

УДК 615.015.45:616.5

К ВОПРОСУ О МАРКЕРАХ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

¹Борисов В.И., ²Копытова Т.В., ³Мудрова Л.А., ¹Чижиков Д.А.

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

Нижегород, e-mail: viborissov@mail.ru;

²Нижегородский филиал ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Нижний Новгород;

³ГБУ «Городская клиническая больница № 38» Нижегородского района, Нижний Новгород

В представленной статье обсуждается проблема формирования фармакорезистентности (ФР) при лечении больных различными хроническими заболеваниями. Особенно актуальной она становится при необходимости длительного, до 10 лет и более, лечения. Например, при хронических, тяжело протекающих дерматозах, ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом, кислотозависимых заболеваниях в гастроэнтерологии. Авторами описаны известные и доказанные механизмы развития ФР, поставлена цель выявить биохимические маркеры этого состояния. Накопление окисленно модифицированных белков и молекул средней массы является критерием формирования эндотоксикоза организма. На основании проведенных исследований этих показателей в группах больных тяжелыми хроническими дерматозами с эффективным и неэффективным результатом лечения авторами предложено использование коэффициента соотношения молекулы средней массы / окисленно-модифицированные белки ($K = \text{МСМ}/\text{ОМБ}$) в оценке фармакорезистентности при неэффективности проводимого лечения. Сопоставление полученных данных с клинической картиной заболевания позволило предположить, что значение $K = \text{МСМ}/\text{ОМБ} < 0,4$ соответствовало адекватной реакции организма больного на проводимую терапию, значение $> 0,5$ – резистентности к используемой терапии, значение от 0,4 до 0,5 – возможной резистентности к используемой терапии. В группе с тяжелым, резистентным течением заболевания возможность ФР выявлялась у 70,0% больных.

Ключевые слова: фармакорезистентность, биотрансформация, хронические распространенные дерматозы, молекулы средней массы, окисленно-модифицированные белки

TO QUESTION ON PHARMACORESISTANCE MARKERS IN CHRONIC DISEASES

¹Borisov V.I., ²Kopytova T.V., ³Mudrova L.A., ¹Chizhikov D.A.

¹Nizhny Novgorod Medical State Academy, Nizhny Novgorod, e-mail: viborissov@mail.ru;

²State Scientific Center of dermatology and cosmetology, Nizhny Novgorod;

³Municipal health care center № 38, Nizhny Novgorod

The problem of forming pharmacoresistance (PR) in the treatment of various chronic diseases is discussed. It is especially actual when long-term, up to 10 years or more treatment is needed. For example, if chronic, severe dermatoses occurring, coronary heart disease combined with diabetes, acid-dependent diseases in gastroenterology. The authors described the known and proven mechanisms of risk factors, set the goal to identify biochemical markers of this state. The accumulation of oxidized modified proteins and molecules of average weight is a criteria for the formation of endotoxemia of body. Based on the studies of these parameters in groups of patients with severe chronic dermatoses with effective and ineffective treatment outcome, the authors proposed the use of the ratio of the average molecular weight or oxidation-modified proteins ($K = \text{MSM}/\text{OMB}$) in assessing of PR in the ineffectiveness of the treatment. Comparison of the data obtained with the clinical picture of the disease led to the hypothesis that the value of $K = \text{MSM}/\text{OMB} < 0,4$ corresponds to an adequate response of the patient to treatment, the value of $> 0,5$ – resistance to therapy used with a value of from 0,4 to 0,5 – possible resistance to therapy used. In the group with severe, refractory disease course the possibility of PR was detected in 70,0% of patients.

Keywords: pharmacoresistance, biotransformation, chronic widespread dermatoses, mean mass molecules, oxidative modification proteins

Устойчивость к лекарственным средствам (лекарственная адаптация, фармако-резистентность (ФР), терапевтическая резистентность) является серьезной проблемой современной фармакологии и лекарственной терапии.

Диагностические критерии ФР – это ситуации, когда для адекватных, ранее хорошо действующих препаратов у аналогичных больных или данного больного нет ожидаемого эффекта при стандартных монотерапии или комбинации двух или нескольких лекарств.

К плохим прогностическим факторам в плане развития ФР относят: низкий ответ на первые дозы препарата, семейный анамнез, особые взаимодействия препаратов, некоторые сопутствующие заболевания.

