

*На правах рукописи*

**ЛЕДЯЕВ  
Яков Михайлович**

**ЗНАЧЕНИЕ  
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ  
ИЗОФЕРМЕНТА CYP2C9 В ОПТИМИЗАЦИИ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2**

**14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Волгоград – 2011**

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ»

**Научный руководитель:** академик РАМН,  
доктор медицинских наук,  
профессор  
**Петров Владимир Иванович**

**Научный консультант:** доктор медицинских наук,  
профессор  
**Рогова Наталья Вячеславовна**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук,  
профессор,  
**Сычев Дмитрий Алексеевич**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
**Бакумов Павел Анатольевич**

**Ведущая организация:** Ростовский государственный  
медицинский университет.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Бабаева А. Р.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Сахарный диабет типа 2 является одним из наиболее социально значимых заболеваний, часто приводящий к развитию тяжелых инвалидизирующих осложнений, полной потере трудоспособности и преждевременной смертности. При этом, непосредственно от сахарного диабета умирает не более 1–4% пациентов, а основной причиной смерти при сахарном диабете типа 2 являются сердечно-сосудистые осложнения, обусловленные развитием микро- и макроангиопатий. В целом, примерно у 60% пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 развивается хотя бы одно осложнение (Дедов И. И., Шестакова М. В., 2009).

Это объясняет трудность использования монотерапии в лечении сахарного диабета типа 2 и вынуждает одновременно назначать большое количество лекарственных препаратов, что затрудняет учет результатов межлекарственного взаимодействия и сопровождается неточностями в выборе доз и режимов дозирования лекарственных средств, повышая риск развития нежелательных побочных реакций (Кукес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., 2008; Scheen A. J., 2005). Однако, даже при использовании комбинированной терапии, примерно у половины пациентов не удается достигнуть компенсации сахарного диабета типа 2 (Дедов И. И., Шестакова М. В., 2009).

Пероральные сахароснижающие средства – производные сульфонилмочевины занимают первое место по назначаемости и продажам как в целом по России, так и Волгоградской области в частности (Шведова А. М., 2007; Бутранова О. И., 2009). Однако, на фоне применения данных лекарственных средств достаточно высокий уровень развития гипогликемических реакций, в особенности у лиц пожилого возраста (Дедов И. И., Шестакова М. В., 2009). Таким образом, становится достаточно актуальной проблема поиска путей оптимизации как гипогликемической терапии сахарного диабета типа 2, так и терапии сопутствующих заболеваний.

Изофермент 2С9 цитохрома Р450 ответственен за биотрансформацию около сотни различных лекарственных средств, среди которых непрямые антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства, некоторые гиполипидемические средства, а также пероральные сахароснижающие средства производные сульфонилмочевины, (Kirchheiner J., Brockmoller J., 2005). Фармакотерапия больных СД2 обычно представлена одновременным назначением большого числа лекарственных средств (учитывая терапию осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний). Среди этих препаратов пациенты принимают как субстраты, так и индукторы и ингибиторы активности СYP2С9, что существенно влияет на результирующую емкость фермента биотрансформации. Отсутствие четкого контроля результатов межлекарственного взаимодействия на систему изоферментов цитохрома Р450 является одной из причин развития нежелательных побочных реакций. По данным фармакоэпидемиологических исследований, из всех нежелательных побочных реакций развивающихся, при применении лекарственных средств в целом, значима доля таких субстратов изофермента СYP2С9 как варфарин (8,2%) и гипогликемических средств (10,7%) (Classen D. C., Jaser L., Budnitz D.S., et al., 2010). Определение уровня активности изофермента СYP2С9 поможет оптимизировать как гипогликемическую терапию СД2 производными сульфонилмочевины, так и фармакотерапию сопутствующих заболеваний.

Активность изофермента CYP2C9 может определяться при помощи фармакокинетического и фармакогенетического типирования. Использование генотипирования пациентов позволяет установить аллели генов, кодирующих изофермент CYP2C9 у конкретного пациента, а последующее фенотипирование показывает скорость биотрансформации, которую обеспечивает изофермент с известным генотипом (Кукес В. Г., 2009; Lundbland M. S., 2005). При этом, фенотипирование является прямым методом определения активности изоферментов цитохрома P450, позволяющим оценить влияние не только генотипа, но ещё и сопутствующих заболеваний и лекарственной терапии на скорость биотрансформации лекарственных средств (Кукес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., 2008; Ionescu C., Caira M. R., 2005).

Оптимизация фармакотерапии через широкое внедрение в клиническую практику методов оценки активности изофермента CYP2C9 у пациентов с сахарным диабетом типа 2 для коррекции дозирования лекарственных средств – один из путей оптимизации терапии данной нозологии и снижения риска развития нежелательных побочных реакций на применение лекарственных средств.

Все вышесказанное послужило основой к выполнению настоящей работы.

#### **Цель исследования**

Определить роль и значимость фармакокинетических исследований изофермента 2C9 цитохрома P450 для оптимизации фармакотерапии сахарного диабета типа 2 пероральными сахароснижающими препаратами.

#### **Основные задачи исследования**

1. Изучить распределение фенотипов изофермента CYP2C9 среди коренных жителей г. Волгограда, страдающих сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью.
2. Изучить влияние длительной терапии производными сульфонилмочевины на емкость изофермента CYP2C9 у коренных жителей г. Волгограда, страдающих сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью.
3. Изучить распределение фенотипов изофермента CYP2C9 среди коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью.
4. Выявить этнические особенности в распределении фенотипов изофермента CYP2C9 среди коренных жителей г. Волгограда и коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью.
5. Оценить по результатам фенотипирования изофермента CYP2C9 вероятность сцепления в генетическом детерминировании развития сахарного диабета типа 2 и емкости изофермента CYP2C9.

#### **Научная новизна:**

1. Впервые было изучено распределение фенотипов изофермента CYP2C9 среди коренных жителей г. Волгограда и Республики Калмыкия, страдающих сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью.
2. Впервые изучено влияние длительной терапии производными сульфонилмочевины на емкость изоферментов CYP2C9 у пациентов страдающих са-

харным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью.

3. Впервые оценены этнические особенности распределения фенотипов изофермента CYP2C9 среди коренных жителей г. Волгограда и Республики Калмыкия, страдающих сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью.

4. Впервые предложено использовать результаты фенотипирования изофермента CYP2C9 в коррекции фармакотерапии пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2.

#### **Научно-практическая ценность исследования и внедрение результатов в практику**

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы врача-эндокринолога г. Волгограда методики фармакокинетического типирования активности CYP2C9 с целью оптимизации фармакотерапии СД2. Результаты диссертационного исследования имеют существенную научную ценность, так как выявляют причины высокой частоты встречаемости в г. Волгограде нежелательных лекарственных реакций при применении производных сульфонилмочевины у больных сахарным диабетом типа 2.

Результаты работы включены в лекционные курсы на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов ФУВ.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Фармакокинетическое типирование изофермента CYP2C9 среди больных, страдающих сахарным диабетом типа 2 – новый путь оптимизации фармакотерапии данной группы пациентов.
2. Длительная фармакотерапия производными сульфонилмочевины сопровождается значительным снижением емкости изофермента CYP2C9 у больных сахарным диабетом типа 2, что требует проведения терапевтического мониторинга и коррекции фармакотерапии.
3. По результатам фармакокинетического типирования не выявлено сцепления в генетическом детерминировании развития сахарного диабета типа 2 и емкости изофермента CYP2C9 в печени.

