

---

---

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

---

УДК 616.36-036.12:577.15

## ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP3A4 И CYP2C9 СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

*В. И. Петров, Н. В. Рогова, В. И. Стаценко, Д. Н. Емельянов, А. С. Лозебная*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

В одномоментном открытом исследовании определена активность изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 системы биотрансформации лекарственных средств у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени — жителей Волгограда и Волгоградской области. Установлено, что наибольшее снижение активности изофермента CYP3A4 связано с хроническим вирусным гепатитом С (на 57 % от нормальных значений), в других группах также отмечено снижение активности изофермента: при первичном билиарном циррозе (на 43,5 %), алкогольном фиброзе печени (на 39 %) и жировом гепатозе (на 33 %). У всех пациентов с диффузными заболеваниями печени также отмечено снижение активности изофермента CYP2C9. В группе хронического вирусного гепатита С (на 48 % от нормальных значений), первичного билиарного цирроза (на 41,2 %), жирового гепатоза (на 23,4 %), алкогольного фиброза печени (на 20,5 %).

*Ключевые слова:* хронические диффузные заболевания печени, активность, изофермент CYP3A4, изофермент CYP2C9, индивидуализация фармакотерапии.

## STUDYING THE ACTIVITY OF CYP3A4 AND CYP2C9 ISOENZYMES OF BIOTRANSFORMATION SYSTEM OF MEDICINES IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASE

*V. I. Petrov, N. V. Rogova, V. I. Statsenko, D. N. Emelyanov, A. S. Lozebnaya*

In a one-stage open research we defined the activity of isoenzymes CYP3A4 and CYP2C9 of system of biotransformation of medicines in patients with chronic diffuse liver diseases, residents of Volgograd and the Volgograd region. It is established that the greatest decrease in CYP3A4 activity is associated with chronic hepatitis C virus (by 57 % from normal values), in other groups a decrease in isoenzyme activity is noted as well: in primary biliary cirrhosis (by 43,5 %), alcoholic liver disease (by 39 %) and nonalcoholic fatty liver disease (fatty liver) (by 33 %). In all patients with chronic diffuse liver diseases a decrease in CYP2C9 activity is noted as well. In the group of chronic hepatitis C virus (by 48 % from normal values), primary biliary cirrhosis (by 41,2 %), nonalcoholic fatty liver disease (fatty liver) (by 23,4 %), alcoholic liver disease (by 20,5 %).

*Key words:* chronic diffuse liver disease, activity, CYP3A4 isoenzyme, CYP2C9 isoenzyme, individualization of pharmacotherapy.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в последние десятилетия в мире отмечается рост заболеваемости и смертности вследствие хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [10]. В настоящее время проблема рациональной фармакотерапии диффузных заболеваний печени весьма велика, что связано, с одной стороны, с прогрессирующим ростом заболеваемости вирусными гепатитами В и С за последние 10—15 лет и их исходами в цирроз и рак печени [2], а с другой стороны, сложностью

в своевременной диагностике и отсутствии четких критериев показателей нарушения функции печени у пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или алкогольной болезнью печени [7, 8]. Отсутствие четких и простых критериев для расчета доз лекарственных препаратов больным с различной степенью печеночно-клеточной недостаточности является причиной высокой частоты нежелательных лекарственных реакций в данной группе больных, кроме того [5, 3], данные пациенты как правило полу-

чают комбинированную терапию, включающую более трех препаратов, что также может привести к резкому росту нежелательных лекарственных реакций [1, 8]. Таким образом, оптимизация фармакотерапии диффузных заболеваний печени — важнейшая задача современной клинической фармакологии.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние хронического вирусного гепатита С, неалкогольной жировой болезни печени (жирового гепатоза), алкогольной болезни печени (алкогольный фиброз) и первичного билиарного цирроза печени на активность системы ферментной биотрансформации лекарственных средств (CYP3A4 и CYP2C9) и необходимость изменения режима дозирования лекарственных средств у данной группы пациентов для индивидуализации фармакотерапии.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 50 пациентов; средний возраст больных составлял (48,6 ± 9,85) лет; мужчин — 35 человек (60 %), женщин — 15 человек (40 %), стратифицированы по верифицированному диагнозу на 5 групп: 1-я группа — пациенты без патологии печени

(контрольная группа) — 10 человек. 2-я группа — пациенты с хроническим вирусным гепатитом С (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови и наличие в сыворотке крови анти-HCV) и сопутствующей гипертонической болезнью — 10 человек. 3-я группа — пациенты с НАЖБП (жировой гепатоз печени) [на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови] и сопутствующей гипертонической болезнью — 10 человек. 4-я группа — пациенты с алкогольной болезнью печени (алкогольный фиброз) [на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови, стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, оценка по во-проснику AUDIT составляла 8 и более баллов, употребление более 40 г этанола в сутки] — 10 человек. 5-я группа — пациенты с первичным билиарным циррозом печени (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови, стандартное УЗИ) — 10 человек.