Работы, связанные с изучением ФР, посвящены в основном исследованию терапевтической неэффективности в лечении больных с эпилептическими нарушениями [3], толерантности к антибактериальным и онкологическим лекарствам [2, 4]. Однако, в настоящее время эта проблема актуальна и для других заболеваний. В частности,

для тяжело протекающих хронических дерматозов, когда длительное многолетнее лечение приводит к значительному снижению терапевтического эффекта от применяемых препаратов, а в ряде случаев он вообще отсутствует [7]. То же самое отмечено и для кислотозависимых заболеваний в гастроэнтерологии [2]. В кардиологии подобный эффект наблюдают при лечении ишемической болезни сердца (в том числе при сочетании с сахарным диабетом) такими антиагрегантами, как аспирин и клопидогрель [10, 11, 12].

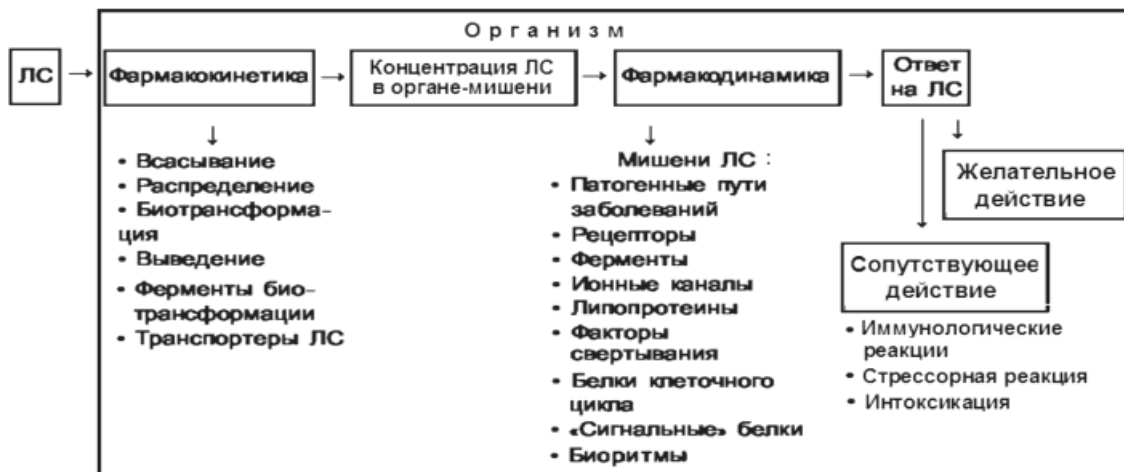
Базовой причиной развития ФР [4] может быть то обстоятельство, что фармакологическое средство является для организма ксенобiotиком, «чужеродность» которого может приводить к противодействию в виде выработки «противоядия» (специфических антител, изменения активности соответствующих ферментов, чувствительности и специфичности мембранных рецепторов и т.п.).

В основе ФР могут лежать несколько механизмов, таких как фармакокинетический, фармакодинамический, иммунологический, нейроэндокринный, хронобиологический и др. Различают истинную и псевдофармакорезистентность.

Истинная ФР обусловлена особой генетически зависимой индивидуальной нечувствительностью больного к некоторым препаратам. Эта форма ФР достаточно редка.

Псевдофармакорезистентность (ПФР) ряд авторов относят на счет стандартной терапии, в течение которой развивается феномен постепенной адаптации к используемым препаратам, обозначаемой как вторичная, генетически не обусловленная, приобретенная ФР. Она встречается в клинической практике чаще, чем истинная ФР.

Процессы усвоения лекарственного средства (ЛС) и ответа на его воздействие представлены на рисунке.



Соотношение фармакокинетики, фармакодинамики и ответа на лекарство и факторов, оказывающих на них влияние (в том числе и при фармакорезистентности).
ЛС – лекарственное средство

ПФР в гастроэнтерологии, как упоминалось выше, особенно актуальна в отношении препаратов, применяемых для лечения кислотозависимых заболеваний (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки). Имеются два основных направления в их лечении:

1) снижение кислотности в желудке и в пищеводе;

2) уничтожение (эрадикация) возбудителя *Helicobacter pylori*.

Для обоих направлений выявлена ФР; она проявляется в отсутствии положительного эффекта от лекарственного лечения, появлении новых симптомов, отрицатель-

ной динамике заживления повреждения слизистой оболочки.

