
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.279-008.64«470.45»

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ НА ЕМКОСТЬ ФЕРМЕНТНОЙ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕЧЕНИ (ИЗОФЕРМЕНТ CYP2C9) У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 В ВОЛГОГРАДЕ

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

Кафедра клинической фармакологии ВолГМУ

Показано, что длительное течение сахарного диабета типа 2 приводит к снижению емкости изофермента CYP2C9. Получены убедительные данные, что длительный прием производных сульфонилмочевина снижает емкость изофермента CYP2C9, значимо изменяя фармакокинетику лекарственных средств, и требует изменения их режима дозирования. С целью повышения эффективности фармакотерапии сахарного диабета типа 2, предотвращения развития неблагоприятных побочных реакций при применении лекарственных средств и снижения затрат на лечение этой группы пациентов следует рекомендовать обязательное проведение фармакокинетического типирования активности изофермента CYP2C9.

Ключевые слова: диабет II типа, фармакокинетическое типирование, емкость изофермента CYP2C9, совершенствование медикаментозного лечения, длительное назначение производных сульфонилмочевина.

INFLUENCE OF LONG TERM THERAPY WITH SULPHONYLUREA DERIVATIVES ON THE CAPACITY OF THE HEPATIC CYP2C9 ENZYME SYSTEM OF DRUG BIOTRANSFORMATION IN DIABETIC TYPE II PATIENTS IN THE CITY OF VOLGOGRAD

V. I. Petrov, N. V. Rogova, Y. M. Ledyaev, D. M. Serdukova

It is shown that long-standing type II diabetes mellitus leads to the reduced CYP2C9 capacity. There has been obtained strong evidence that long term administration of sulphonylurea derivatives reduces the CYP2C9 capacity by significantly altering pharmacokinetics of the drugs. This requires a change in their dosing regimen. Mandatory pharmacokinetic typing of CYP2C9 activity should be recommended to improve the efficacy of pharmacotherapy for type II diabetes mellitus, to prevent the undesirable adverse reactions when taking the drugs and to reduce the treatment cost for this group of patients.

Kew words: type II diabetes, pharmacokinetic typing, the capacity of the hepatic CYP2C9 enzyme system, enhancement of pharmacotherapy, long term administration of sulphonylurea derivatives.

В последние 5 лет отмечается высокий рост заболеваемости сахарным диабетом типа 2 (СД2) в Волгограде. В этих условиях одной из актуальных задач клинической фармакологии в нашем регионе остается эффективная фармакотерапия СД2 и его осложнений. Практически все врачи-эндокринологи строго следуют стандартам при назначении базисной гипогликемической терапии. Однако при этом результаты фармакоэпидемиологических исследований регистрируют отсутствие адекватного контроля гликемии у пациентов на фоне проводимого лече-

ния [1, 2]. Неэффективность фармакотерапии может зависеть от многих факторов, одним из которых является емкость системы биотрансформации лекарственных средств (ЛС) — цитохрома P450 [3, 7]. Прежде всего, активность ферментов метаболизма ЛС генетически детерминирована [4, 8], поэтому назначение фармакотерапии без учета этнических особенностей встречаемости различных аллелей изоферментов цитохрома P450, возможно, и является основной причиной неадекватности терапии СД2. Пероральные сахароснижающие средства,

производные сульфонилмочевины (ПСМ) находятся на первом месте по частоте назначения в Волгограде в качестве терапии СД2 [2]. Эти препараты являются субстратами и ингибиторами изофермента CYP2C9 [7, 8]. Изучение встречаемости различных фенотипов CYP2C9 среди жителей Волгограда даст возможность точного дозирования гипогликемических средств и, таким образом, индивидуализация фармакотерапии позволит добиться адекватного контроля гликемии, повысить эффективность лечения СД2 и достичь рационализации затрат.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение частоты встречаемости различных фенотипов изофермента CYP2C9 и изучение влияния длительного приема пероральных сахароснижающих средств ПСМ на активность изофермента CYP2C9 у больных, страдающих СД2 с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ) (коренных жителей Волгограда), для оценки региональных особенностей емкости фермента биотрансформации лекарственных средств в печени и индивидуализации фармакотерапии у данной группы больных.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводилось открытое простое одномоментное рандомизированное исследование в параллельных группах.

После подписания информированного согласия в него включались коренные жители Волгограда, в возрасте от 18 до 65 лет, страдающие СД2, средне-тяжелого 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. Диагноз ГБ устанавливался на основании «Диагностики и лечения артериальной гипертензии» (третий пересмотр Национальных клинических рекомендаций Всероссийского национального общества кардиологов, 2008). Диагноз СД2 устанавливался на основании диагностических критериев Всемирной организации здравоохранения (1999).

