследований показали, что PM и hetEM выигрывают от примерно на 18% более высокой скорости эрадикации *Hp* по сравнению с homEM при пероральном введении стандартных доз ИПП[8].

Исследования показывают значительные межэтнические различия; 2-6% кавказцев и 1% афроамериканцев были идентифицированы как носители фенотипа PM, тогда как его частота составляет 19-23% у японцев, 15% у китайцев и 13% у корейцев. Этот дефект (обозначаемый как CYP2C19m1) широко распространен в азиатском и европейском населении.

Фармакокинетическое разнообразие лекарственных средств (ЛС), может объясняться различиями транспортных систем наряду с другими генетическими и негенетическими факторами[8].

Актуальность исследований в этом направлении очевидна, что определяет рациональность внедрения методов фармакогенетического тестирования (генотипирование пациентов по ферментам метаболизма) в регионах компактного проживания определенных этнических групп для обеспечения высокой эффективности и безопасности фармакотерапии[8].

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарств, что связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. При комбинированной терапии возможно взаимодействие лекарств. Более одного лекарства принимает примерно 56 % пациентов в возрасте до 65 лет и 73 % пациентов старше 65 лет. Прием двух лекарств приводит к их взаимодействию у 6 % пациентов. Назначение 5 (или 10) лекарств повышает частоту взаимодействий до 50 (или 100) %. Основные механизмы взаимодействий лекарств связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при метаболизме лекарств с участием цитохромов P-450.

Однако, исследования, посвященные изучению влияния аллельных вариантов гена CYP2C19 на эффективность лечения хронического гастрита отсутствуют, что явилось основанием для проведения настоящего исследования. CYP2C19 — основной фермент метаболизма ингибиторов протонной помпы, которые также являются ингибиторами данного изофермента (т.н. аутоингибиторы). Индуцируется карбамазепином, преднизолоном, рифампицином [8].

Для многих изоферментов цитохрома P450 характерен полиморфизм генов, что может обуславливать межиндивидуальные различия в скорости биотрансформации ЛС и некоторые межлекарственные взаимодействия (МВ). Наличие однонуклеотидных полиморфизмов в гене, кодирующем определенный изофермент, может приводить к синтезу ферментов с изменённой активностью, что приведёт к изменению фармакокинетики метаболизируемых данным изоферментом ЛС. В клинической практике для некоторых ЛС возможно проведение фармакогенетического тестирования с целью выявления генетических полиморфизмов, что позволяет прогнозировать фармакологический ответ на данные ЛС, повысить эффективность и безопасность фармакотерапии [7-8].

Изоферменты цитохрома P450 играют ключевую роль в метаболизме многих ЛС, применяемых в клинической практике. Изменение активности

данных изоферментов лежит в основе МВ на уровне биотрансформации, поэтому для безопасной фармакотерапии важно изучать влияние ЛС на изоферменты цитохрома Р450.

Ингибирование изоферментов цитохрома Р450. Частым механизмом клинически значимых МВ является ингибирование изоферментов цитохрома Р450. При этом наблюдается снижение метаболизма ЛС-субстратов ингибируемого изофермента, что приводит к увеличению концентрации данных ЛС в плазме и токсическому действию [9,11].

Ингибирование изоферментов может быть обратимым и необратимым. Обратимое ингибирование по механизму может быть конкурентным, неконкурентным и внеконкурентным. При конкурентном обратимом ингибировании ЛС-ингибитор и ЛС-субстрат конкурируют за связь с активным центром изофермента, поэтому данный тип ингибирования может быть преодолен повышением концентрации ЛС-субстрата. Механизм неконкурентного обратимого ингибирования заключается в связывании ингибитора с нефункциональной частью изофермента цитохрома Р450, что приводит к изменению конформации активного центра и препятствует связыванию с ним ЛС-субстрата, поэтому данный тип ингибирования не может быть преодолен повышением концентрации ЛС-субстрата. Внеконкурентное ингибирование изоферментов цитохрома Р450 наблюдается при связывании ингибитора с комплексом изофермент-субстрат.

Необратимое ингибирование бывает истинным и квазинеобратимым. При истинном необратимом ингибировании ингибитор, либо его промежуточные метаболиты, ковалентно связываются с гемом изофермента цитохрома Р450, тем самым инактивируя его. При квазинеобратимом образуется прочная нековалентная связь ингибитора с изоферментом цитохрома Р450. При необратимом ингибировании время восстановления активности изофермента зависит от времени синтеза нового изофермента [10,12].