В начале у всех пациентов в группах были взяты биохимические показатели крови (в контрольной группе биохимические показатели крови были в пределах нормы) (табл.).

### Биохимические показатели крови

Результаты лабораторных исследований	Вирусный гепатит С	Алкогольная болезнь печени (алкогольный фиброз)	Неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз)	Первичный билиарный цирроз печени
Гемоглобин, г/л	102,40 ± 7,72	118,20 ± 9,85	147,20 ± 8,21	124,80 ± 7,54
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л	3,95 ± 0,54	4,33 ± 0,55	4,63 ± 0,68	3,96 ± 0,25
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	4,59 ± 1,18	6,76 ± 0,92	6,09 ± 0,46	6,79 ± 0,67
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	157,50 ± 30,26	201,80 ± 9,34	215,7 ± 25,5	172,8 ± 19,7
Билирубин общий, мкмоль/л	131,5 ± 29,8	173,3 ± 23,2	26,60 ± 6,01	276,7 ± 76,1
АЛТ, ед./л	81,70 ± 16,49	74,5 ± 15,8	71,10 ± 7,48	105,70 ± 15,95
АСТ, ед./л	70,90 ± 12,77	94,50 ± 17,75	64,60 ± 3,68	70,80 ± 14,44
ЩФ, ед./л	381,50 ± 156,98	478,10 ± 103,89	302,50 ± 65,76	814,00 ± 89,99
Альбумин, г/л	37,50 ± 12,14	33,30 ± 5,69	41,90 ± 4,72	36,3 ± 3,0
ПТИ, %	73,3 ± 15,4	72,5 ± 7,8	97,4 ± 5,5	90,70 ± 8,98
Общий белок, г/л	52,70 ± 8,02	59,20 ± 8,29	62,50 ± 3,86	67,40 ± 4,45
Общий холестерин, ммоль/л	3,95 ± 0,75	4,43 ± 0,92	5,660 ± 0,716	4,80 ± 0,68
Мочевина, ммоль/л	5,41 ± 0,90	6,17 ± 0,96	6,02 ± 0,69	6,09 ± 0,57
Креатинин, мкмоль/л	109,10 ± 9,24	105,60 ± 8,47	105,30 ± 7,81	101,80 ± 7,54

Всем пациентам был проведен тест на наличие микроальбуминурии визуальными тест-полосками Микральный-Тест II. До взятия анализов на активность цитохромов всем пациентам за 48 часов (5 периодов T<sub>1/2</sub>) отменялась лекарственная терапия. Все группы пациентов были стандартизированы по водно-солевой нагрузке.

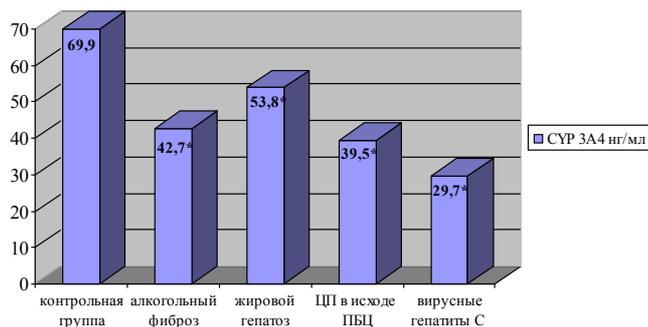
Всем пациентам активность системы цитохрома P-450 CYP3A4 оценивалась на основании MEGX-теста. За основу была взята методика, предложенная Кукесом В. Г. и соавт. (2004). Концентрацию MEGX определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с использованием хроматографа Shimadzu HPLC-10Avr с диодно-матричным детектором SPD-M10A (Shimadzu Co., Ltd., Kyoto, Japan), хрома-