В ходе исследования были сформированы следующие группы пациентов. Одну группу (группа 2) составили пациенты, страдающие СД2 и ГБ, которые не получали ПСМ в качестве сахароснижающей терапии, а находились на терапии меглитинидами (репаглинид, 6 мг/сут, который не метаболизируется цитохромом CYP2C9). Другую группу (группа 3) составили пациенты, страдающие СД2 и ГБ, получающие длительную сахароснижающую терапию ПСМ (глибенкламид, 7 мг/сут, который метаболизируется и ингибирует цитохром CYP2C9). В контрольную группу (группа 1) были включены пациенты, страдающие только ГБ, без патологии печени, желудочно-кишечного тракта и почек.

Пациентам группы 1 и группы 2 после включения в исследование на 5 периодов полувыведения отменялись препараты, являющиеся субстратами, ингибиторами или индукторами изофермента CYP2C9. У пациентов группы 3, находящихся на длительной терапии глибенкламидом, отмывочный период не проводился, чтобы оценить влияние длительной терапии ПСМ на активность изофермента CYP2C9. Всем больным исходно определялись следующие лабораторные показатели: гликемия натощак, уровень гликозилированного гемоглобина, печеночные пробы, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, калий плазмы крови, уровень микроальбуминурии, проводилось фенотипирование активности CYP2C9.

Фенотипирование CYP2C9 у больных обеих групп проводилось по методу, предложенному Babaoglu M. (2004). Суть методики состоит в определении отношения концентрации лозартана и его метаболита EXP3174 в моче исследуемого с использованием высокочувствительной жидкостной хроматографии [5]. Перед проведением фенотипирования по данной методике в обязательном порядке проводилась стандартизация дня по водно-солевой нагрузке: определение диуреза, проба Реберга. После определения концентраций лозартана и метаболита EXP3174 рассчитывалось их отношение: концентрация лозартана (Слоз) к концентрации его метаболита EXP3174 (Сехр). Определение конкретных фенотипов изофермента CYP2C9 по этим соотношениям проводилось согласно данным Yasar U. (2002) [9]. Статистическая обработка производилась при помощи пакета программного обеспечения Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование были включены 301 житель Волгограда (127 мужчин и 174 женщины). Пациенты всех групп достоверно не отличались друг от друга по основным показателям (табл. 1). Исключение составил уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Пациенты, включенные в группу 1, достоверно отличались от пациентов групп 2 и 3: $(4,86 \pm 0,81)$ и $(6,74 \pm 0,51)$ %, $p < 0,05$ и $(4,86 \pm 0,81)$ и $(6,85 \pm 0,43)$ %, $p < 0,05$ соответственно (табл. 1).

В группе 1 (контрольной) средняя концентрация лозартана в моче составила $(511,6 \pm 128,3)$ нг/мл, в группе 2 (репаглинид) — $(506,7 \pm 132,9)$ нг/мл, $p > 0,05$ (табл. 2). Средняя концентрация метаболита лозартана EXP3174 в группе 1 составила $(586,3 \pm 149,8)$ нг/мл, в группе 2 — $(541,4 \pm 123,1)$ нг/мл, $p > 0,05$ (табл. 2). Наблюдаемое отсутствие достоверных различий между концентрациями лозартана и его метаболита EXP3174 у пациентов групп 1 и 2 не позволило сделать предположение о сцеплении в генетическом детерминировании СД2 и емкости изофермента CYP2C9.

Таблица 1

Характеристика групп, включенных в исследование

Группа	Количество пациентов		Возраст, лет	Вес, кг	АД, мм. рт. ст	HbA1c, %	АлАТ, ед/л	АсАТ, ед/л	Креат Кр, мкмоль/л		СКФ, мл/мин		МАУ, мг/л	Калий, ммоль/л
	М	Ж							М	Ж	М	Ж		
ГБ без СД, без патологии печени и почек $n = 88$ (1)	49	63	58,5 ± 7,2	71,8 ± 7,8	149,5 ± 5,3/ 92,2 ± 4,3	4,86 ± 0,81	24,2 ± 7,8	22,7 ± 5,9	92,6 ± 6,5	76,1 ± 11,5	78,1 ± 12,7	80,8 ± 11,1	25,8 ± 9,6	4,67 ± 0,19
ГБ+СД2, принимающие репаглинид, без патологии печени и почек $n = 84$ (2)	43	65	55,7 ± 8,4	72,5 ± 7,2	151,4 ± 5,1/ 91,3 ± 3,4	6,74 ± 0,51	22,1 ± 5,6	23,4 ± 6,4	95,1 ± 6,5	74,8 ± 8,9	83,3 ± 7,4	77,3 ± 9,2	26,5 ± 8,9	4,65 ± 0,21
ГБ+СД2, длительный прием ПСМ, без патологии печени и почек $n = 81$ (3)	35	46	59,2 ± 10,2	75,6 ± 8,1	152,8 ± 6,2/ 92,1 ± 3,9	6,85 ± 0,43	23,6 ± 6,8	24,9 ± 5,2	98,3 ± 7,4	79,3 ± 10,4	84,3 ± 17,3	79,4 ± 8,5	28,6 ± 10,6	4,63 ± 0,15
$p_{1,2}$	-	-	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
$p_{1,3}$	-	-	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таблица 2