#### **Апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них пять статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Фрагменты работы были представлены в виде докладов и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, г. Москва, 2008, IV международной научной конференции молодых ученых-медиков, г. Курск, 2010, на VI съезде «Российского общества медицинских генетиков», г. Ростов-на-Дону, 2010, II Конгрессе Международного общества клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ, г. Москва, 2010, ежегодных научных конференциях ВолГМУ (2008–2010 гг.), заседаниях Волгоградского общества фармакологов и клинических фармакологов в 2008–2010 годах.

## Структура и объем работы

Материалы диссертации изложены на 153 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 188 источников: 45 отечественных и 143 – зарубежных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 48 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в клинике кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета (ректор и зав. кафедрой академик РАМН, д. м. н., профессор В. И. Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим Комитетом (Заседание РНЭК от 7 декабря 2007 протокол № 67-2007). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

### Дизайн исследования

Дизайн проведенного исследования: открытое простое одномоментное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах.

В исследование были включены две выборки пациентов: коренные жители г. Волгограда (301 человек) и коренные жители Республики Калмыкия (181 человек) страдающие СД 2 или без него и ГБ.

Характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Характеристика групп, включенных в исследование

Группа	Коренные жители г. Волгограда				Коренные жители Республики Калмыкия			
	ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=112 (1)	СД2+ГБ, принимающие репаглинид без патологии печени и почек, n=108 (2)	СД2+ГБ, длительный прием глибенкламида, без патологии печени и почек, n=81 (3)	p	ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=92 (4)	СД2+ГБ, без патологии печени и почек, n=89 (5)	p	
Количество пациентов	М	49	43	35	-	40	39	-
	Ж	63	65	46	-	52	50	-
Возраст, лет	58,5±7,2	55,7±8,4	59,2±10,2	p>0,05	56,3±6,7	54,1±9,1	p>0,05	
Вес, кг	71,8±7,8	72,5±7,2	75,6±8,1	p>0,05	68,8±6,5	70,3±4,3	p>0,05	

Окончание таблицы

АД, мм рт. ст.	САД	149,5±5,3	151,4±5,1	152,8±6,2	p>0,05	148,9±4,4	150,1±3,5	p>0,05
	ДАД	92,2±4,3	92,1±3,9	91,3±3,4	p>0,05	88,7±5,4	90,1±5,5	p>0,05
Гликемия натощак, ммоль/л		4,4±0,7	7,2±0,53	7,35±0,78	p<0,05	4,1±0,59	7,05±0,63	p<0,05
НbA1c, %		4,86±0,81	6,74±0,51	6,85±0,43	p<0,05	4,9±1,13	6,87±0,48	p<0,05
Общий билирубин, мкмоль/л		9,7±2,5	11,5±2,3	12,1±2,8	p>0,05	10,6±1,7	11,8±1,9	p>0,05
АлАТ, ед/л		24,2±7,8	22,1±5,6	23,6±6,8	p>0,05	23,5±7,4	22,5±4,8	p>0,05
АсАТ, ед/л		22,7±5,9	23,4±6,4	24,9±5,2	p>0,05	23,0±7,2	21,7±4,7	p>0,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л		225,6±21,3	228,1±22,5	224,3±19,8	p>0,05	219,8±18,1	226,7±17,5	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л	М	92,6±6,3	95,1±6,5	98,3±7,4	p>0,05	93,3±7,2	97,7±7,0	p>0,05
	Ж	76,1±11,5	74,8±8,9	79,3±10,4	p>0,05	73,3±10,2	77,5±11,3	p>0,05
СКФ, мл/мин	М	78,1±12,7	83,3±7,4	84,3±17,3	p>0,05	76,0±14,4	82,9±19,1	p>0,05
	Ж	80,8±11,1	77,3±9,2	79,4±8,5	p>0,05	79,5±10,4	76,1±7,7	p>0,05
МАУ, мг/л		25,8±9,6	26,5±8,9	28,6±10,6	p>0,05	24,4±9,1	27,3±11,3	p>0,05
Калий, ммоль/л		4,67±0,19	4,65±0,21	4,63±0,15	p>0,05	4,68±0,28	4,62±0,16	p>0,05

Среди коренных жителей г. Волгограда все пациенты, страдающие ГБ, были стратифицированы на 2 группы по наличию или отсутствию у них сахарного диабета типа 2:

1. Контрольная группа (группа 1) пациентов без СД2, страдающие ГБ I стадии со степенью АГ 1 риск 1 без патологии печени, почек и желудочно-кишечного тракта;

2. Группа пациентов, страдающих СД2 среднетяжелого течения в состоянии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена с сопутствующей ГБ III стадии, степень АГ 1, риск 3 (высокий), без патологии печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

Затем, группа пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ, была стратифицирована по назначенной гипогликемической терапии:

1. Группа пациентов (группа 2), страдающих СД2 среднетяжелого течения в состоянии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена с сопутствующей ГБ III стадии, степень АГ 1, риск 3 (высокий), без патологии печени, почек и желудочно-кишечного тракта, длительно находящиеся на сахароснижающей терапии меглитинидами (репаглинид, 6 мг/сут, не метаболизируется цитохромом СYP2C9).

2. Группа пациентов (группа 3), страдающих СД2 среднетяжелого течения в состоянии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена с сопут-

ствующей ГБ III стадии, степень АГ 1, риск 3 (высокий), без патологии печени, почек и желудочно-кишечного тракта, длительно находящиеся на терапии ПССС производными сульфонилмочевины (глибенкламид, 7 мг/сут, метаболизируется и ингибирует цитохром CYP2C9).

Коренные жители Республики Калмыкия страдающие ГБ были стратифицированы на две группы по наличию или отсутствию у них СД2:

1. Контрольная группа (группа 4) пациентов без СД2, страдающих ГБ I стадии со степенью АГ 1 риск 1 без патологии печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

2. Группа пациентов (группа 5), страдающих СД2 среднетяжелого течения в состоянии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена с сопутствующей ГБ III стадии, степень АГ 1, риск 3 (высокий), без патологии печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

Всем пациентам исследуемых групп после включения в исследование отменяли препараты, оказывающие влияние на функциональное состояние изофермента CYP2C9 на срок соответствующий 5 периодам полувыведения препарата (на этот период пациенты госпитализировались в стационар с постоянным мониторингом функционального состояния). У пациентов группы 3, находящихся на длительной терапии глибенкламидом отмена этого препарата не производилась. После этого отмывочного периода всем больным определялись следующие лабораторные показатели: гликемия натощак, уровень гликозилированного гемоглобина, печеночные пробы, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, калий плазмы крови, уровень микроальбуминурии.

В дальнейшем проводилось фенотипирование изофермента CYP2C9 с использованием лозартана в качестве маркерного субстрата, а также определение концентраций лозартана в суточной моче (по прошествии 24 часов с момента перорального приема 25 мг лозартана). Перед фенотипированием изофермента CYP2C9 все пациенты стандартизировались по водно-солевой нагрузке. Результаты фенотипирования изофермента CYP2C9, а также определения концентраций лозартана в суточной моче послужили материалом для построения базы данных и дальнейшего статистического анализа.

Для выявления характера воздействия СД2 с сопутствующей ГБ на активность изофермента CYP2C9, а также для выявления этнических особенностей распределения фенотипов был проведен сравнительный анализ результатов фармакокинетического типирования группы 1 и группы 2 коренных жителей г. Волгограда, а также группы 4 и группы 5 коренных жителей Республики Калмыкия.

