

Фармакогенетическое тестирование в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа препаратами сульфонилмочевины

Г. И. Городецкая, В. Г. Кулес, С. А. Белков, Р. Е. Казаков, С. Ю. Сереброва,
О. В. Муслимова, Т. А. Родина, А. А. Александров

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 22.06.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: Проведен анализ данных научной литературы по применению фармакогенетических исследований в оптимизации лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами сульфонилмочевины (ПСМ). Представлена характеристика современных гипогликемических ПСМ, используемых в терапии сахарного диабета 2 типа, включая описание механизма их действия, а также данные о частоте развития гипогликемий при этом заболевании. Проанализированы основные фармакокинетические показатели ПСМ (биодоступность, связь с белком, метаболиты, элиминация и др.), нежелательные реакции, вызванные данными препаратами. На основе систематизированных данных об участии изоферментов цитохрома P450 в метаболизме ПСМ, выявлении роли полиморфизма гена, кодирующего данный фермент, продемонстрирована целесообразность проведения фармакогенетического тестирования при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа ПСМ в комплексе с использованием методики фенотипирования (лозартанового теста).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; гипогликемия; препараты сульфонилмочевины; полиморфизмы генов; лозартановый тест.

Библиографическое описание: Городецкая ГИ, Кулес ВГ, Белков СА, Казаков РЕ, Сереброва СЮ, Муслимова ОВ, Родина ТА, Александров АА. Фармакогенетическое тестирование в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа препаратами сульфонилмочевины. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 233–241.

По данным федерального регистра больных сахарным диабетом (СД), в Российской Федерации к началу 2017 года на диспансерном учете состояло 4,35 млн человек с указанным диагнозом (3 % населения), из них: 92 % (4 млн) — СД 2 типа, 6 % (255 тысяч) — СД 1 типа и 2 % (75 тысяч) — другие типы СД. Данная статистика учитывает только выявленные и зарегистрированные случаи. СД включает группу метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. В оценке состояния углеводного обмена актуальным является определение гликемии натощак и после еды. Суточную динамику гликемии можно исследовать с помощью системы непрерывного мониторингирования глюкозы в межклеточной жидкости (CGMS). В 2011 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала возможность использования показателя гликированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики сахарного диабета. HbA1c отражает гликемию, имевшую место на протяжении периода жизни эритроцитов (120 сут). Хроническая гипергликемия приводит к присоединению сахаров к белкам, в частности к гемоглобину. Превышение показателем HbA1c определенного порогового уровня (6,5 %) свидетельствует о наличии хронической гипергликемии. На целевых уровнях HbA1c основывается выбор лекарственных препаратов для лечения СД. Целевой уровень HbA1c

определяется возрастом пациента, ожидаемой продолжительностью его жизни и наличием осложнений — риском тяжелых гипогликемий и/или развития сердечно-сосудистых осложнений. Гипогликемия для пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию, определяется при уровне глюкозы плазмы <3,9 ммоль/л [1].

Секреция инсулина, как базальная, так и постпрандиальная, осуществляется в двух сочетающихся пульсирующих режимах с периодичностью 6–10 мин (высокочастотные колебания) и 90 мин (ультрадианные колебания). Базальная секреция происходит постоянно небольшими порциями, величина которых определяется в частности колебаниями уровня эндогенной глюкозы. Постпрандиальная секреция инсулина стимулируется глюкозой, поступающей в кровь после приема пищи, и происходит в две фазы. В первую фазу (раннюю, быструю или острую) гормон высвобождается из гранул, находящихся вблизи клеточной мембраны. Эта фаза представляет собой раннюю реакцию на прием пищи. Концентрация инсулина в плазме быстро нарастает, достигает пика в течение нескольких минут и так же быстро снижается (общая длительность составляет до 10 мин). Вторую фазу секреции обеспечивают гранулы, находящиеся в глубине цитоплазмы. Они достигают клеточной мембраны, где и выделяют инсулин. Это происходит как с уже имеющимися гранулами, так и с новыми, образующимися в процессе синтеза инсулина. Вторая фаза более длительная, секреция инсулина нарастает постепенно и продолжается до нормализации уровня глюкозы [2].

Принято считать, что при СД 2 типа абсолютный дефект секреции инсулина появляется лишь на поздних стадиях заболевания, а большую часть периода болезни имеется сохраненная и даже (на ранних стадиях) усиленная функция β -клеток поджелудочной железы, которая постепенно снижается [3]. При этом устойчивость к гиперинсулинемии и скорость развития источника секреторного аппарата поджелудочной железы генетически детерминированы [4].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в 2008 году в США, с СД 2 типа ассоциировано не менее 17 генетических локусов [5].

Персонализация диагностики может быть связана с выбором фармакотерапии. Например, ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор (TCF-4), который участвует в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки. Изучая роль полиморфизма *TCF7L2* в механизме снижения секреции инсулина, Pearson E. R. и др. доказали, что пациенты, генетически предрасположенные к развитию СД 2 типа (согласно полиморфным маркерам rs12255372 и rs7903146), в меньшей степени реагируют на препараты сульфонилмочевины (ПСМ) из-за снижения функции β -клеток [6].