Средняя концентрация лозартана и его метаболита EXP3174 и распределение фенотипов CYP2C9 у разных групп пациентов

Группа		Средняя концентрация лозартана в восьмичасовой моче, нг/мл	Средняя концентрация EXP3174 в восьмичасовой моче, нг/мл	CYP2C9 1/1, CYP2C9 1/2, CYP2C9 2/2, %	CYP2C9 1/3, %	CYP2C9 2/3, %	CYP2C9 3/3, %
Волгоград	ГБ без СД, без патологии печени и почек. $n = 112$ (группа 1)	511,6 ± 128,3	586,3 ± 149,8	83,9	12,5	2,7	0,9
	ГБ+СД2, принимающие репаглинид, без патологии печени и почек. $n = 108$ (группа 2)	506,7 ± 132,9	541,4 ± 123,1	64,8	23,2	8,3	3,7
	ГБ+СД2, длительный прием ПСМ, без патологии печени и почек. $n = 81$ (группа 3)	765,3 ± 112,8	266,1 ± 146,2	42	33,3	18,5	6,2
Республика Калмыкия	ГБ+СД 2 типа, без патологии печени и почек. $n = 89$ (группа 4)	-	-	68,6	21,3	-	10,1
Достоверность p	(1) и (2)	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	(1) и (3)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	(2) и (3)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	(2) и (4)	-	-	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

При оценке распределения фенотипов CYP2C9 в этих же группах среди коренных жителей Волгограда (группа 1) были выявлены 94 человека (83,9 %) с «быстрым» фенотипом CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2, 14 человек (12,5 %) с «медленным» фенотипом CYP2C9*1/*3, 3 человека (2,7 %) с «медленным» фенотипом CYP2C9*2/*3 и 1 человек (0,9 %) с «медленным» фенотипом CYP2C9*3/*3 соответственно (табл. 2). В группе 2 было выявлено 70 человек (64,8 %) с «быстрым» фенотипом CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2, 25 человек (23,2 %) с «медленным» фенотипом CYP2C9*1/*3, 9 человек (8,3 %) с «медленным» фенотипом CYP2C9*2/*3 и 4 человека (3,7 %) с «медленным» фенотипом CYP2C9*3/*3 (табл. 2). При анализе встречаемости фенотипов изофермента CYP2C9 в группе пациентов ГБ и СД2, принимающих репаглинид (группа 2), было выявлено снижение встречаемости «дикого» фенотипа

типа CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2 на 22,7 % ($p < 0,05$), по сравнению с группой пациентов ГБ без СД2 (группа 1). С другой стороны, в группе 2 наблюдалось увеличение встречаемости «медленных» фенотипов CYP2C9*1/*3 (на 85,6 %, $p < 0,05$), CYP2C9*2/*3 (в 3,07 раза, $p < 0,05$) и CYP2C9*3/*3 (в 4,1 раза, $p < 0,05$) по сравнению с группой 1. Снижение встречаемости «дикого» фенотипа изофермента CYP2C9 в группе 2, сопровождающееся увеличением доли пациентов с «медленными» фенотипами, мы связываем с тем, что у этих пациентов на фоне длительного течения СД2 произошло значимое снижение емкости изофермента CYP2C9, которое приводит к тому, что пациенты с «диким» генотипом тестируются как обладатели с медленного «фенотипа». При этом отсутствие достоверных отличий в средних концентрациях лозартана и его метаболита EXP3174 в группах 1 и 2 может объясняться широким диапазоном