Индукция изоферментов цитохрома Р450. В результате индукции изоферментов цитохрома Р450 наблюдается абсолютное увеличение количества и/или каталитической активности изоферментов и связанное с этим снижение концентрации ЛС-субстратов данных изоферментов. Индукция изоферментов в большинстве случаев клинически выражается в ослаблении фармакологических эффектов ЛС-субстратов. В некоторых случаях индукция изоферментов цитохрома Р450 приводит к усилению фармакологических эффектов (в случае образования активных метаболитов) и даже к токсическим эффектам. Например, индукция СYP2E1 приводит к усилению метаболизма парацетамола и повышенному образованию гепато- токсичного

Исходя из вышеизложенного целью данного научного исследования является изучение влияния аллельных вариантов гена CYP2C19 на фармакотерапию хронического гастрита для разработки метода дифференцированного подхода к лечению данной патологии.

Основными задачами данного исследования являются:

- определение уровня присутствия и активности аллельных вариантов CYP2C19 при применении лекарственных средств для лечения хронического гастрита;
- изучение изменения активности аллельных вариантов CYP2C19 и их влияние на фармакодинамику и эффективность препаратов, применяемых для лечения хронического гастрита;
- разработка методов дифференцированного подхода к лечению хронического гастрита.

Научно-практическая значимость работы заключается в том, что изучение влияния фармакогенетических параметров применяемых для лечения хронического гастрита препаратов приводит к дифференцированному подходу к лечению данной патологии, что определяет медицинскую и экономическую значимость данной работы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Б.И. Кантемирова, В.И. Григанов, Д.Ш. Дубина, З.Г. Алиева // Полиморфизм гена сур2с19 у детей, проживающих в астраханском регионе. Медицинский вестник Башкортостана. Том 7 №4 2012. 29-32 С.
2. Исаков, В. А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса/В. А. Иса-ков//Клин. фармакол. тер. 2003. № 1. С. 32 - 37.
3. Китаева Е. Ю., Шпрах В. В., Мирзаев К. Б., Рыжикова К. А., Шуев Г. Н., Созаева Ж. А., Пименова Ю. А., Когай В. В., Сычев Д. А.// Частота полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у русских и бурят. Сибирское медицинское обозрение. 2018 №3 43-50 С.
4. Очиллов А.К., Г.С.Очилова. «Значение гена CYP2C19 в фармакотерапии при хронических гастритах» Проблемы биологии и медицины, 2019, № 4 (113) 250-252 с.
5. Очиллов А.К., Мусаева Д.М. «Лечение хронического гастрита в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2C19» «Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке» г.Ташкент, 25.04.2019г.
6. Очиллов А.К., Очилова Г.С. Клиническая значимость полиморфизмов гена CYP2C19 // Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной

- 85-летию Курского государственного медицинского университета (7 февраля 2020 года) Том I. 2020. 376-379 С.
7. Мусаева Д.М., Кличова Ф.К., Очилова Г.С. Влияние ГАМК-миметиков на фармакодинамику этаминала натрия при экспериментальном токсическом гепатите // Научный журнал. – 2018. – №. 8 (31).
  8. Очилов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена CYP2S19 для индивидуализации фармакотерапии. // Новый День в Медицине 1 (29) 2020.65-68 с.
  9. Очилова Г.С. Современный подход к фармакотерапии хронического гастрита // Oriental Journal of Academic and Multidisciplinary Research , 1(2), 93-101. <https://inno-world.uz/index.php/ojamr/article/view/40>.
  10. Очилова Г.С. Лечение хронического гастрита у носителей различных генотипов // Oriental Journal of Academic and Multidisciplinary Research , 1(2), 55-58. <https://inno-world.uz/index.php/ojamr/article/view/40>
  11. Очилова Г.С. Особенности Р- гликопротеина как белка транспортера лекарственных веществ // Образование наука и инновационные идеи в мире Выпуск журнала № – 18 Часть–7\_ Апрель–2023 75-82 стр.
  12. Ochilova G.S. Surunkali Gastrit Farmakoterapiyasidagi MDR-1 Genining Ahamiyati // Journal of Healthcare and Life-Science Research Vol. 2, No. 2, 2023 ISSN:Б. 9-13.