Для выявления характера воздействия длительного приема пероральных сахароснижающих средств производных сульфонилмочевины на активность изофермента CYP2C9 был проведен сравнительный анализ результатов фармакокинетического типирования группы 3 коренных жителей г. Волгограда с группой 1 группой 2.

В диагностике сахарного диабета типа 2 и оценке степени компенсации углеводного обмена руководствовались рекомендациям ВОЗ 1999г. и национальными стандартами по лечению больных сахарным диабетом (И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2009).

В диагностике гипертонической болезни руководствовались «Национальными рекомендациями по профилактике, диагностике, лечению артери-

альной гипертензии» (Третий пересмотр Всероссийского научного общества кардиологов, 2008).

Оценка функционального состояния изофермента 2C9 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).

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). Соотношение Слоз/Сехр находившееся в интервале  $50,2 \pm 30,5$  считали соответствующим фенотипу CYP2C9\*3/\*3 («медленный» фенотип). Соотношение Слоз/Сехр находившееся в интервале  $3,7 \pm 1,1$  считали соответствующим фенотипу CYP2C9\*2/\*3 («медленный» фенотип). Соотношение Слоз/Сехр находившееся в интервале  $2,0 \pm 0,6$  считали соответствующим фенотипу CYP2C9\*1/\*3 («медленный» фенотип). Соотношение Слоз/Сехр составлявшее менее 1,4 считали соответствующим фенотипу CYP2C9\*1/\*1-CYP2C9\*1/\*2-CYP2C9\*2/\*2 («дикий», быстрый тип).

Состояние углеводного обмена оценивалось комплексно по нескольким критериям:

Гликемию натощак (Дедов И. И., Шестакова М. В., 2009) определяли у пациентов после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов. Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови из пальца с помощью портативного глюкометра «Акку-Чек Гоу» («Рош», Германия) и тест полосок «Акку-Чек Гоу» («Рош», Германия).

Уровень гликозилированного гемоглобина – HbA1c (норма 4,7–6,4%) определяли методом ионно-обменной хроматографии на микроколонках из диагностического набора «Гликогемотест» фирмы «Элта» (Россия).

Оценка функционального состояния печени осуществлялась с использованием определения в крови печеночноспецифических ферментов и маркеров функциональной активности печени, таких как общий билирубин, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза.

Уровень ЩФ оценивался по методу Bessey и Lowry при помощи диагностического набора Ольвекс Диагностикум.

Уровень билирубина оценивался по методу Ван-ден-Берга при помощи диагностического набора Vital Diagnostics SPb.

Уровень АлАТ и АсАТ оценивался при помощи метода Reitman и Frankel при помощи диагностического набора Био-ЛА-Тест.

Оценку функционального состояния почек при сахарном диабете осуществляли при помощи следующих анализов – общий анализ мочи, концентрация креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, калий крови.

Уровень креатинина крови оценивался по методу Яффе при помощи диагностического набора Vital Diagnostics SPb.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта:

СКФ (мл/мин) = [(140 – возраст (годы)) x масса тела (кг)] / 72 x креатинин сыворотки (мкмоль/л) x 0,85 (для женщин).

Суточное мониторирование АД осуществлялось в течение 24 часов в условиях свободного двигательного режима с интервалами между регистрациями 15 минут в период бодрствования и 30 минут в период сна. Использовалась портативная система «АВРМ-04» (Венгрия).

Стандартизация по водно-солевой нагрузке проводилась с помощью учета объема потребляемой жидкости: выпитые напитки (чай, минеральная и питьевая вода) и жидкая часть пищи (бульоны супов). При необходимости объем потребляемой жидкости дополнялся за счет питьевой воды до суммарного объема в 2 литра.

Для установления степени выраженности воспалительного процесса в почках всем больным проводился общий анализ мочи, используя стандартные лабораторные методики.

Статистический анализ производился с помощью программ «STATISTICA 6.0» и Microsoft Excel 7.0. Обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики (Реброва О.Ю., 2002). Нормальность распределения признаков внутри группы оценивалась путем построения гистограммы распределения и ее сравнения с нормальной гауссианой.

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие значения: М – среднее, s – среднее квадратическое отклонение, n – объем анализируемой группы, p – достигнутый уровень значимости. Для оценки внутригрупповой динамики использовали знаковый критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп использовали критерий t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Результаты фармакокинетического типирования изофермента Сур2С9 у коренных жителей г. Волгограда страдающих сахарным диабетом типа 2 или без него и гипертонической болезнью.

На данном этапе были исследованы 220 коренных жителей г. Волгограда: 92 мужчины и 128 женщин, составляющих две группы пациентов. Группа 1 включала пациентов, страдающих ГБ без СД2, группа 2 включала пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ, принимающих репаглинид.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным характеристикам. Однако, у пациентов в группе 2 уровень гликемии натощак был достоверно выше по сравнению с пациентами 1 группы на 63,6 % (p<0,05). У пациентов, включенных в первую группу, уровень гликированного гемоглобина был достоверно ниже по сравнению с пациентами второй группы на 27,8% (p<0,05) (табл. 1).

При анализе средних концентраций лозартана и его метаболита ЕХР3174 было выявлено отсутствие достоверных различий между концентрациями лозартана (515,7±108,5 нг/мл и 523,4±121,3 нг/мл, p>0,05) и его метаболита ЕХР3174 (538,3±115,7 нг/мл и 514,8±111,2 нг/мл, p>0,05) у пациентов – коренных жителей г. Волгограда, страдающих ГБ без СД2 и у больных СД2 с сопутствующей ГБ (табл. 2).

На следующем этапе работы мы проанализировали полученные результаты распределения фенотипов Сур2С9 среди коренных жителей г. Волгограда,

страдающих ГБ без СД2 (группа 1) и страдающих СД2 с сопутствующей ГБ (группа 2).

При оценке этого распределения в группе 1 были выявлены 94 человека (83,9%) с «быстрым» фенотипом Сур2С9\*1/\*1-Сур2С9\*1/\*2-Сур2С9\*2/\*2. Также, в группе 1 было выявлено 14 человек (12,5%) с «медленным» фенотипом Сур2С9\*1/\*3. Кроме этого, были выявлены 3 человека (2,7%) с «медленным» фенотипом Сур2С9\*2/\*3 и 1 человек (0,9%), с «медленным» фенотипом Сур2С9\*3/\*3 (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2  
Распределение фенотипов Сур2С9 у коренных жителей г. Волгограда

Группа	Средняя концентрация лозартана в моче за 24 часа, нг/мл	Средняя концентрация ЕХР3174 в моче за 24 часа, нг/мл	Фенотипы изофермента Сур2С9			
			*1/*1- *1/*2- *2/*2, %	*1/*3, %	*2/*3, %	*3/*3, %
ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=112 (1)	515,7±108,5	538,3±115,7	83,9	12,5	2,7	0,9
СД2+ГБ, принимающие репаглинид, без патологии печени и почек, n=108 (2)	523,4±121,3	514,8±111,2	64,8	23,2	8,3	3,7
p	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

При оценке распределения фенотипов в группе 2 было выявлено 70 человек (64,8%) с «быстрым» фенотипом Сур2С9\*1/\*1-Сур2С9\*1/\*2-Сур2С9\*2/\*2. Также, в группе 2 было выявлено 25 человек (23,2%) с «медленным» фенотипом Сур2С9\*1/\*3. Кроме этого были выявлены 9 человек (8,3%) с «медленным» фенотипом Сур2С9\*2/\*3 и 4 человека (3,7%) с «медленным» фенотипом Сур2С9\*3/\*3 (табл. 2, рис. 1).