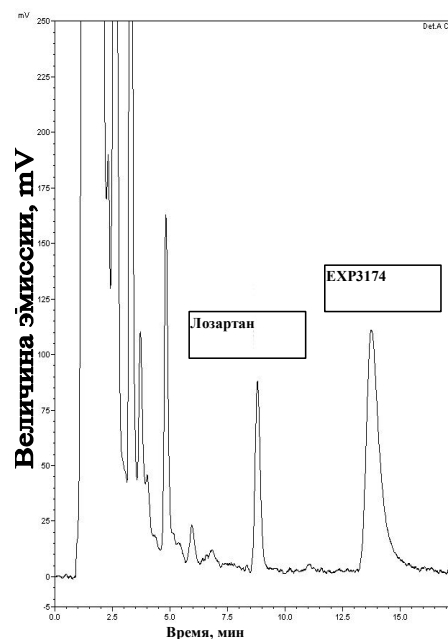
ном вариабельности концентраций, который не позволил обнаружить достоверных различий. Таким образом, по-прежнему можно считать, что СД2 не сцеплен в генетическом детерминировании с емкостью изофермента CYP2C9, однако, длительное течение СД2, снижая емкость системы биотрансформации ЛС, дает по использованной нами методике ложные результаты по реальному распределению генотипов. Поэтому у пациентов на фоне длительного течения СД2, а также других заболеваний и состояний, связанных с влиянием на емкость системы биотрансформации, для точного определения генотипов следует использовать другие методики.

Мы сравнили полученные нами данные по распределению фенотипов CYP2C9 среди коренных жителей Волгограда, страдающих ГБ и СД2, с пациентами, являющимися коренными жителями Республики Калмыкия и страдающими ГБ и СД2. Нами было выявлено, что частота встречаемости больных с «диким», быстрым фенотипом CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2 и «медленным» фенотипом CYP2C9*1/*3 среди исследуемых групп не отличалась (табл. 2). Полученные однонаправленные изменения мы рассматриваем как влияние длительного течения СД2 на емкость ферментной системы CYP2C9, проявляющейся независимо от этнических особенностей встречаемости генотипов как у коренных жителей Волгограда, так и у коренных жителей Республики Калмыкия. Однако среди коренных жителей Республики Калмыкия отсутствовал «медленный» фенотип CYP2C9*2/*3, а «медленный» фенотип CYP2C9*3/*3 встречался у 10,1 % пациентов (табл. 2), тогда как в популяции жителей Волгограда, страдающих ГБ и СД2, фенотип CYP2C9*2/*3 присутствовал у 8,3 % пациентов, а фенотип CYP2C9*3/*3 у 3,7 % пациентов. Отсутствие фенотипа CYP2C9*2/*3 мы рассматриваем как одну из этнических особенностей коренных жителей Республики, а общую тенденцию увеличения частоты встречаемости «медленных» фенотипов среди больных СД2 коренных жителей Республики Калмыкия и Волгограда мы связываем с влиянием длительного течения СД2.

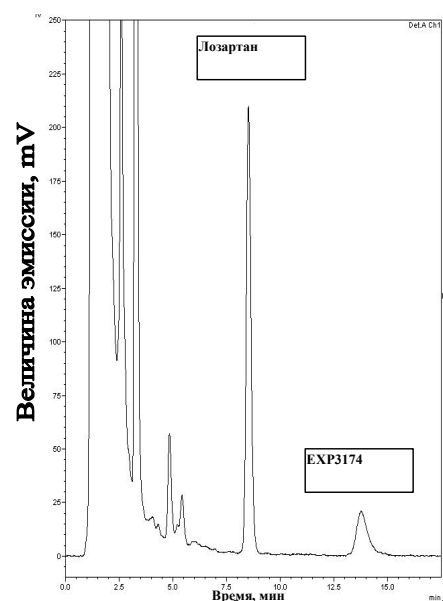
Приведенный сравнительный анализ распределения фенотипов CYP2C9 у коренных жителей Волгограда и Республики Калмыкия убедительно демонстрирует необходимость обязательного проведения фенотипирования при назначении фармакотерапии СД2.

Для изучения влияния длительного приема ПСМ на емкость CYP2C9 мы проанализировали результаты, полученные у пациентов группы 3 (на фоне длительной терапии глибенкламидом). Средняя концентрация лозартана у пациентов группы 3 составила ($765,3 \pm 112,8$) нг/мл, что на 49,5 % больше, чем у пациентов группы 1 ($p < 0,05$) и на 51 % больше, чем у пациентов группы 2 ($p < 0,05$). Средняя концентрация метаболита EXP3174 у пациентов группы 3 составила ($266,3 \pm 146,4$) нг/мл, что на 54,6 % меньше, чем у па-

циентов группы 1 ($p < 0,05$) и на 50,8 % меньше, чем у пациентов группы 2 ($p < 0,05$) (табл. 2). Выявление у пациентов группы 3 достоверно большей концентрации лозартана и достоверно меньшей концентрации метаболита EXP3174, чем у больных, не получающих ПСМ, демонстрирует снижение активности изофермента CYP2C9 вследствие ингибирующего влияния глибенкламида (рис.), что очень важно учитывать при дозировании ЛС для предупреждения развития нежелательных лекарственных реакций.