Для снижения кислотности основной группой препаратов, применяемых в настоящее время, являются ингибиторы протонной помпы; родоначальник группы – омепразол. Для него и его производных существует понятие «омепразоловая резистентность», означающее поддержание кислотности в теле желудка ниже 4 на протяжении не менее 12 часов после двукратного приема стандартной дозы препарата. Такая ФР у взрослых в первые сутки приема препаратов колеблется от 25,7 до 42,4%, а на четвертые сутки – от 5,6 до 27,8% [2].

ПФР в кардиологии является большой проблемой при лечении ишемической болезни сердца и так называемой рефрактерной гипертензии [15]. То же самое наблюдается у ряда больных с тяжелым течением сердечной недостаточности, легочной гипертензией и легочно-сердечной недостаточностью [10, 13]. ПФР существенно повышает смертность больных, попытки ее преодоления заставляют искать новые пути лечения вплоть до применения нехирургических методов [9, 15].

ПФР у дерматологических больных проявляется снижением эффективности лекарственных воздействий и часто наблюдается при многолетних хронических процессах [9]. Это приводит к уменьшению сроков ремиссии заболевания и необходимости либо повышения дозы препаратов, либо назначения новых, далеко не безопасных средств.

Однако ФР на одни и те же препараты возникает не у всех больных. Поэтому актуальным является поиск маркеров, позволяющих выявить пациентов, у которых ФР разовьется с высокой долей вероятности.

Целью настоящего исследования явилось изучение и сопоставление уровня молекул средней массы и окисленно-модифицированных белков в плазме крови больных хроническими распространенными дерматозами (ХРД) как возможных маркеров ФР.

Материалы и методы исследования

Обследовано 68 больных хроническими распространенными дерматозами (ХРД), которые характеризуются значительной длительностью патологического процесса (до 20 лет и более), высокой частотой торпидности и резистентности к традиционно применяемым средствам. В группу обследованных вошли больные псориазом (ПС) и атопическим дерматитом (АД). Они были разделены на две группы. В первую, которая составила 32 человека, вошли пациенты с обычным течением заболевания и хорошим эффектом после проведенной комплексной терапии. Вторая группа включила 36 пациентов, у которых выявлялось почти универсальное поражение кожного покрова, непрерывно рецидивирующее течение, практически полное отсутствие «светлых» промежутков, недостаточная эффективность терапии метотрексатом (больные ПС), кортикостероидами (больные АД), десенсибилизирующими и антигистаминными препаратами, энтеросорбентами.

Все больные находились на стационарном лечении в отделении общей дерматологии Нижегородского филиала государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России.

В сыворотке крови больных определяли уровень молекул средней массы (МСМ) по методу [5] количество окисленно-модифицированных белков (ОМБ) по методу [1]. Рассчитывали коэффициент $K = \text{МСМ}/\text{ОМБ}$.

Статистическая обработка данных осуществлялась стандартными параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики

с применением критериев Стьюдента (t), знаков (z), Вилкоксона – Манна – Уитни, точного метода Фишера (ТМФ), χ^2 (хи-квадрат). Достоверность различий признавалась при $p < 0,05$ и ниже.

Результаты исследования и их обсуждение

Как уже говорилось выше, основные механизмы развития ФР на сегодняшний день связывают с нарушениями на уровне систем биотрансформации и транспорта лекарственных средств. Причем эти нарушения, естественно, более выражены в случаях тяжелых, длительно протекающих заболеваний, к которым относится и ряд дерматозов. Участниками системы биотрансформации и транспорта являются специализированные белки. Это ферменты биотрансформации, осуществляющие реакции 1 и 2 фаз метаболизма ксенобиотиков; гликопротеин-Р – транспортный белок, основными функциями которого являются препятствие к всасыванию ксенобиотиков и ЛС в кишечнике, предотвращение их проникновения через гисто-гематический барьер и скорейшее выведение печенью и почками; транспортеры органических ионов. Кроме этого, ряд исследователей считает, что проблема ФР может быть связана с блокированием рецепторного аппарата клеток вследствие сорбции эндогенных токсинов в виде молекул средней массы [6] или нарушением проницаемости мембран вследствие изменения соотношения фосфолипидов или модификаций белок-липидных взаимодействий за счет перекисления белков и липидов, так называемой окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов [1].