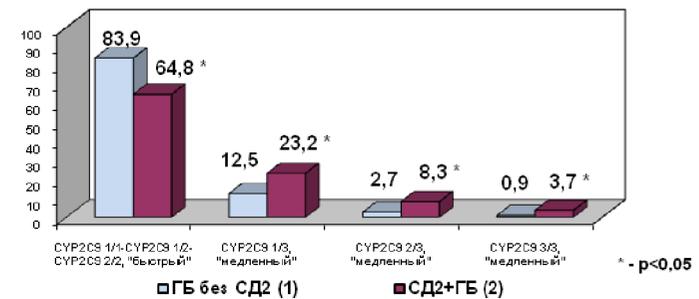


Рис. 1. Распределение фенотипов Сур2С9 у коренных жителей г. Волгограда (группа 1 и группа 2).

При сравнительном анализе встречаемости фенотипов изофермента Сур2С9 в группе пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ (группа 2), принимающих репаглинид, было выявлено снижение встречаемости «быстрого» фенотипа Сур2С9\*1/\*1-Сур2С9\*1/\*2-Сур2С9\*2/\*2 на

22,7% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой пациентов, страдающих ГБ без СД2 (группа 1).

С другой стороны, в группе 2 наблюдалось увеличение встречаемости «медленных» фенотипов CYP2C9\*1/\*3 на 85,6% (23,2% против 12,5%,  $p < 0,05$ ), CYP2C9\*2/\*3 в 3,07 раза (8,3% против 2,7%,  $p < 0,05$ ) и CYP2C9\*3/\*3 в 4,1 раза (3,7% против 0,9%,  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой 1 (табл. 2, рис. 1).

Таким образом, анализ результатов фармакокинетического типирования изофермента CYP2C9 у коренных жителей г. Волгограда показал отсутствие достоверных отличий в концентрациях лозартана и его метаболита у пациентов, страдающих ГБ без СД2, и пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ, что свидетельствует, казалось бы, об одинаковом уровне активности изофермента CYP2C9 у этих групп пациентов.

С другой стороны, анализ встречаемости различных фенотипов изофермента CYP2C9 показал снижение встречаемости «быстрого» фенотипа CYP2C9\*1/\*1-CYP2C9\*1/\*2-CYP2C9\*2/\*2 на 22,7% и увеличение встречаемости «медленных» CYP2C9\*1/\*3 на 85,6%, CYP2C9\*2/\*3 в 3,07 раза и CYP2C9\*3/\*3 в 4,1 раза у пациентов, СД2 с сопутствующей ГБ, по сравнению с пациентами страдающими ГБ без СД2. Это свидетельствует об увеличении количества пациентов со сниженной активностью изофермента CYP2C9 среди больных, страдающих сахарным диабетом типа 2 и может говорить об ингибирующем влиянии сахарного диабета типа 2 на активность этого изофермента.

#### Результаты фармакокинетического типирования изофермента CYP2C9 у коренных жителей Республики Калмыкия страдающих сахарным диабетом типа 2 или без него и гипертонической болезнью.

Всего в исследование был включен 181 житель Республики Калмыкия (79 мужчин и 102 женщины). Из них были выделены две группы пациентов: группа 4 включала пациентов, страдающих ГБ без СД2, группа 5 включала пациентов, СД2 с сопутствующей ГБ. У пациентов обеих групп отсутствовала сопутствующая патология печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным характеристикам. Однако, у пациентов в группе 4 уровень гликемии натощак был достоверно ниже по сравнению с пациентами группы 5 на 80,7% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Так же у пациентов группы 5 уровень гликированного гемоглобина был выше на 40,2% по сравнению с пациентами группы 4 ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

При анализе средних концентраций лозартана и его метаболита EXP3174 было выявлено отсутствие достоверных различий между концентрациями лозартана ( $465,5 \pm 118,3$  нг/мл и  $405,1 \pm 154,7$  нг/мл,  $p > 0,05$ ) и его метаболита EXP3174 ( $395,8 \pm 201,2$  нг/мл и  $313,2 \pm 228,4$  нг/мл,  $p > 0,05$ ) у пациентов – коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих ГБ без СД2, и у пациентов, СД2 с сопутствующей ГБ (табл. 3).

На следующем этапе работы мы проанализировали полученные результаты с точки зрения распределения фенотипов CYP2C9 среди коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих ГБ без СД2 (группа 4) и страдающих СД2 с сопутствующей ГБ (группа 5).

При оценке этого распределения в группе 4 были выявлены 77 (83,7%) человек с «быстрым» фенотипом CYP2C9\*1/\*1-CYP2C9\*1/\*2-CYP2C9\*2/\*2.

Также, в группе 4 было выявлено 15 человек (16,3%) с «медленным» фенотипом CYP2C9\*1/\*3 (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3

Средние концентрации лозартана и его метаболита EXP3174 в моче и распределение фенотипов изофермента CYP2C9 у коренных жителей Республики Калмыкия (группа 4 и группа 5)

Группа	Средняя концентрация лозартана в моче за 24 часа, нг/мл	Средняя концентрация EXP3174 в моче за 24 часа, нг/мл	Фенотипы изофермента CYP2C9			
			*1/*1- *1/*2- *2/*2, %	*1/*3, %	*2/*3, %	*3/*3, %
ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=92 (4)	$456,5 \pm 118,3$	$395,8 \pm 201,2$	83,7	16,3	-	-
СД2+ГБ, без патологии печени и почек, n=89 (5)	$405,1 \pm 154,7$	$313,2 \pm 228,4$	68,6	21,3	-	10,1
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	-	-

Пациентов, которых можно было бы по соотношению Слосз/Сехр отнести к «медленным» фенотипам CYP2C9\*2/\*3 и CYP2C9\*3/\*3 в группе 4 обнаружено не было (табл. 3, рис. 2).

При оценке распределения фенотипов в группе пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей гипертонической болезнью (группа 5) был выявлен 61 человек (68,6%) с «медленным» фенотипом CYP2C9\*1/\*1-CYP2C9\*1/\*2-CYP2C9\*2/\*2. Также, в группе 5 было выявлено 19 человек (21,3%) с «медленным» фенотипом CYP2C9\*1/\*3 и 9 человек (10,1%) с «медленным» фенотипом CYP2C9\*3/\*3. Пациентов, которых можно было бы по соотношению Слосз/Сехр отнести к «медленному» фенотипу CYP2C9\*2/\*3 в группе 5 обнаружено не было (табл. 3, рис. 2).

При анализе встречаемости «быстрого» фенотипа CYP2C9\*1/\*1-CYP2C9\*1/\*2-CYP2C9\*2/\*2 выявлено, что среди больных СД2 с сопутствующей ГБ таких пациентов на 18% меньше чем в группе больных ГБ без СД2 (рис. 2).

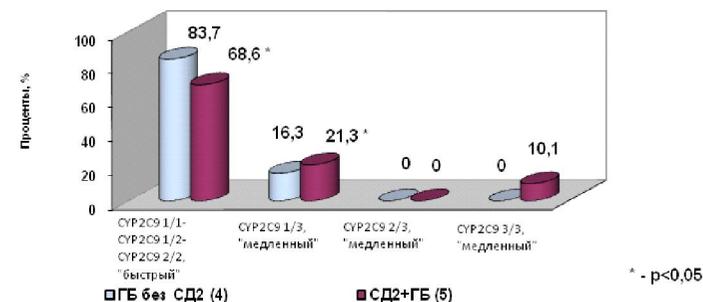


Рис. 2. Распределение фенотипов CYP2C9 у коренных жителей Республики Калмыкия (группа 4 и группа 5).