Длительное отсутствие абсолютного дефекта секреции инсулина при СД 2 типа позволяет долгое время воздерживаться от проведения заместительной терапии, используя пероральные сахароснижающие препараты и/или инкретиноактивные средства. На протяжении практически всего заболевания применяется, как правило, метформин для борьбы с инсулинорезистентностью и гиперпродукцией глюкозы печенью.

В связи с прогрессивным снижением секреции инсулина к терапии добавляются лекарственные средства (ЛС) из группы ПСМ, стимулирующие продукцию гормона.

Цель работы — анализ данных научной литературы по применению фармакогенетических исследований в оптимизации лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами сульфонилмочевины и обоснование использования методики фенотипирования (лозартанового теста) в терапии данного заболевания.

Существует три поколения ПСМ. В настоящее время ПСМ первого поколения в России не применяются. Наиболее часто (более чем в 70 % случаев) больные получают гликлазид, глибенкламид или глимепирид [7], при этом ПСМ в половине случаев используются как монопрепараты для монотерапии, а в половине — комбинируются с другими ЛС, в том числе в виде комбинированных препаратов с метформином [8].

Действие ПСМ опосредуется через рецепторы сульфонилмочевины (SUR), которые представляют собой регуляторную субъединицу АТФ-зависимого K^+ -канала. Различают два типа этих рецепторов: SUR₁, локализующиеся на поверхности мембран β -клеток поджелудочной железы, которые участвуют в регуляции секреции инсулина и стимулируются всеми ПСМ, и SUR₂, располагающиеся в миокарде (SUR_{2a}) и стенках артериальных сосудов (SUR_{2b}). Порообразующей субъединицей K^+ АТФ-каналов является Kir6.x. Описано два гена, кодирующих субъединицу Kir6.1 и Kir6.2, и два гена, кодирующих SUR₁ и SUR₂. Различные комбинации Kir6.x и SUR представлены в различных тканях организма человека. Kir6.2 экспрессируются в β -клетках, миокарде и ске-

летной мускулатуре, а Kir6.1 формируют пору K^+ АТФ-канала в гладких мышцах. В результате связывания ПСМ с SUR закрываются АТФ-зависимые K^+ -каналы, нарушается калиевый ток, и происходит деполяризация клеточной мембраны. Параллельно открываются потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, что обеспечивает быстрое поступление в цитоплазму ионов кальция, накопление которых в β -клетках поджелудочной железы вызывает экзоцитоз гранул и высвобождение инсулина из клетки [9].

Глибенкламид и глимепирид, помимо сульфонилмочевинной группировки, содержат еще бензамидную группу, которая также связывается с SUR. Считается, что такая структура обуславливает наибольшее сродство этих ЛС к рецептору [10]. Глибенкламид обладает самым сильным сродством к SUR₁, определяющим постоянный длительный сахароснижающий эффект препарата. В отличие от него глимепирид, связывающийся с низкомолекулярным участком SUR₁, обладает в 2–3 раза меньшим сродством к SUR₁, но в 2,5–3 раза более высокой частотой ассоциации с рецептором и в 8–9 раз более высокой частотой диссоциации [11]. Гликлазид является селективным SUR₁-агонистом со свободным обратимым связыванием с рецептором [12]. Воздействуя на SUR₁, все ПСМ стимулируют естественную секрецию инсулина, но по-разному влияют на каждую из двух фаз секреции. В отличие от глибенкламида, который в значительной мере стимулирует вторую фазу, глимепирид усиливает обе фазы секреции инсулина (при нормо- и гипергликемии) [13], а гликлазид в основном влияет на первую фазу [14], хотя имеются данные о его способности восстанавливать раннюю фазу и нормализовать вторую [15].

В зависимости от фармакокинетических характеристик, ПСМ второго поколения можно разделить на две подгруппы (табл. 1):

- ЛС с обычной фармакокинетикой;
- ЛС с улучшенной фармакокинетикой.

Глибенкламид (глибурид в США) входит в «Оранжевую книгу». При переводе пациента с немикронизированной формы на микронизированную рекомендовано частое определение гликемии. ПСМ третьего поколения представлен глимепиридом.

Особенности рецепторного взаимодействия, прочность связи с SUR₁ и влияние преимущественно на первую, вторую или обе фазы секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы определяют способность ПСМ усиливать постпрандиальную и/или базальную секрецию инсулина. Так, если глибенкламид влияет и на постпрандиальную, и на базальную секрецию инсулина, создавая последним угрозу гипогликемии, то глимепирид стимулирует секрецию инсулина почти исключительно во время приемов пищи, что обеспечивает относительно низкий риск развития гипогликемий [16]. Сахароснижающее действие всех ПСМ, как и развитие нежелательных реакций, носит дозозависимый характер. При применении любого ПСМ существует больший или меньший риск возникновения гипогликемии, связанной с нарушением диеты и режима физических нагрузок (табл. 2).