Чаще всего ЛС влияют на ферменты 1-й фазы биотрансформации – система цитохрома Р450, затем на активность глутатионтрансферазы и в меньшей степени, на функционирование гликопротеина-Р. При этом считается, что главными причинами межиндивидуальных различий фармакологического ответа являются генетические особенности пациента и совместно применяемые ЛС. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, стало возможным лишь к настоящему времени, в связи с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека». Эти генетические факторы, как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых так или

иначе участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов. В настоящее время достаточно хорошо изучен генетический полиморфизм изоферментов системы P450, фермента глутатионтрансферазы и активно изучается генетическая детерминированность гликопротеина-P. Гликопротеин-P – рецепторный белок, который находится преимущественно в клетках слизистых оболочек органов ЖКТ и обеспечивает главный транспортный механизм выведения ЛС. Например, в случае применения дигоксина он осуществляет активную секрецию этого препарата в желчь и мочу. Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина-P в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС – субстратов гликопротеина-P. В результате у носителей определенного генотипа вероятно значительное повышение концентрации ЛС – субстратов гликопротеина-P в плазме крови, что может сопровождаться увеличением риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Ряд ЛС являются ингибиторами гликопротеина-P (верапамил, спиронолактон, карведилол, хинидин, противогрибковые ЛС). При этом отмечается увеличение концентрации ЛС – субстратов гликопротеина-P (за счет более полного всасывания и замедления выведения), а следовательно, увеличивается и риск развития НЛР. У гликопротеина-P имеются и индукторы (экстракт зверобоя, рифампицин и др.), повышающие его активность, при этом отмечается снижение концентрации ЛС – субстратов гликопротеина-P в плазме крови (за счет угнетения всасывания и ускорения выведения), а следовательно и недостаточная эффективность ЛС. Однако, в связи с трудоемкостью изучения этих показателей большое значение приобретают другие способы изучения биохимической основы ФР.

По результатам нашего клинико-лабораторного анализа было установлено, что в группе больных ХРД с хорошим эффектом от проведенной комплексной терапии значения коэффициента $K = \text{MCM}/\text{OMB} < 0,4$ выявлены у 62,5% обследованных. Коэффициент от 0,4 до 0,5 определялся у 18,8%, а больше 0,5 – у 18,7%. В группе больных с тяжелым, резистентным течением заболевания значения этого коэффициента больше 0,5 были у 45,0% больных, от 0,4 до 0,5 – у 25,0% и меньше 0,4 – у 30,0%. Статистическая обработка полученных данных показала высоко достоверное

распределение по группам больных ($\chi^2 = 5,73$ с одной степенью свободы; $p = 0,017$). Сопоставление полученных данных с клинической картиной заболевания позволило предположить, что значение $K = \text{MCM}/\text{OMB} < 0,4$ соответствовало адекватной реакции организма больного на проводимую терапию, значение $> 0,5$ – резистентности к используемой терапии, значение от 0,4 до 0,5 – возможной резистентности к используемой терапии. То есть в группе с тяжелым, резистентным течением заболевания возможность ФР выявлялась у 70,0% больных.

Таким образом, сопоставление уровня молекул средней массы и окисленно-модифицированных белков показало, что эти компоненты плазмы крови могут быть маркерами фармакорезистентности.

Список литературы

1. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. – СПб.: Мед. Пресса, 2006. – 398 с.
2. Ивашкин В.Т. Школа клинициста. Язвенная болезнь – история медицины. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/1783> (дата обращения: 20.10.2014).
3. Коротких М.Ю., Зенков Л. Р. Факторы фармакорезистентности эпилепсий у детей // Неврол. ж-л. – 2004. – № 6. – С. 19–25.
4. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – 144 с.
5. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Сообщение первое // Эффер. Терапия. – 1995. – № 1. – С. 60–65.
6. Сидельникова В.И. Лифшиц В.М. Эндогенная интоксикация как одна из причин фармакорезистентности. Новые подходы лабораторной диагностики // Клини. Лаб. Диагн. – 1998. – № 8. – С. 37.
7. Химкина Л.Н., Пантелеева Г.А., Копытова Т.В. Коррекция эндоинтоксикационного синдрома при дерматозах // Эксп. и клиническая дерматокосметология. – 2005. – № 6. – С. 61–64.
8. Francesco V.De. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: An updated appraisal // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2011. – № 3. – С. 35–41.
9. Gombert-Maitland M., Bull T.M., Saggat R., Barst R.J. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension // J Am Coll Cardiol. – 2013. – № Dec 24; 62(25 Suppl). – P. 35–40.
10. Grimaldi R., Bisi M., Lonni E., Beggato E., Valpreda A. Laboratory aspirin resistance reversibility in diabetic patients: a pilot study using different pharmaceutical formulations // Cardiovasc Drugs Ther. – 2014. – № Aug; 28(4). – P. 323–329.
11. Martínez-Quintana E., Tugores A. Clopidogrel: A multifaceted affair // J Clin Pharmacol. – 2014. – № Oct 18. doi: 10.1002/jcph. – P. 413.
12. Ndisang J.F., Rastogi S., Vannacci A. Insulin resistance, type 1 and type 2 diabetes, and related complications: current status and future perspective // J Diabetes Res. – 2014. № 2014. – P. 276–475.
13. Ogino K., Kinugasa Y., Kato M., Yamamoto K. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure // Int J Cardiol. – 2014. – № 15 – P. 398–403.

14. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management // JAMA. – 2014. – № 17; 312(11). – P. 1157.

15. Wuerzner G., Muller O., Erne P., Cook S. Sudano Transcatheter renal denervation for the treatment of resistant arterial hypertension: the Sshhiss ehpert consensus // Sshhiss Med Shhkly. – 2014. – № 20; 144. – P. 352.

References

1. Dubinina E.E. Produkty metabolizma kisloroda v funkcional'noj aktivnosti kletok. SPb.: Med. pressa. 2006. 398 p.

2. Ivashkin V.T. Shkola klinicista. Jazvennaja bolezn' istorija mediciny. [Elektronnyj resurs]. URL: <http://shhshh-shh.gastroscan.ru/literature/authors/1783> (data obrashhenija: 20.10.2014).

3. Korotkih M.Ju., Zenkov L.R. Faktory farmakorezistentnosti jepilepsij u detej // Nevrol. zh-l. 2004. no. 6. pp. 19–25.

4. Kukes V.G. Metabolizm lekarstvennyh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty. M. : Reafarm, 2004. 144 p.

5. Malahova M.Ja. Metody biohimicheskoj registracii jendogennoj intoksikacii. Soobshhenie pervoe // Jeffer. terapija. 1995. no. 1. pp. 60–65.

6. Sidel'nikova, V.I. Lifshic V.M. Jendogennaja intoksikacija kak odna iz prichin farmakorezistentnosti. Novye podhody laboratornoj diagnostiki // Klin. lab diagn. 1998. no. 8. pp. 37.

7. Himkina L.N., Panteleeva G.A., Kopytova T.V. Korrekcija jendointoksikacionnogo sindroma pri dermatozah // Jeksp. i klinicheskaja dermatokosmetologija. 2005. no. 6. pp. 61–64.

8. Francesco V. De. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: An updated appraisal // Shhorld J. Gastrointest. Pathophysiol. 2011. no. 3. pp. 35–41.

9. Gomberg-Maitland M., Bull T.M., Saggat R., Barst R.J. Neshh trial designs and potential therapies for pulmonary artery

hypertension // J Am Coll Cardiol. 2013. no. Dec 24;62(25 Suppl). pp. 35–40.

10. Grimaldi R, Bisi M, Lonni E, Beggiato E, Valpreda A. Laboratory aspirin resistance reversibility in diabetic patients: a pilot study using different pharmaceutical formulations // Cardiovasc Drugs Ther. 2014. no. Aug 28(4). pp. 323–329.

11. Martinez-Jauintana E, Tugores A. Clopidogrel: A multifaceted affair. // J Clin Pharmacol. 2014. no. Oct 18. doi: 10.1002/jcph. pp. 413.

12. Ndisang JF, Rastogi S, Vannacci A. Insulin resistance, type 1 and type 2 diabetes, and related complications: current status and future perspective // J Diabetes Res. 2014 no. 2014. pp. 276–475.

13. Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, Jamamoto K. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients shhith chronic heart failure // Int J Cardiol. 2014. no. 15 pp. 398–403.

14. Vongpatanasin Shh. Resistant hypertension: a revieshh of diagnosis and management // JaMA. 2014. no. 17; 312(11). pp. 1157.

15. Wuerzner G., Muller O., Erne P., Cook S. Sudano Transcatheter renal denervation for the treatment of resistant arterial hypertension: the Sshhiss ehpert consensus // Sshhiss Med Shhkly. 2014 Mar 20; 144. pp. 352.

Рецензенты:

Клеменов А.В., д.м.н., профессор, консультант, ГБУ «Городская клиническая больница № 30», г. Нижний Новгород;

Обухова Л.М., д.б.н., доцент кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской, ФГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.