А. Хроматограмма пациента К., не принимающего длительно ПСМ (группа 2).



Б. Хроматограмма пациента Т., длительно принимающего ПСМ (группа 3).

Рис. Влияние длительной терапии ПСМ на активность ферментной системы биотрансформации ЛС в печени CYP2C9

При оценке распределения фенотипов в группе пациентов, страдающих гипертонической болезнью и СД2 и находящихся на длительной терапии глибенкламидом (группа 3), было выявлено 34 человека (42 %) с «быстрым» фенотипом CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2, что на 49,9 % меньше, чем в группе 1 ($p < 0,05$) и на 35,1 % меньше, чем группе 2 ($p < 0,05$). «Медленный» фенотип CYP2C9*1/*3 (27 человек, 33,3 %) в группе 3 встречался в 2,6 раза чаще, чем в группе 1 ($p < 0,05$) и в 1,4 раза чаще, чем в группе 2 ($p < 0,05$). «Медленный» фенотип CYP2C9*2/*3 (15 человек, 18,5 %) в группе 3 встречался в 6,8 раза чаще, чем в группе 1 ($p < 0,05$) и в 2,2 раза чаще, чем в группе 2 ($p < 0,05$). «Медленный» фенотип CYP2C9*3/*3 (5 человек, 6,2 %) в группе 3 встречался в 6,8 раза чаще, чем в группе 1 ($p < 0,05$) и в 1,6 раза чаще, чем в группе 2 ($p < 0,05$) (табл. 2). Наблюдаемые отличия в распределении фенотипов подтверждают вывод об ингибирующем влиянии глибенкламида у пациентов, страдающих ГБ и СД2, на активность изофермента CYP2C9, что сопровождается снижением емкости изофермента CYP2C9 и серьезно изменяет кинетику ЛС. При этом непосредственное распределение генотипов в исследуемой популяции может остаться неизменным, так как методика фенотипирования основана на определении концентрации метаболитов, зависящей от непосредственной активности ферментной системы, что может дать ложный результат, позволяя отнести пациента с «быстрым» генотипом в группу пациентов с «медленным» фенотипом, что и повлияло на изменение соотношений. Поэтому в случае необходимости точного определения генотипа CYP2C9 следует использовать другие методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проводимого исследования не получено объективных данных, подтверждающих сцепление в генетическом детерминировании развития СД2 и емкости изофермента CYP2C9. Показано, что длительное течение СД2 приводит к снижению емкости изофермента CYP2C9. Убедительно доказано, что длительный прием пероральных сахароснижающих средств ПСМ снижает емкость изофермента CYP2C9

и влечет за собой изменение кинетики ЛС, изменение режима дозирования. В целях повышения эффективности фармакотерапии СД2, предотвращения развития нежелательных лекарственных реакций и снижения затрат на лечение пациентов, страдающих СД2, следует рекомендовать обязательное проведение фармакокинетического типирования активности изофермента CYP2C9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. // *Consilium medicum*. — Т. 11, № 12. — С. 5—8.
2. Бутранова О. И. Оптимизация фармакоэкономических показателей лечения сахарного диабета типа 2 с помощью ТЭС-терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2009. — 31 с.
3. Кулес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Издательство «Реафарм». — 2004. — 144 с.
4. Кулес 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. — 304 с.
5. Babaoglu M. O., Yasar U., Sandberg M., et al. // *Eur J Clin Pharmacol*. — 2004. — Vol. 60 (5). — P. 337—342.
6. Iwakawa S., Miyashita K., Hashimoto Y., Kuroda T. // *Biol. Pharm. Bull.* — 2006. — № 29 (9). — P. 1983—1985.
7. Lin J. H., Lu A. Y. // *Pharmacological reviews*. — 1997. — Vol. 49. — № 4. — P. 403—449.
8. Lundblad M. S. Interindividual reaction in drug metabolism with focus on polymorphic cythochrome 450 2C9Stockholm. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. — Repro Print AB, 2005.
9. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., et al. // *Clin Pharmacol Ther.* — 2002. — Jan., Vol. 71(1). — P. 89—98.

Контактная информация:

Рогова Наталья Вячеславовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, восстановительной терапии и курортологии ФУВ ВолГМУ, (8442) 43-30-60, 43-60-36, nvrogova@volgmed.ru