Поскольку гипогликемия является наиболее опасным нежелательным эффектом сахароснижающей терапии, частота ее возникновения может служить показателем безопасности ПСМ. В сравнительном исследовании частоты тяжелых гипогликемий, требовавших для купирования внутривенного введе-

ния глюкозы или глюкагона, было показано, что у больных, получавших глимепирид, она была в 6,5 раз менее выражена, чем при использовании глибенкламида. Таким образом, глимепирид более безопасен, чем глибенкламид [17].

Еще безопаснее оказывается гликлазид: при одинаковом уровне гликемического контроля гипогликемии в группе пациентов, получавших глимепирид, возникали в 12,2 % случаев против 4,2 % на фоне гликлазида [18]. Гены *KCNJ11* и *ABCC8* (*SUR1*) кодируют Kir6.2 субъединицу и *SUR1*-субъединицу

K⁺АТФ-канала, соответственно. Была обнаружена связь полиморфизма E23K гена *KCNJ11* с риском развития вторичной декомпенсации при приеме ПСМ. Под вторичной декомпенсацией понималось увеличение уровня глюкозы плазмы >16,6 ммоль/л несмотря на проводимую терапию ПСМ и метформином при соблюдении диеты и отсутствии других причин, способных вызвать гипергликемию [19]. Исследователи изучали связь полиморфизма E23K гена *KCNJ11* с уровнем гликированного гемоглобина на фоне приема ПСМ (глимепирида или глибенклами-

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ [2]

Препараты (МНН и формы препарата)		$T_{\max}^1$, ч	Биодоступность, %	Связь с белком, %	Метаболиты	Элиминация, (ч/з почки/ЖКТ)	$T_{1/2}$, ч	Длительность действия, ч
Глибенкламид	обычная форма	от 1–2 до 4–6	≤70	95–99	неактивные	метаболиты: 50 % с мочой; 50 % через ЖКТ	от 6–10 до 16	≤24
	микронизированная форма	от <1 до 1,5	100				>3	24
Гликлазид	обычная форма	4	80–90	85–97	неактивные	60–70 % с мочой; 30–40 % через ЖКТ (для обеих форм)	12	24
	таблетки с модифицированным высвобождением (МВ)	6–12 ²	100				17	>24
Глипизид	обычная форма	3	90–100	98–99	неактивные	в неизмененном виде: 5–10 % с мочой; метаболиты: 80 % с мочой; 10 % через ЖКТ	3–4	24
	гастроинтестинальная терапевтическая система (ГИТС)	6–12					2–5	>24
Гликовидон		2–3	100	>95	неактивные	5 % с мочой; 95 % через ЖКТ	0,5–1,5	10–12
Глимепирид		2,5	100	99	активный и неактивный	60 % с мочой; 40 % через ЖКТ	от 5–8 до 9	>24

¹ Время достижения максимальной концентрации

² Указано время выхода на плато

Таблица 2

ПЕРЕЧЕНЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПРЕПАРАТАМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ [2]

Частые	Редкие
<i>Метаболические:</i> – гипогликемия – повышение массы тела <i>Желудочно-кишечные нарушения:</i> – потеря аппетита – отрыжка – изжога – тошнота и изредка рвота – ощущение тяжести в эпигастрии – метеоризм – абдоминальные боли – диарея или запор <i>Кожные реакции:</i> – кореподобная сыпь – пятнисто-папулезная сыпь – крапивница – дисульфирамоподобная реакция	<i>Кожные реакции</i> (могут сопровождаться зудом): – фотодерматоз – сыпь петехиальная или похожая на красный плоский лишай – полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла) – экзема – эритродермия <i>Гематологические нарушения:</i> – тромбоцитопения – лейкопения – агранулоцитоз – апластическая анемия – панцитопения – гемолитическая анемия – порфирия (как острая печеночная, так и поздняя кожная) <i>Гепатотоксические эффекты:</i> – транзиторное повышение активности печеночных ферментов – гепатит – внутрипеченочный холестаз (холестатическая желтуха) – печеночная недостаточность

да) у 98 пациентов. В ходе исследований была обнаружена ассоциация полиморфизма E23K с ответом на терапию ПСМ, уровнем гликированного гемоглобина и риском развития гипогликемии [20]. Было продемонстрировано влияние генетического полиморфизма SUR₁ на эффект гипогликемической терапии ПСМ. В частности, было показано, что пациенты «дикого типа» (генотип C/C SUR₁ 16 экзона) имели существенно более низкие уровни гликированного гемоглобина, чем пациенты с генотипом T/T [21].

ПСМ также обладают эффектами, не связанными с панкреатическими β-клетками, которые обуславливают повышение чувствительности к инсулину периферических тканей, в первую очередь жировой и мышечной, и улучшению усвоения глюкозы клетками [22]. Внепанкреатический механизм действия глибенкламида способствует утилизации дополнительного количества глюкозы и снижению уровня гликемии за счет нерегулируемой активности [23].

В отличие от гликлазида, являющегося SUR₁-селективным ПСМ, глибенкламид и глимепирид оба влияют на SUR_{2a} миокарда и SUR_{2b} артериальных сосудов, однако неравнозначно воздействуют на «ишемическое preconditionирование» миокарда [24]. Глимепирид, связываясь с низкомолекулярным участком SUR, оставляет открытыми АТФ-зависимые K⁺-каналы митохондриальных мембран кардиомиоцитов [25].

