

Фармакокинетическое типирование активности CYP2C9 у больных сахарным диабетом типа 2 – один из путей снижения риска нежелательных лекарственных реакций

В.И.Петров, Н.В.Рогова, Я.М.Ледяев, А.А.Озеров, Д.М.Сердюкова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Одной из проблем современного здравоохранения является развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В США около ста тысяч человек ежегодно погибают от развития НЛР [1]. У больных, страдающих сахарным диабетом на фоне проводимой фармакотерапии, нежелательные лекарственные реакции развиваются примерно в 30% случаев. Емкость ферментов биотрансформации лекарственных средств (ЛС) в печени является одним из важных лимитирующих факторов, воздействующих на кинетику назначаемых препаратов. Длительное течение сахарного диабета типа 2 (СД2) сопровождается развитием жирового гепатоза, который, возможно, влияет на активность ферментов цитохрома P450 [2]. Кроме того, длительный прием препаратов, являющихся субстратами, индукторами или ингибиторами ферментов цитохрома P450 также может вносить вклад в изменение кинетики ЛС и повышать риск развития НЛР. Пероральные сахароснижающие средства, производные сульфонилмочевины (ПСМ), находящиеся на первом месте по назначаемости в качестве терапии сахарного диабета типа 2 (СД2)

у жителей г.Волгограда, метаболизируются изоферментом CYP2C9 [3,4]. Изучение влияния приема препаратов ПСМ на активность CYP2C9 позволит снизить риск развития НЛР и повысить эффективность терапии СД2.

Целью нашей работы было изучение влияния длительного приема ПСМ на емкость изофермента CYP2C9 у пациентов страдающих СД2 с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

Исследование проводилось в дизайне открытого простого одномоментного рандомизированного исследования в параллельных группах. В исследование включались коренные жители г. Волгограда, страдающие СД2 среднетяжелого течения с компенсацией или субкомпенсацией углеводного обмена с сопутствующей ГБ III стадии, степенью АГ1, риск 4 без нарушения функции печени, желудочно-кишечного тракта и почек. После подписания информированного согласия и включения в исследование пациенты стратифицировались по предшествующей гипогликемической терапии

на две группы. Группа 1 включала пациентов страдающих СД2 и ГБ (средний возраст $55,7 \pm 8,4$ лет), находящихся на терапии пероральными сахароснижающими средствами из группы меглитинидов (репаглинид, 12 мг/сут, не метаболизируется цитохромом CYP2C9). Группа 2 включала пациентов, страдающих СД2 и ГБ (средний возраст $59,2 \pm 10,2$ лет) находящихся на терапии пероральными сахароснижающими средствами производными сульфонилмочевины (ПСМ) (глибенкламид, 7 мг/сут, метаболизируется цитохромом CYP2C9). Всем больным после включения в исследование определялись следующие лабораторные показатели: гликемия натощак, уровень гликозилированного гемоглобина, печеночные пробы, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, калий плазмы крови, уровень микроальбуминурии, фенотипирование активности CYP2C9. Фенотипирование изофермента CYP2C9 у пациентов обеих групп проводилось по методу, предложенному Babaoglu M. (2004) [5]. Статистический анализ проводился при помощи пакета программ «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 189 пациентов, коренных жителей г.Волгограда (78 мужчин, 111 женщин). Группы пациентов были сопоставимы по основным показателям. При сравнении средних концентраций лозартана в моче пациентов была выявлена достоверно большая концентрация лозартана (на 51%) у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1 ($506,7 \pm 132,9$ нг/мл и $765,3 \pm 112,8$ нг/мл, $p < 0,05$). При сравнении средних концентраций метаболита лозартана EXP3174 в моче была

выявлена достоверно меньшая концентрация EXP3174 (на 50,8%) у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1 ($541,4 \pm 113,4$ нг/мл и $266,1 \pm 146,2$ нг/мл, $p < 0,05$). Таким образом, длительное применение глибенкламида сопровождается значимым снижением емкости CYP2C9, что может резко повышать риск развития НЛР.

Далее мы оценили распределение фенотипов CYP2C9 в этих группах. При анализе встречаемости «быстрого» фенотипа CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2 выявлено, что среди больных СД2 и ГБ, принимающих глибенкламид (группа 2) таких пациентов на 35,1% меньше чем в среди пациентов СД2 и ГБ, принимающих репаглинид (группа 1) (42% и 64,8% соответственно, $p < 0,05$). Встречаемость «медленного» мутантного фенотипа CYP2C9*1/*3 среди пациентов группы 2 была в 1,4 раза чаще, чем среди пациентов группы 1 (33,3% и 23,2% соответственно, $p < 0,05$). Также, «медленный» мутантный фенотип CYP2C9*2/*3 встречался в 2,2 раза чаще среди пациентов группы 2, чем среди пациентов группы 1 (18,5% и 8,3% соответственно, $p < 0,05$). «Медленный» мутантный фенотип CYP2C9*3/*3 встречался в 1,6 раза чаще среди пациентов группы 2, чем среди пациентов группы 1 (6,2% и 3,7% соответственно). Зарегистрированные различия в распределении фенотипов связаны с тем, что на фоне выраженного снижения емкости CYP2C9, вызванного длительным приемом глибенкламида, пациенты с «быстрым» генотипом по результатам фенотипирования попадают в группы пациентов с «медленными» фенотипами. То есть наблюдается несоответствие регистрируемых фенотипов реальным генотипам больных. Поэтому, у пациентов страдающих СД2

и длительно принимающих ПСМ целесообразно определять генотип CYP2C9 с помощью генотипирования, а не фенотипирования.

Выводы

В результате проведенных исследований установлено, что длительный прием ПСМ сопровождается снижением емкости ферментной системы биотрансформации ЛС средств в печени CYP2C9, что возможно является основной причиной высокой встречаемости НЛР. С целью индивидуализации фармакотерапии СД2 и уменьшения числа развития НЛР следует рекомендовать определение активности ферментов биотрансформации ЛС.

Список литературы

1. *Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В.* Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008.

2. *Рогова Н.В.* Оптимизация и коррекция терапии нарушений углеводного обмена с помощью воздействия на эндорфинергические и серотонинергические структуры мозга / Автореф. дисс. ...уч. степ. докт. мед. наук. Волгоград. 2009.

3. *Бутранова О.И.* Оптимизация фармакоэкономических показателей лечения сахарного диабета типа 2 с помощью ТЭС-терапии // Автореф. дисс. ... уч. степ. канд. мед. наук. Волгоград. 2009.

4. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств под ред. акад. РАН и РАМН, проф. *Пальцева М.А.*, акад. РАМН, проф. *Кукеса В.Г.*, член-корр. РАМН, проф. *Хабриева Р.У.*, академика РАМН, проф. *Фисенко В.П.*, проф. *Герасимова В.Б.* Монография. М.: Издательский дом «Русский врач». 2005.

5. *Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, Eliasson E, Dahl ML, Kayaalp SO, Bozkurt A.* CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population // Eur J Clin Pharmacol. – 2004. – Vol. 60(5). – P.337-342.