При анализе встречаемости «медленного» фенотипа CYP2C9\*1/\*3 среди коренных жителей Республики Калмыкия установлено, что в противоположность «быстрому» фенотипу, этот фенотип на 30,6% чаще встречался у больных СД2 с сопутствующей ГБ, чем у пациентов с ГБ без СД2.

Пациентов с другим «медленным» фенотипом CYP2C9\*2/\*3 среди коренного населения Республики Калмыкия встречено не было.

Третий «медленный» фенотип CYP2C9\*3/\*3 встречался только среди больных СД2 с сопутствующей ГБ (10,1%), тогда как среди пациентов с ГБ без СД2 его обнаружено не было (табл. 3, рис. 2).

Таким образом, анализ результатов фармакокинетического типирования изофермента CYP2C9 у коренных жителей Республики Калмыкия показал отсутствие достоверных отличий в концентрациях лозартана и его метаболита у пациентов, страдающих ГБ без СД2, и пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ, что свидетельствует, казалось бы, об одинаковом уровне активности изофермента CYP2C9 у этих групп пациентов.

С другой стороны, анализ встречаемости различных фенотипов изофермента CYP2C9 показал снижение встречаемости «быстрого» фенотипа CYP2C9\*1/\*1-CYP2C9\*1/\*2-CYP2C9\*2/\*2 на 18% и увеличение встречаемости «медленного» фенотипа CYP2C9\*1/\*3 на 30,6% у пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ, по сравнению с пациентами, страдающими ГБ без СД2, а также обнаружение «медленного» фенотипа CYP2C9\*3/\*3 (10,1%) у пациентов с СД2 с сопутствующей ГБ свидетельствует об увеличении количества больных со сниженной активностью изофермента CYP2C9 среди пациентов страдающих сахарным диабетом типа 2.

Кроме того, отсутствие «медленного» фенотипа CYP2C9\*2/\*3 явилось единственным общим для группы 4 и группы 5 признаком и, возможно, характерным для коренных жителей Республики Калмыкия.

Для решения вопроса о возможном сцеплении в генетическом детерминировании развития гипертонической болезни и сниженной активности изофермента 2C9 цитохрома P450 мы сравнили средние концентрации лозартана и его метаболита EXP3174 в суточной моче здоровых европейцев (группа 6), представленные в работе Yasar U. с соавторами (2002) с полученными нами данными у коренных жителей г. Волгограда и коренных жителей Республики Калмыкия страдающих ГБ без СД2.

Различия между группой 1 нашего исследования (коренные жители г. Волгограда, ГБ без СД2) и здоровыми европейцами (табл. 4) оказались недостоверными. Различия между группой 4 нашего исследования (коренные жители Республики Калмыкия, ГБ без СД2) и здоровыми европейцами (табл. 4) также оказались недостоверными.

Подобные результаты позволяют предположить отсутствие сцепления в генетическом детерминировании гипертонической болезни и емкости изофермента CYP2C9 как у представителей коренных жителей г. Волгограда, так и у представителей коренных жителей Республики Калмыкия.

Однако чтобы окончательно обосновать выдвинутое нами предположение необходимо сравнить полученные в нашей работе данные с использованием фармакокинетического типирования с результатами фармакогенетического типирования этих групп пациентов.

Таблица 4

Средняя концентрация лозартана и его метаболита EXP3174 у коренных жителей г. Волгограда (группа 1) и Республики Калмыкия (группа 4) и европейцев (Yasar U., et al., 2002)

Группа	Средняя концентрация лозартана в моче за 24 часа, нг/мл	Средняя концентрация EXP3174 в моче за 24 часа, нг/мл
ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=112 (1)	515,7±108,5	538,3±115,7
ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=92 (4)	456,5±118,3	395,8±201,2
Европейцы, здоровые, n=22 (Yasar U., et al., 2002) (6)	469,4±145,6	397,2±280,7
p (1) и (6)	p>0,05	p>0,05
p (4) и (6)	p>0,05	p>0,05

Так как используемая в нашей работе методика позволяет оценивать только распределение фенотипов, для обоснованных выводов о соотношении наших результатов фенотипирования с реальным распределением генотипов у этих пациентов мы проанализировали данные, полученные другими авторами. В работе Babaoglu M. O. с соавторами (2004) была использована та же методика фенотипирования, что и в нашем исследовании. Однако, кроме фенотипирования, было проведено ещё и генотипирование этих пациентов. Авторы доказали, что с использованием данной методики результаты фенотипирования достоверно соответствуют распределению генотипов. Таким образом, это позволяет сравнивать полученные нами данные по распределению фенотипов с литературными данными генотипирования различных популяций (Babaoglu M. O., Yasar U., Sandberg M., et al., 2004) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение фенотипов CYP2C9 у коренных жителей г. Волгограда (группа 1), коренных жителей Республики Калмыкия (группа 4) и генотипов здоровых европейцев (Babaoglu M. O., et al., 2004)

Группа	CYP2C9 *1/*1, CYP2C9 *1/*2, CYP2C9 *2/*2, %	CYP2C9 *1/*3, %	CYP2C9 *2/*3, %	CYP2C9 *3/*3, %
ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=112 (фенотипирование) (1)	83,9	12,5	2,7	0,9
ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=92 (фенотипирование) (4)	83,7	16,3	-	-
Европейцы, здоровые, n=85 (фенотипирование и генотипирование) (Babaoglu M.O., et al., 2004) (7)	83,5	14,1	1,2	1,2
p (1) и (7)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p (4) и (7)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

При сравнении данных о генотипировании популяции здоровых европейцев (Babaoglu M. O., et al., 2004, группа 7) с полученными нами результатами

фенотипирования коренных жителей г. Волгограда (группа 1) и Республики Калмыкия (группа 4) страдающих ГБ без СД2 мы выявили, что встречаемость «быстрых» генотипов СУР2С9\*1/\*1-СУР2С9\*1/\*2-СУР2С9\*2/\*2 и «медленного» генотипа СУР2С9\*1/\*3 среди здоровых европейцев такая же, как и встречаемость «быстрого» фенотипа СУР2С9\*1/\*1-СУР2С9\*1/\*2-СУР2С9\*2/\*2 и «медленного» фенотипа СУР2С9\*1/\*3 среди коренных жителей г. Волгограда и Республики Калмыкия страдающих ГБ без СД2 (табл. 5).

Полученные совпадения, во-первых, позволяют исключить сцепления в генетическом детерминировании развития гипертонической болезни и емкости изофермента СУР2С9 как среди коренных жителей г. Волгограда, так и среди коренных жителей Республики Калмыкия, а во-вторых, рассматривать полученные распределения фенотипов СУР2С9\*1/\*1-СУР2С9\*1/\*2-СУР2С9\*2/\*2 и СУР2С9\*1/\*3 у коренных жителей г. Волгоград и Республики Калмыкия, страдающих ГБ без СД2 как распределение у здоровых пациентов.

Для решения вопроса о возможном сцеплении в генетическом детерминировании развития сахарного диабета типа 2 и сниженной активности изофермента 2С9 цитохрома Р450, мы сравнили средние концентрации лозартана и его метаболита EXP3174 в суточной моче здоровых европейцев (группа 6), представленные в работе Yasar U. с соавторами (2002) с полученными нами данными у коренных жителей г. Волгограда и коренных жителей Республики Калмыкия страдающих СД2 с сопутствующей ГБ (группы 2 и 5).