ЦИТОХРОМЫ P450 В БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Участие в метаболизме ПСМ изофермента цитохрома P450 2C9 подтверждено в ряде исследований [26]. Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени этим изоферментом (CYP3A4 стенки кишки играет вспомогательную роль) с образованием двух активных метаболитов: 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида, которые экскретируются почками и печенью примерно поровну [27]. Гликлазид метаболизируется до нескольких неактивных метаболитов, в основном метилгидроксигликированного и карбоксигликированного производных гликлазида, CYP2C9 участвует в образовании гидроксигликлазида [28]. Метаболизм гликлазида осуществляется изоферментом CYP2C19 с дополнительным участием CYP2C9 [29, 30].

Глимепирид в первой фазе биотрансформации метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9 с образованием гидроксильного метаболита, примерно в три раза менее активного исходного вещества, в дальнейшем под влиянием цитозольных ферментов частично преобразующегося в лишенное активности карбоксильное производное [31].

Ключевой для метаболизма ПСМ фермент CYP2C9 продуцируется в основном в клетках печени, начинает синтезироваться через 1 месяц после рождения; его активность не меняется с возрастом [32].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В БИОТРАНСФОРМАЦИИ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Активность цитохрома P450 2C9 зависит от ряда эндогенных и экзогенных факторов. Ген, кодирующий этот изофермент, обладает генетическим полиморфизмом. Генетически сниженная активность этого фермента ведет к повышению концентрации пре-

паратов ПСМ и развитию гипогликемии. Лучше всего изучены однонуклеотидные полиморфизмы, обуславливающие снижение ферментативной активности. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 наблюдается низкая активность цитохрома P450 2C9, что сказывается на скорости биотрансформации ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом, и приводит к повышению их концентрации в плазме крови.

В исследовании, проведенном в 2007 году с участием 7983 пациентов пожилого возраста с СД 2 типа, было доказано, что активность фермента CYP2C9 у носителей аллеля CYP2C9*3 ниже, чем у носителей «дикого типа» (CYP2C9*1/*1), что обуславливает более высокий уровень ПСМ в плазме. Был сделан вывод, что носителям аллеля CYP2C9*3 требуется меньшая доза ПСМ для поддержания уровня гликемии, чем пациентам «дикого типа» [33]. Аналогичные данные получены на пациентах с СД 2 типа, принимавших ПСМ. Оказалось, что снижение уровня HbA_{1c} было более выражено у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*3 по сравнению с генотипом CYP2C9*1/*1. Площадь под фармакокинетической кривой при приеме глибенкламида у носителей генотипа CYP2C9*1/*3 была в 2,5 раза больше, чем у носителей генотипа CYP2C9*1/*1. Клиренс глибенкламида у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 был ниже, чем у носителей «дикого типа» [34]. Аналогичные результаты исследований на 80 пациентах были получены Surendiran A. и др., которые показали, что эффективность терапии глибенкламидом была выше у больных СД 2 типа с генетически обусловленным дефицитом активности CYP2C9 [35]. По данным Holstein A. и др., существует связь полиморфизма гена CYP2C9 с развитием острой гипогликемии на фоне приема ПСМ. В исследовании проводилось сравнение уровня метаболизма в группе из 20 пациентов с эпизодом острой гипогликемии в анамнезе на фоне приема ПСМ с контрольной группой из 337 пациентов с СД 2 типа без развития гипогликемии во время лечения ПСМ. Было показано, что в группе пациентов с гипогликемией генотипы CYP2C9*3/*3, CYP2C9*2/*3, ассоциирующиеся со сниженным метаболизмом ПСМ, встречаются чаще (10 против 2 %) [36]. В работе Ragia G. и др. также было продемонстрировано наличие ассоциации гипогликемии с полиморфизмом гена CYP2C9. При учете поправок на возраст, индекс массы тела (ИМТ), среднесуточные дозы ПСМ, длительность СД 2 типа и функцию почек установлено, что у носителей генотипа CYP2C9*1/*3 риск гипогликемии в ответ на прием ПСМ увеличен (отношение шансов — 1,687; $p = 0,011$) [37].

В Новосибирской области было проведено одномоментное поперечное обследование 750 больных (194 мужчин и 556 женщин), получавших терапию ПСМ. Средний возраст обследованных составил 60,4±8,8 лет, длительность СД 2 типа — 7,4±6,1 лет, уровень HbA_{1c} 8,8±2,0 %. В зависимости от уровня HbA_{1c} пациенты были распределены на группы: достигших целевого уровня HbA_{1c} на фоне терапии ПСМ ($n = 286$) и не достигших при приеме максимальной дозы ПСМ ($n = 464$). Исследование не выявило ассоциации полиморфизма гена CYP2C9 с ответом на терапию ПСМ, что может быть связано с дизайном исследования [38].