тографической колонкой SupelcoSil LC-18, через 15 минут после в/в введения лидокаина в дозе 1 мг/кг массы тела пациента. Оценка функционального состояния изофермента CYP2C9 цитохрома P-450 проводилась при помощи методики количественного определения концентрации лозартана и его метаболита (EXP3174) с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (хроматографическая система Shimadzu LC-20) (Yasar U., 2002).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов без патологии печени показатели активности системы цитохрома P-450, изофермента

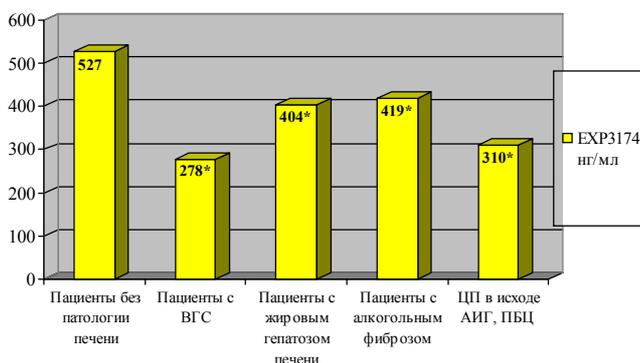
СУР3А4 находились в физиологических значениях и были равны (69,9 ± 9,369) нг/мл. В результате исследования было выявлено, что максимальное снижение активности цитохрома СУР3А4 на 57 %, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось в группе пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С. В группах пациентов, страдающих циррозом печени в исходе первичного билиарного цирроза и алкогольным фиброзом печени, снижение активности составило соответственно 43,5 и 39 %. Наименьшее снижение активности цитохрома СУР3А4 наблюдалось в группе пациентов с жировым гепатозом печени и составило 33 % по сравнению с контрольной группой [6] (рис. 1).



\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Рис. 1. Активность изофермента СУР3А4

У пациентов без патологии печени показатели активности системы цитохрома Р-450 СУР2С9, рассчитанной по средней концентрации его метаболита ЕХР3174 в моче за 24 часа, составили (527,8 ± 85,15) нг/мл [4]. При проведении теста обнаружено, что максимальное снижение активности цитохрома СУР2С9 на 48 %, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось в группе пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С (рис. 2).



\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Рис. 2. Активность изофермента СУР2С9

Снижение активности в группе пациентов с циррозом печени в исходе первичного билиарного цирроза составило 41,2 %, а в группах пациентов, страдающих жировым гепатозом печени и алкогольным фиброзом печени, снижение активности составило соответственно 23,4 и 20,5 %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом можно констатировать выраженное снижение активности изофермента СУР3А4 и СУР2С9 у группы пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, пациентов с жировым гепатозом печени, алкогольным фиброзом печени и первичным билиарным циррозом, что говорит о необходимости индивидуального подбора дозировок лекарственных препаратов в данной группе больных, метаболизирующихся через систему изофермента СУР3А4 и СУР2С9.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Ю. Б., Кукеса В. Г., Лепихина В. К., Петрова В. И. Клиническая фармакология: национальное руководство. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — С. 854—868.
2. Ивашкин В. Т. Оценка функционального состояния печени // Болезни печени и желчевыводящих путей / 2-е изд., испр. и доп. — М.: М-Вести, 2005. — С. 66—84.
3. Калинина А. В., Хазанова А. И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей — М.: Миклош, 2007. — 600 с.
4. Петров В. И., Рогова Н. В., Ледяев Я. М., Сердюкова Д. М. // Вестник ВолгГМУ. — 2010. — № 2 (34). — С. 14—18.
5. American gastroenterological association Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 5. — P. 1705—1725.
6. Craig D., et al. // Drug Metab Dispos. — 2009. — Vol. 37 (10). — P. 2087—2094.
7. Day C. P. // Clin. Med. — 2006. — Vol. 6. — P. 19—25.
8. Jae S. Lee, R. Scott Obach, Michael B. Fisher. Drug Metabolising enzymes. Cytochrome P450 and other enzymes in drug discovery and development. — 2003. — P. 155, 173, 190.
9. Ryota Kikuchi., et al. // DMD. — 2010. — Vol. 38, № 11. — P. 1954—1961.
10. World Health Organization. Global status report on alcohol. — Geneva, 2004. — P. 1—94.

## Контактная информация

**Стаценко Владислав Игоревич** — ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: bazalt84@gmail.com