В результате было установлено отсутствие достоверных различий между концентрациями лозартана и его метаболита EXP3174 у коренных жителей г. Волгограда, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ и здоровых европейцев (табл. 6).

Таблица 6

Средняя концентрация лозартана и его метаболита EXP317 у коренных жителей г. Волгограда (группа 2) и Республики Калмыкия (группа 5) и европейцев (группа 6, Yasar U., et al., 2002)

Группа	Средняя концентрация лозартана в моче за 24 часа, нг/мл	Средняя концентрация EXP3174 в моче за 24 часа, нг/мл
СД2+ГБ, принимающие репаглинид, без патологии печени и почек, n=108 (2)	523,4±121,3	514,8±111,2
СД2+ГБ, без патологии печени и почек, n=89 (5)	405,1±154,7	313,2±228,4
Европейцы, здоровые, n=22 (6)	469,4±145,6	397,2±280,7
p (2) и (6)	p>0,05	p>0,05
p (5) и (6)	p>0,05	p>0,05

Также отсутствовали достоверные различия между концентрациями лозартана и его метаболита EXP3174 у коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ и здоровых европейцев (табл. 6).

Подобные результаты позволяют сделать предположение об отсутствии сцепления в генетическом детерминировании развития сахарного диабета типа 2 и емкости изофермента СУР2С9 как у коренных жителей г. Волгограда, так и у коренных жителей Республики Калмыкия.

Чтобы окончательно обосновать выдвинутое нами предположение необходимо сравнить полученные в нашей работе данные о распределении фенотипов у коренных жителей г. Волгограда и коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих ГБ без СД2 (группы 1 и 4) и страдающих СД2 с сопутствующей ГБ (группы 2 и 5).

Анализ встречаемости различных фенотипов изофермента СУР2С9 показал снижение встречаемости «быстрого» фенотипа СУР2С9\*1/\*1-СУР2С9\*1/\*2-СУР2С9\*2/\*2 на 22,7% и увеличение встречаемости «медленных» СУР2С9\*1/\*3 на 85,6%, СУР2С9\*2/\*3 в 3,07 раза и СУР2С9\*3/\*3 в 4,1 раза у коренных жителей г. Волгограда, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ, по сравнению с пациентами, страдающими ГБ без СД2 (табл. 7).

Анализ встречаемости различных фенотипов изофермента СУР2С9 показал снижение встречаемости «быстрого» фенотипа СУР2С9\*1/\*1-СУР2С9\*1/\*2-СУР2С9\*2/\*2 на 18% и увеличение встречаемости «медленного» фенотипа СУР2С9\*1/\*3 на 30,6% у коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ, по сравнению с пациентами страдающими ГБ без СД2, а также обнаружение «медленного» фенотипа СУР2С9\*3/\*3 (10,1%) у пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ (табл. 7).

Это свидетельствует об увеличении количества пациентов со сниженной активностью изофермента СУР2С9 как среди коренных жителей г. Волгограда, так и среди коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих сахарным диабетом типа 2.

Таблица 7

Распределение фенотипов СУР2С9 у коренных жителей г. Волгограда (группа 1 и группа 2), коренных жителей Республики Калмыкия (группа 4 и группа 5)

Группа	СУР2С9 *1/*1, СУР2С9 *1/*2, СУР2С9 *2/*2, %	СУР2С9 *1/*3, %	СУР2С9 *2/*3, %	СУР2С9 *3/*3, %
ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=112 (фенотипирование) (1)	83,9	12,5	2,7	0,9
СД2+ГБ, принимающие репаглинид, без патологии печени и почек, n=108 (фенотипирование) (2)	64,8	23,2	8,3	3,7
ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=92 (фенотипирование) (4)	83,7	16,3	-	-
СД2+ГБ, без патологии печени и почек, n=89 (фенотипирование) (5)	68,6	21,3	-	10,1
p (1) и (2)	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
p (4) и (5)	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
p (1) и (4)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
p (2) и (5)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Полученные результаты позволяют утверждать об отсутствии сцепления сахарного диабета типа 2 и сниженной активности изофермента 2С9 цитохрома Р450. Снижение встречаемости «быстрого» фенотипа изофермента СУР2С9, сопровождающееся увеличением доли пациентов с «медленными» феноти-

памя у коренных жителей г. Волгограда и Республики Калмыкия, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ можно связать с тем, что при длительном течении сахарного диабета типа 2 происходит значимое снижение емкости изофермента СУР2С9, которое привело к тому, что пациенты с «быстрым» генотипом тестируются как обладатели «медленного» фенотипа.

В целом, выявленные высокие частоты встречаемости «медленных» фенотипов СУР2С9\*1/\*3, СУР2С9\*2/\*3 и СУР2С9\*3/\*3 как среди коренного населения г. Волгограда, так и среди коренных жителей Республики Калмыкия обуславливают риск развития нежелательных побочных реакций на применение лекарственных средств и неэффективность терапии (Пальцев М. А., Кулес В. Г., Хабриев Р. У., 2005).

### Изучение влияния длительной терапии производными сульфонилмочевины на активность изофермента СУР2С9 у коренных жителей г. Волгограда, страдающих сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью.

Для изучения влияния длительного приема пероральных сахароснижающих средств – производных сульфонилмочевины на активность изофермента СУР2С9 мы проанализировали результаты, полученные у пациентов – коренных жителей г. Волгограда, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ, находящихся на длительной терапии глибенкламидом (группа 3) в сравнении с коренными жителями г. Волгограда, страдающими ГБ без СД2 (группа 1) и страдающими СД2 с сопутствующей ГБ, находящимися на терапии репаглинидом (группа 2).

Всего были проанализированы данные о 301 коренном жителе г. Волгограда: 127 мужчинах и 174 женщинах. Все пациенты были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1). Однако, у пациентов в группе 3 уровень гликемии натощак был достоверно выше по сравнению с пациентами группы 1 на 67% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Кроме того, у пациентов, включенных в первую группу уровень гликированного гемоглобина был достоверно ниже по сравнению с пациентами третьей группы на 28,9% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

При анализе средних концентраций лозартана в суточной моче была выявлена достоверно большая концентрация лозартана у пациентов группы 3, длительно получающих препарат глибенкламид по сравнению с пациентами группы 1 на 54,6% ( $797,4 \pm 138,5$  нг/мл и  $515,7 \pm 108,5$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) и пациентами группы 2 на 52,3% ( $797,4 \pm 138,5$  нг/мл и  $523,4 \pm 121,3$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) (табл. 8, рис. 3).

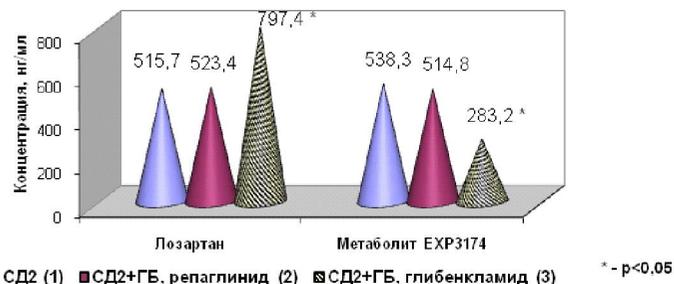


Рис. 3. Средняя концентрация лозартана и его метаболита EXP3174 у коренных жителей г. Волгограда (группа 1, группа 2 и группа 3).