В исследовании, проведенном на базе Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, в группе больных

СД 2 типа, получающих гликлазид, было показано достоверно более частое развитие гипогликемии у носителей аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3, чем у больных «дикого типа» ($p < 0,05$). В данном исследовании использовали определение HbA1c и данных CGMS [30].

Различия ферментативной активности могут наблюдаться в рамках одного и того же генотипа. Например, показана не зависящая от генетического полиморфизма существенная вариабельность транскрипции гена CYP2C19 [39]. По данным литературы активность изоферментов системы цитохрома P450 снижается у пациентов с СД 2 типа, ассоциирующимся с неалкогольной жировой болезнью печени [40]. У больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности отмечена исходно низкая активность CYP2C9 с повышением на фоне лечения [41]. Было описано снижение ферментативной активности у пациента с генотипом CYP2C9*1/*3 при тиреотоксикозе [42].

CYP2C9 является ферментом первой фазы биотрансформации многих ЛС, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), фенитоин, непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол). Носительство аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3, повышающее риск развития НПВП-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с полиостеоартрозом, является независимым фактором риска [43]. Подбор дозы варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) бывает затруднен у пациентов с CYP2C9*3.

Индукторы соответствующих изоферментов CYP450 (рифампицин, барбитураты) способствуют снижению концентрации соответствующих ПСМ в плазме и их гипогликемизирующей активности. Конкурируя за белки крови, сульфаниламиды длительного действия, производные салициловой кислоты, фибраты повышают концентрацию ПСМ в плазме [31].

Исследования, посвященные поиску ассоциаций генетического полиморфизма с гипогликемиями, были результативны в случаях, когда определялась концентрация ПСМ. В настоящее время активно используются методы оценки активности ферментативных систем, участвующих в фармакокинетических процессах ЛС, прежде всего фенотипирование ферментов системы цитохрома P450. При этом активность того или иного фермента биотрансформации в организме человека можно определять в биологических жидкостях по концентрации метаболита, образующегося из ЛС под действием данного фермента. Такие ЛС называются «маркерными» субстратами. Например, для оценки активности CYP2C9 используется лозартановый тест. Тест основан на том, что лозартан, хорошо изученный блокатор рецепторов ангиотензина II, метаболизируется преимущественно под влиянием CYP2C9 до активного метаболита E-3174. После приема лозартана его гипотензивное действие достигает максимума через 6 ч и постепенно (в течение 24 ч) уменьшается. При проведении лозартановой пробы используется однократный прием 50 мг вещества, при этом в целях безопасности пациента контролируют АД [41]. Выявление низкой активности CYP2C9 по результатам лозартанового теста ассоциируется с относительно небольшими эффективными дозами варфарина [44]. Определение активности CYP2C9 по концентрации лозартана и его метаболита E-3174 при проведении лозартаново-

го теста может прогнозировать поддерживающую дозу варфарина у больных после протезирования клапанов сердца, что способствует повышению эффективности и безопасности фармакотерапии у пациентов [45]. Фармакогенетическое тестирование по CYP2C9 может быть использовано в формировании групп в исследованиях биоэквивалентности ПСМ [46–49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способность ПСМ усиливать секрецию инсулина зависит от целого ряда факторов: комплаентности пациента, патогенетической обоснованности выбора препарата, особенности рецепторного взаимодействия, прочности связи с SUR₁, влияния преимущественно на первую, вторую или обе фазы секреции инсулина. Сахароснижающее действие всех ПСМ носит дозозависимый характер. Пациенты с СД 2 типа с генетически детерминированной низкой метаболической активностью изофермента CYP2C9 (носительство аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3) имеют повышенный риск развития сульфаниламочевина-ассоциированной гипогликемии. Исследования по выявлению связи полиморфизма гена CYP2C9 с эффективностью и безопасностью ПСМ были результативны в случаях, когда определялась концентрация ЛС или использовалась методика CGMS. В связи с тем, что активность CYP2C9 может зависеть как от генотипа, так и от патологических процессов в организме и от используемых ЛС, определение полиморфизма CYP2C9 можно дополнять фенотипированием (лозартановый тест). Персонализированный подход в условиях дефицита времени и экономии ресурсов предопределяет необходимость проведения фармакогенетического исследования у пациентов с СД 2 типа, так как данный анализ проводится один раз в течение жизни, позволяя выделить группу риска. У пациентов с генетически обусловленным дефицитом ферментативной активности требуется проводить особенно тщательный контроль уровня глюкозы в крови, с осторожностью выбирать дозу и схему применения препарата, а в случае необходимости — произвести замену ПСМ на ЛС из другой группы. Уровень активности метаболизирующего фермента CYP2C9 в этом случае целесообразно проверить посредством лозартанового теста. Указанное особенно важно для больных СД с сопутствующей кардиологической патологией, получающих, кроме ПСМ, другие ЛС, в метаболизме которых принимают участие изоферменты CYP2C9 и CYP2C19. В исследованиях связи полиморфизма гена CYP2C9 с достижением целей терапии и риска развития нежелательных реакций, вызванных ПСМ, рекомендуется использовать методику фенотипирования (лозартановый тест) в комплексе с фармакогенетическим тестированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2017; 20(1S): 1–112.
2. Кукес ВГ, Сычев ДА, Андреев ДА, Архипов ВВ, Батищева ГА, Бердникова НГ и др. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease: Banting lecture 1988. Diabetes 1988; 37(12): 1595–607.
4. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. J Clin Invest. 1993; 3792(5): 2092–8.

5. Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 3793(12): 4633–42.
6. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, Whitley A, Doney AS, McCarthy MI, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. *Diabetes* 2007; 3756(8): 2178–82.
7. Шведова АМ. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике. *Международный эндокринологический журнал* 2007; 4(10). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2875>.
8. Шестакова МВ. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». *Сахарный диабет* 2011; (4): 75–80.
9. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 3742(8): 903–19.
10. Недосугова ЛВ, Балаболкин МИ. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа. М.: МедЭкспертПресс; 2008.
11. Muller G, Hartz D, Punter J, Okonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994; 371191(2): 267–77.
12. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1087–92.
13. Attorrese G, Massi-Benedetti M. Quality and behaviour generic versus amaryl under stress conditions. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2007; 379(3): 287–96.
14. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorg KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care* 2002; 3725(8): 1271–6.
15. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase β -cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 1989; 3738(8): 767–72.
16. Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 3718(6): 367–76.
17. Holstein A, Plasmcke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 3717(6): 467–73.
18. Scherthner G, Grimaldi A, Di-Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004; 3734(8): 535–42.
19. Sesti G, Laratta E, Cardellini M, Andreozzi F, Del Guerra S, Irace C, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 3791(6): 2334–9.
20. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, Kovacs P. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009; 3741(5): 387–90.
21. Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjadic Rotkovic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch Med Res.* 2009; 40(5): 387–92.
22. Балаболкин МИ, Кремникова ВМ, Клебанова ЕМ. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2. *Consilium medicum* 2001; 373(11): 535–40.
23. De Fronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1984; 377(1): 72–80.
24. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evolution of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999; 20(6): 439–46.
25. Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H, Hamasaki A, Kuwamura N, Yamada Y, et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 66 (Suppl. 1): S75–8.
26. Indiana University. Department of Medicine. P450 Drug Interaction Table. Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>.
27. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of ¹⁴C-labelled HB 419. *Horm Metab Res.* 1969; 1 (Suppl. I): 51–4.
28. Peart GF, Boutagy J, Shenfield GM. The metabolism of glyburide in subjects of known debrisoquine phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 3745(3): 277–84.
29. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol.* 2009; 37153(7): 1579–86.
30. Abulula M, Baranov V, Vorokhobina N, Zagorodnikova K. CYP2C9 genotype and clinical effects of gliclazide. *Clinical Therapeutics* 2015; 378(37): e144–e145.
31. Кулес ВГ, Грачев СВ, Сычев ДА, Раменская ГВ. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
32. Woolf TF, ed. Handbook of drug metabolism. New York: Dekker; 1999.
33. Becker ML, Visser LE, Trienekens PH, Hofman A, van Schaik RH, Stricker BH. Cytochrome P450 2C9 *2 and *3 polymorphisms and the dose and effect of sulfonylurea in type II diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 3783(2): 288–92.
34. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 3772(2): 48–54.
35. Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphism on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 3767(8): 797–801.
36. Holstein A, Plasmcke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmoller J, et al. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulfonylurea hypoglycemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 103–6.
37. Ragia G, Petridis I, Tavridou A, Christakidis D, Manolopoulos VG. Presence of CYP2C9*3 allele increases risk for hypoglycemia in Type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Pharmacogenomics* 2009; 10(11): 1781–7.
38. Шабельникова ОЮ, Бондарь ИА, Филипенко МЛ, Соколова ЕА. Ассоциация полиморфизма гена CYP2C9 с ответом на терапию препаратами сульфонилмочевины в Новосибирской области [Интернет]. Available from: <http://rusendo.com/index.php/REC/VIIREC/paper/view/878>.
39. Tingle M, Burns K, Helsby N. Control of variable CYP2C19 expression within metaboliser categories. UCP 2012: Up Close and Personalized International Congress on Personalized Medicine 2012, February 25; Florence, Italy. Program and Abstracts. P. 105.
40. Ледяев ЯМ. Значение фармакокинетического типирования изофермента CYP2C9 и оптимизации фармакотерапии сахарного диабета 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2011.
41. Аникин ГС. Значение оценки активности изофермента цитохрома P450 2C9 по фармакокинетике лозартана и его метаболита E-3174 для оптимизации фармакотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
42. Lee JE, Ryu DH, Jeong HJ, Kim JH, Jun JE, Kim JS, et al. Extremely elevated international normalized ratio of warfarin in a patient with CYP2C9*1/*3 and thyrotoxicosis. *J Korean Med Sci* 2014; 3729(9): 1317–9.
43. Игнатов ЮД, Кулес ВГ, Мазуров ВИ. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
44. Sychev D, Antonov I, Ignatev I, Kasakov R. Advantages of pharmacogenetic approach (polymorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for Russian patients with contestant form atrial fibrillation. *J Basic and Clinical Pharmacology* 2009; 105: 73–74.
45. Смирнов ВВ, Асланбеков СМ, Сычев ДА, Мирзаев КБ, Казаков РЕ. Активность цитохрома P450 (CYP2C9), оцененная по лозартановому тесту, как прогностический фактор подбора терапевтической дозы варфарина у пациентов в отдаленные сроки