При анализе средних концентраций метаболита EXP3174 в суточной моче наблюдалась достоверно меньшая концентрация метаболита EXP3174 у пациентов группы 3, длительно получающих препарат глибенкламид по сравнению с пациентами группы 1 на 47,3% ( $283,2 \pm 119,6$  нг/мл и  $538,3 \pm 115,7$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) и пациентами группы 2 на 44,9% ( $283,2 \pm 119,6$  нг/мл и  $514,8 \pm 111,2$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 8, рис. 3).

На следующем этапе работы мы проанализировали полученные результаты распределения фенотипов СУР2С9 среди коренных жителей г. Волгограда СД2 с сопутствующей ГБ, находящихся на длительной терапии глибенкламидом и сравнили с результатами распределения фенотипов СУР2С9 в группе 1 и группе 2 коренных жителей г. Волгограда (табл. 8).

При оценке распределения фенотипов в группе 3 было выявлено 34 человека (42%) с «быстрым» фенотипом СУР2С9\*1/\*1-СУР2С9\*1/\*2-СУР2С9\*2/\*2. Также, в группе 3 было выявлено 27 человек (33,3%) с «медленным» фенотипом СУР2С9\*1/\*3. Кроме этого были выявлены 15 человек (18,5%) с «медленным» фенотипом СУР2С9\*2/\*3 и 5 человек (6,2%) с «медленным» фенотипом СУР2С9\*3/\*3 (табл. 8, рис. 4).

Таблица 8

Распределение фенотипов СУР2С9 у коренных жителей г. Волгограда (группа 1, группа 2 и группа 3)

Группа	Средняя концентрация лозартана в моче за 24 часа, нг/мл	Средняя концентрация EXP3174 в моче за 24 часа, нг/мл	Фенотипы изофермента СУР2С9			
			*1/*1- *1/*2- *2/*2, %	*1/*3, %	*2/*3, %	*3/*3, %
ГБ без СД2, без патологии печени и почек, n=112 (1)	515,7±108,5	538,3±115,7	83,9	12,5	2,7	0,9
СД2+ГБ, принимающие репаглинид, без патологии печени и почек, n=108 (2)	523,4±121,3	514,8±111,2	64,8	23,2	8,3	3,7
СД2+ГБ типа, длительный прием глибенкламида, без патологии печени и почек, n=81 (3)	797,4±138,5	283,2±119,6	42	33,3	18,5	6,2
p (1) и (3)	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
p (2) и (3)	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

При оценке распределения фенотипов (табл. 8) в группе пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ, находящихся на длительной терапии глибенкламидом (группа 3) было выявлено уменьшение носителей «быстрого» фенотипа СУР2С9\*1/\*1-СУР2С9\*1/\*2-СУР2С9\*2/\*2 на 49,9%, чем в группе 1 (42% и 83,9%,  $p < 0,05$ ) и на 35,1%, чем группе 2 (42% и 64,8%,  $p < 0,05$ ) (рис. 4).

«Медленный» фенотип СУР2С9\*1/\*3 в группе 3 встречался в 2,6 раза чаще, чем в группе 1 (33,3% и 12,5%,  $p < 0,05$ ) и в 1,4 раза чаще, чем в группе 2 (33,3% и 23,2%,  $p < 0,05$ ) (рис. 4).

«Медленный» фенотип CYP2C9\*2/\*3 в группе 3 встречался в 6,8 раза чаще, чем в группе 1 (18,5% и 2,7%,  $p<0,05$ ) и в 2,2 раза чаще, чем в группе 2 (18,5% и 8,3%,  $p<0,05$ ) (рис. 4).

«Медленный» фенотип CYP2C9\*3/\*3 в группе 3 встречался в 6,9 раза чаще, чем в группе 1 (6,2% и 0,9%,  $p<0,05$ ) и в 1,6 раза чаще, чем в группе 2 (6,2% и 3,7%,  $p<0,05$ ) (рис. 4).

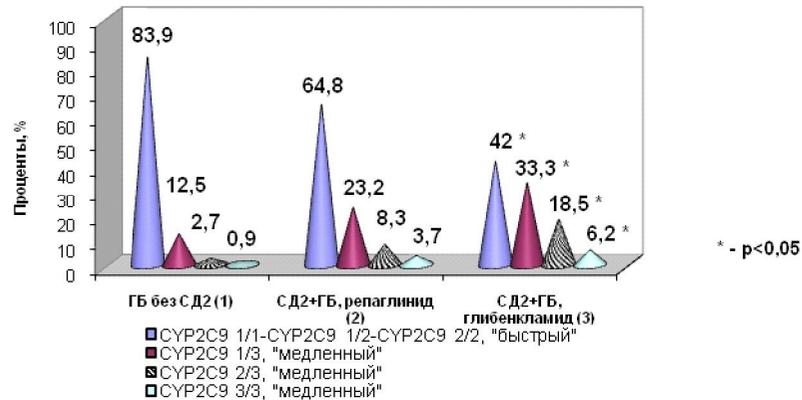


Рис. 4. Распределение фенотипов CYP2C9 у коренных жителей г. Волгограда (группа 1, группа 2 и группа 3).

Таким образом, анализ результатов фармакокинетического типирования изофермента CYP2C9 показал увеличение концентрации лозартана у коренных жителей г. Волгограда, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ и находящихся на длительной терапии глибенкламидом по сравнению с группами пациентов, страдающих ГБ без СД2, на 54,6% и пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ и находящихся на терапии репаглинидом, на 52,3%. Также было выявлено уменьшение концентрации метаболита EXP3174 у коренных жителей г. Волгограда, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ и находящихся на длительной терапии глибенкламидом, по сравнению с группами пациентов, страдающих ГБ без СД2, на 47,3% и пациентов, страдающих СД2 с сопутствующей ГБ и находящихся на терапии репаглинидом, на 44,9% (группы 1 и 2 соответственно). Это свидетельствует о снижении активности изофермента CYP2C9 у пациентов страдающих СД2, находящихся на длительной терапии глибенкламидом по сравнению с остальными группами.

Анализ встречаемости различных фенотипов изофермента CYP2C9 показал снижение встречаемости в группе 3 «быстрого» фенотипа CYP2C9\*1/\*1-CYP2C9\*1/\*2-CYP2C9\*2/\*2 на 49,9% по сравнению с группой 1 и на 35,1% по сравнению с группой 2. Также было отмечено увеличение встречаемости «медленных» фенотипов CYP2C9\*1/\*3 (в 2,6 раза), CYP2C9\*2/\*3 (в 6,8 раза) CYP2C9\*3/\*3 (в 6,9 раза) у пациентов в группе 3, находящихся на длительной терапии глибенкламидом, по сравнению с пациентами группы 1 и увеличение встречаемости «медленных» фенотипов CYP2C9\*1/\*3 (в 1,4 раза), CYP2C9\*2/\*3

(в 2,2 раза), CYP2C9\*3/\*3 (в 1,6 раза) у пациентов в группе 3, находящихся на длительной терапии глибенкламидом, по сравнению с пациентами в группе 2, принимающими репаглинид. Это свидетельствует об увеличении количества больных со сниженной активностью изофермента CYP2C9 среди пациентов, страдающих СД2 и находящихся на длительной терапии глибенкламидом, по сравнению с другими группами.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенное фенотипирование изофермента CYP2C9 среди коренных жителей г. Волгограда, страдающих сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью ( $n=108$ ) выявило следующее распределение фенотипов: 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.

2. Среди коренных жителей г. Волгограда, страдающих сахарным диабетом типа 2 наблюдается высокая встречаемость 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 коренными жителями г. Волгограда, страдающими только гипертонической болезнью, что свидетельствует о снижении активности изофермента CYP2C9 в исследуемой популяции и требует коррекции доз назначаемых пероральных сахароснижающих средств.

3. У коренных жителей г. Волгограда, страдающих сахарным диабетом типа 2, находящихся на длительной терапии производными сульфонилмочевины значимо снижается емкость изофермента CYP2C9, что выражается в высокой встречаемости медленных фенотипов CYP2C9\*1/\*3 (33,3%), CYP2C9\*2/\*3 (18,5%) и CYP2C9\*3/\*3 (6,2%) и требует коррекции фармакотерапии.

4. Проведенное фенотипирование изофермента CYP2C9 среди коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью ( $n=89$ ) выявило следующее распределение фенотипов: 61 человек (68,6%) человек с фенотипом CYP2C9\*1/\*1-CYP2C9\*1/\*2-CYP2C9\*2/\*2, 19 человек (21,3%) с «медленным» фенотипом CYP2C9\*1/\*3 и 9 человек (10,1) с «медленным» фенотипом CYP2C9\*3/\*3.

5. Среди коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих сахарным диабетом типа 2 выявлена высокая встречаемость медленных фенотипов CYP2C9\*1/\*3 (на 30,6%,  $p<0,05$ ) и CYP2C9\*3/\*3 (10,1%,  $p<0,05$ ) по сравнению с коренными жителями Республики Калмыкия, страдающими только гипертонической болезнью, что свидетельствует о снижении активности изофермента CYP2C9 в исследуемой популяции и требует коррекции доз назначаемых пероральных сахароснижающих средств.

6. Отсутствие медленного фенотипа CYP2C9\*2/\*3 среди коренных жителей Республики Калмыкия является этнической особенностью этой группы.

7. Отсутствует сцепление в генетическом детерминировании развития сахарного диабета типа 2 с сопутствующей гипертонической болезнью и емкостью изофермента CYP2C9, что подтверждается отсутствием достоверных отличий у этих пациентов и здоровых европейцев в концентрациях лозартана ( $523,4\pm 121,3$  нг/мл и  $469,4\pm 145,6$  нг/мл,  $p>0,05$  для коренных жителей

г. Волгограда и  $405,1 \pm 154,7$  нг/мл и  $469,4 \pm 145,6$  нг/мл,  $p > 0,05$  для коренных жителей Республики Калмыкия) и его метаболита EXP3147 ( $514,8 \pm 111,2$  нг/мл и  $397,2 \pm 280,7$  нг/мл,  $p > 0,05$  для коренных жителей г. Волгограда и  $313,2 \pm 228,4$  нг/мл и  $397,2 \pm 280,7$  нг/мл,  $p > 0,05$  для коренных жителей Республики Калмыкия).

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать широкое внедрение в клиническую практику методики количественного определения концентраций лозартана и его метаболита для оценки емкости изофермента CYP2C9 при индивидуальном дозировании лекарственных средств.

2. Рекомендовать проведение фенотипирования изофермента CYP2C9 для прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций на применение лекарственных средств в ходе фармакотерапии сахарного диабета типа 2.

3. Рекомендовать проведение мониторинга активности изофермента CYP2C9 при длительном назначении производных сульфонилмочевины больным сахарным диабетом типа 2.

4. Рекомендовать использовать результаты фенотипирования активности CYP2C9 среди коренных жителей г. Волгограда и Республики Калмыкия при разработке региональных формуляров и протоколов ведения больных.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Значение фармакокинетического типирования активности изофермента CYP2C9 для оптимизации фармакотерапии сахарного диабета типа 2 у коренных жителей Республики Калмыкия. Петров В. И., Рогова Н. В., Ледяев Я. М., Озеров А. А., Тягинова О. М. // Вестник ВолгМУ. – 2010. – № 1 (33). – С. 81–85.

2. Изучение влияния длительной терапии производными сульфонилмочевины на емкость ферментной системы биотрансформации лекарственных средств в печени (изофермент CYP2C9) у больных сахарным диабетом типа 2 в г. Волгограде. Петров В. И., Рогова Н. В., Ледяев Я. М., Сердюкова Д. М. // Вестник ВолгМУ. – 2010. – № 2 (34). – С. 14–18.

3. Изучение частоты встречаемости различных фенотипов изофермента CYP2C9 среди коренных жителей г. Волгограда и Республики Калмыкия, страдающих сахарным диабетом типа 2. Ледяев Я. М., Рогова Н. В., Озеров А. А., Сердюкова Д. М. // Материалы II Всероссийского научно-практического семинара для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии». Вестник ВолгМУ. – 2010. – № 3 (35). С. 75–77.

4. Изучение активности системы биотрансформации лекарственных средств у коренных жителей Республики Калмыкия. Петров В. И., Рогова Н. В., Ледяев Я. М., Озеров А. А., Тягинова О. М., Сердюкова Д. М. // Материалы VI съезда российского общества медицинских генетиков в Ростове-на-Дону. Приложение к журналу «Медицинская генетика». – 2010. – № 5. – С. 115–116.

5. Фармакокинетическое типирование активности CYP2C9 у больных сахарным диабетом типа 2 – один из путей снижения риска нежелательных лекарственных реакций. Петров В. И., Рогова Н. В., Ледяев Я. М., Озеров А. А.,

Сердюкова Д. М. // Материалы II Конгресса Международного общества клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ. Приложение к журналу «Клиническая фармакология и терапия». – 2010. – № 5. – С. 78–79.

6. Оптимизация фармакотерапии сахарного диабета типа 2 с использованием хроматографического определения активности изофермента 2C9 цитохрома P450. Ледяев Я. М. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 66-ой открытой научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Волгоград, 23–25 апреля 2008 года. – Волгоград, 2008. – С. 68–67.

7. Изменение активности системы цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2C9) гепатоцитов при сахарном диабете типа 2/ Рогова Н. В., Кузнецов К. А., Ледяев Я. М. // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, Москва, 14 октября 2008 г. – Москва, 2008. – С. 19.

8. Определение активности изофермента CYP2C9 – новый путь оптимизации фармакотерапии больных с сахарным диабетом типа 2. Петров В. И., Рогова Н. В., Ледяев Я. М., Озеров А. А., Тягинова О. М. // Материалы IV Международной научной конференции молодых ученых-медиков г. Курск, Курский государственный медицинский университет, 25–26 февраля 2010 г. – Том. 2. – С. 432–435.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АлАТ – аланинаминотрансфераза  
АсАТ – аспартатаминотрансфераза  
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
МАУ – микроальбуминурия  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
ПССС – пероральные сахароснижающие средства  
САД – систолическое артериальное давление  
СД2 – сахарный диабет типа 2  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
Слоз – концентрация лозартана в моче  
Сехр – концентрация метаболита EXP3174 в моче  
CYP2C9 – изофермент 2C9 цитохрома P450  
Слоз/Смет – отношение концентрации лозартана к концентрации метаболита EXP3174

**ЛЕДЯЕВ**  
**Яков Михайлович**

**ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ  
ИЗОФЕРМЕНТА СУР2С9 В ОПТИМИЗАЦИИ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2**

**14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 12.01.2011 г.  
Формат 60x84/16. Печать офсетная.  
Усл.-печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1.

Издательство ВолГМУ  
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.