- после протезирования клапанов сердца. Российский кардиологический журнал 2015; 126(10): 70–4.
46. Сычев ДА. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению. М.; 2009. Available from: <https://goo.gl/1xCWuu>.
 47. Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Романов БК, Прокофьев АБ, Ягудина РИ; исполн.: Аляутдин РН, Журавлева МВ. М.; 2016. 365 с. № ГР 115111740009. Деп. в ЦИТИС 26.01.2017, № ИКРБС 217012640056-0.
 48. Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Колесникова ЕЮ, Аляутдин РН и др. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2): 33–9.
 49. Чучалин АГ, Хохлов АЛ, ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
Городецкая Галина Ивановна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии.
Кукес Владимир Григорьевич. Руководитель научного направления «Фармакология», академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Белков Сергей Александрович. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Казаков Руслан Евгеньевич. Начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.
Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.
Родина Татьяна Александровна. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. хим. наук.
Александров Алексей Александрович. Младший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Городецкая Галина Ивановна; ggorodetskaya@bk.ru

PHARMACOGENETIC TESTING IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES WITH SULFONYLUREA DRUGS

G. I. Gorodetskaya, V. G. Kukes, S. A. Belkov, R. E. Kazakov, S. Yu. Serebrova, O. V. Muslimova, T. A. Rodina, A. A. Aleksandrov

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article analyses scientific literature on the use of pharmacogenetic testing to optimize sulfonylurea treatment of patients with type 2 diabetes. It describes characteristics of modern sulfonylurea drugs used in the treatment of type 2 diabetes, including their mode of action, and the frequency of associated hypoglycaemia events. The authors analysed the main pharmacokinetic parameters of sulfonylureas (bioavailability, protein binding, metabolites, elimination, etc.), and adverse reactions associated with these drugs. Based on integrated data on Cytochrome P450 isoenzymes role in sulfonylureas metabolism, and determination of the role played by polymorphism of the gene encoding this fragment, the authors demonstrated the usefulness of pharmacogenetic testing combined with phenotypic (losartan) testing in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes; hypoglycaemia; sulfonylureas; gene polymorphisms; losartan test.

For citation: Gorodetskaya GI, Kukes VG, Belkov SA, Kazakov RE, Serebrova SYu, Muslimova OV, Rodina TA, Aleksandrov AA. Pharmacogenetic testing in the treatment of type 2 diabetes with sulfonylurea drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 233–241.

REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes mellitus 2017; 20(15): 1–112 (in Russian).
2. Kukes VG, Sychev DA, Andreev DA, Arkhipov VV, Batischeva GA, Berdnikova NG, et al. Clinical pharmacology. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease: Banting lecture 1988. Diabetes 1988; 37(12): 1595–607.
4. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. J Clin Invest. 1993; 3792(5): 2092–8.
5. Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 3793(12): 4633–42.
6. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, Whitley A, Doney AS, McCarthy MI, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. Diabetes 2007; 3756(8): 2178–82.
7. Shvedova AM. Pharmacoeconomic and pharmacoepidemiological evaluation of oral hypoglycemic therapy of diabetes mellitus of the 2nd type in the ambulatory practice. International journal of endocrinology 2007; 4(10). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2875> (in Russian).
8. Shestakova MV. Actual clinical practice of treatment of diabetes type 2 in the Russian Federation according to the prospective open

- observational program «DIA-CONTROL». *Diabetes mellitus* 2011; (4): 75–80 (in Russian).
9. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 3742(8): 903–19.
 10. Nedosugova LV, Balabolkin MI. Algorithm treatment diabetes type 2 diabetes. Moscow: MedExpertPress; 2008 (in Russian).
 11. Muller G, Hartz D, Punter J, Okonopoulou R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994; 371191(2): 267–77.
 12. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1087–92.
 13. Attorresi G, Massi-Benedetti M. Quality and behaviour generic versus amaryl under stress conditions. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2007; 379(3): 287–96.
 14. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorg KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care* 2002; 3725(8): 1271–6.
 15. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase β -cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 1989; 3738(8): 767–72.
 16. Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 3718(6): 367–76.
 17. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 3717(6): 467–73.
 18. Scherthner G, Grimaldi A, Di-Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004; 3734(8): 535–42.
 19. Sesti G, Laratta E, Cardellini M, Andreozzi F, Del Guerra S, Irace C, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 3791(6): 2334–9.
 20. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, Kovacs P. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009; 3741(5): 387–90.
 21. Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjadic Rotkovic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch Med Res.* 2009; 40(5): 387–92.
 22. Balabolkin MI, Kreminskaya VM, Klebanova EM. Modern tactics of treatment of diabetes mellitus type 2. *Consilium medicum* 2001; 373(11): 535–40 (in Russian).
 23. De Fronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1984; 377(1): 72–80.
 24. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evolution of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999; 20(6): 439–46.
 25. Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H, Hamasaki A, Kuwamura N, Yamada Y, et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 66 (Suppl. 1): S75–8.
 26. Indiana University. Department of Medicine. P450 Drug Interaction Table. Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>.
 27. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of 14C-labelled HB 419. *Horm Metab Res.* 1969; 1 (Suppl. I): 51–4.
 28. Peart GF, Boutagy J, Shenfield GM. The metabolism of glyburide in subjects of known debrisoquine phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 3745(3): 277–84.
 29. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol.* 2009; 37153(7): 1579–86.
 30. Abulula M, Baranov V, Vorokhobina N, Zagorodnikova K. CYP2C9 genotype and clinical effects of gliclazide. *Clinical Therapeutics* 2015; 378(37): e144–e145.
 31. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolism of drugs: scientific basis of personalized medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
 32. Woolf TF, ed. Handbook of drug metabolism. New York: Dekker; 1999.
 33. Becker ML, Visser LE, Trienekens PH, Hofman A, van Schaik RH, Stricker BH. Cytochrome P450 2C9 *2 and *3 polymorphisms and the dose and effect of sulfonylurea in type II diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 3783(2): 288–92.
 34. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 3772(2): 48–54.
 35. Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphism on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 3767(8): 797–801.
 36. Holstein A, Plaschke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmoller J, et al. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 103–6.
 37. Ragia G, Petridis I, Tavridou A, Christakidis D, Manolopoulos VG. Presence of CYP2C9*3 allele increases risk for hypoglycemia in Type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Pharmacogenomics* 2009; 10(11): 1781–7.
 38. Shabelnikova OYu, Bondar IA, Filipenko ML, Sokolova EA. The Association of CYP2C9 gene polymorphism with response to therapy with sulfonylureas in the Novosibirsk region [Internet]. Available from: <http://rusendo.com/index.php/REC/VIIREC/paper/view/878> (in Russian).
 39. Tingle M, Burns K, Helsby N. Control of variable CYP2C19 expression within metaboliser categories. UCP2012: Up Close and Personalized International Congress on Personalized Medicine 2012, February 25; Florence, Italy. Program and Abstracts. P. 105.
 40. Ledyayev YM. The value of pharmacokinetic analysis of isoenzyme CYP2C9 and optimization of pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2. *Cand. Med. Sci [thesis]. Volgograd; 2011 (in Russian).*
 41. Anikin GS. The value of estimating the activity of the isoenzyme of cytochrome P450 2C9 on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 to optimize pharmacotherapy. *Cand. Med. Sci [thesis]. Moscow; 2010 (in Russian).*
 42. Lee JE, Ryu DH, Jeong HJ, Kim JH, Jun JE, Kim JS, et al. Extremely elevated international normalized ratio of warfarin in a patient with CYP2C9*1/*3 and thyrotoxicosis. *J Korean Med Sci* 2014; 3729(9): 1317–9.
 43. Ignatov YuD, Kukes VG, Mazurov VI. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).
 44. Sychev D, Antonov I, Ignatov I, Kasakov R. Advantages of pharmacogenetic approach (polymorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for Russian patients with contestant form atrial fibrillation. *J Basic and Clinical Pharmacology* 2009; 105: 73–74.
 45. Smirnov VV, Aslanbekov SM, Sychev DA, Mirzaev KB, Kazakov RE. Cytochrome P450 (CYP2C9) activeness, evaluated via losartan test, as prediction marker for the warfarin treatment dosage choice in patients with delayed outcomes after heart valves replacement. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 126(10): 70–4 (in Russian).
 46. Sychev DA. Recommendations for pharmaceutical companies to study the biotransformation and transporters of new drugs: study de-

- sign, data analysis and entry of information in the instructions for use. Moscow; 2009. Available from: <https://goo.gl/1xCWuu> (in Russian).
47. Scientific substantiation, development and improvement of methodology for assessment of medicinal products interchangeability. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Romanov BK, Prokofiev AB, Yagudina RI; prepared by: Alyautdin RN, Zhuravleva MV. Moscow; 2016. 365 p.
- No. SR 115111740009. Deposited in CITIS on 26.01.2017, No. IKRBS 217012640056-0 (in Russian).
48. Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NYu, Darmostukova MA, Kolesnikova EYu, Alyautdin RN, et al. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (2): 33–9.
49. Chuchalin AG, Hohlov AL, eds. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Issue XVIII. Moscow: Vidoks; 2017 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Gorodetskaya GI. Research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre.

Kukes VG. Leader of the Pharmacology Research Group. Academician of RAS. Doctor of Medical Sciences, professor.

Belkov SA. Leading research associate of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kazakov RE. Head of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre.

Candidate of Biological Sciences.

Serebrova SYu. Chief research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre.

Doctor of Medical Sciences, professor.

Muslimova OV. Senior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics

of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Rodina TA. Senior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre.

Candidate of Chemical Sciences.

Aleksandrov AA. Junior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre.

CONTACT E-MAIL

Gorodetskaya Galina Ivanovna, ggorodetskaya@bk.ru