

Терапевтический лекарственный мониторинг, гено- и фенотипирование CYP2C9 при применении препаратов глибенкламида у больных сахарным диабетом

Г. И. Городецкая*, В. В. Архипов, Е. С. Мельников, Т. А. Родина

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

Резюме. Вопросы рационального применения препаратов глибенкламида при лечении больных сахарным диабетом 2 типа продолжают оставаться актуальными. В статье представлена обобщенная характеристика основных групп препаратов глибенкламида, рассмотрены особенности его фармакогенетики. Глибенкламид метаболизируется ферментом цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), лица с генетически обусловленной низкой активностью CYP2C9 подвержены повышенному риску гипогликемии. Носители аллелей *CYP2C9*3* и *CYP2C9*2* склонны к более высокой концентрации глибенкламида в крови и повышенной секреции инсулина. Для снижения риска гипогликемии при терапии глибенкламидом могут быть использованы фармакогенетическое тестирование и мониторинг концентрации лекарственных препаратов у пациентов с помощью ВЭЖХ-МС. На основании анализа данных литературы выбрана методика, которая отличается простотой пробоподготовки, коротким временем анализа и широким аналитическим диапазоном для определяемых веществ. Данная методика может быть полезной как для изучения биоэквивалентности, так и для оценки взаимозаменяемости препаратов глибенкламида. Фармакокинетика глибенкламида характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью. Это является фактором как повышенного риска гипогликемии, так и неэффективности препарата, поэтому при назначении глибенкламида врач должен внимательно следить за эффективностью и безопасностью терапии.

Ключевые слова: глибенкламид; сахарный диабет; генотипирование; фенотипирование; CYP2C9; ВЭЖХ-МС; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Городецкая ГИ, Архипов ВВ, Мельников ЕС, Родина ТА. Терапевтический лекарственный мониторинг, гено- и фенотипирование CYP2C9 при применении препаратов глибенкламида у больных сахарным диабетом. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(2):89–95. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-89-95>

***Контактное лицо:** Городецкая Галина Ивановна; gorodetskaya@expmed.ru

Therapeutic Drug Monitoring, CYP2C9 Genotyping and Phenotyping in the Treatment of Diabetes with Glibenclamide Products

G. I. Gorodetskaya*, V. V. Arkhipov, E. S. Melnikov, T. A. Rodina

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Rational use of glibenclamide products in the treatment of patients with type 2 diabetes remains a high-priority task. The paper offers a summary of the main groups of glibenclamide drugs and describes pharmacogenetics of glibenclamide. Glibenclamide is metabolized by the enzyme cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). Individuals with genetically determined low CYP2C9 activity are at an increased risk of hypoglycaemia. Carriers of *CYP2C9*3* and *CYP2C9*2* alleles tend to have higher concentrations of glibenclamide in blood and increased insulin secretion. Pharmacogenetic testing of patients and drug concentration monitoring using HPLC-MS can help reduce the risk of hypoglycemia during glibenclamide treatment. Based on literature review the authors selected the method characterised by a simple sample preparation procedure, short analysis time, and a wide analytical range for the substances being determined. This method can be useful both for bioequivalence studies and evaluation of glibenclamide products interchangeability. Glibenclamide pharmacokinetics is characterised by high interindividual variability. This may lead to both an increased risk of hypoglycemia and drug inefficacy, therefore, when prescribing glibenclamide, a physician should carefully control the efficacy and safety of drug therapy.

Key words: glibenclamide; diabetes mellitus; genotyping; phenotyping; CYP2C9; HPLC-MS; therapeutic drug monitoring

For citation: Gorodetskaya GI, Arkhipov VV, Melnikov ES, Rodina TA. Therapeutic drug monitoring, CYP2C9 genotyping and phenotyping in the treatment of diabetes with glibenclamide products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(2):89–95. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-89-95>

***Corresponding author:** Galina I. Gorodetskaya; gorodetskaya@expmed.ru

В Российской Федерации на конец 2018 г. на диспансерном учете состояло 4 584 575 пациентов с сахарным диабетом (СД) (3,1% населения), из них: 92% (4 238 503 пациентов) — с СД 2 типа [1].

Глибенкламид (ГЛБ), стимулятор секреции инсулина, используется в клинической практике уже более 50 лет, и за это время достаточно хорошо изучены многие аспекты эффективности и безопасности его применения. Тем не менее вопросы рациональной фармакотерапии СД в целом и применения ГЛБ в частности остаются актуальными. Более того, объем накопленной информации так велик и полученные данные столь разнообразны, что могут ввести в замешательство даже опытного специалиста.

Основная проблема применения ГЛБ — высокий риск развития гипогликемии, вплоть до летального исхода [2]. Возможна и обратная ситуация, при которой не наблюдается ожидаемого терапевтического эффекта от приема ГЛБ. При рассмотрении данных осложнений следует принимать во внимание прежде всего фармакокинетические факторы.

На протяжении 40 лет известно о высокой межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики ГЛБ [3]. Наблюдаемые различия не могут быть объяснены только тем, что пациенты принимают препарат в разных дозах или имеют разную массу тела. В качестве причин вариабельности отмечают низкую приверженность больных к лечению, различия в активности изоформ фермента CYP2C9, метаболизирующего глибенкламид [4, 5], и влияние скорости клубочковой фильтрации [6] на клиренс ГЛБ. Помимо этого, хорошо изучена роль фармацевтических факторов в высвобождении ГЛБ из лекарственных формы (ЛФ): состав вспомогательных веществ в ЛФ, микронизация ГЛБ, что особо остро ставит вопрос о взаимозаменяемости препаратов ГЛБ [7, 8].

Клинически имеют значение доза, время приема ГЛБ, контроль уровня глюкозы. Результаты действия ГЛБ зависят от количества в порции еды углеводов, избыток которых приводит к гипергликемии, недостаток — к гипогликемии. Принципиальным является прием ГЛБ до еды, известно, что 2,5 мг немикронизированного препарата, принятые за 30 минут до еды, оказывают такое же действие, как 7,5 мг препарата, принятые во время еды¹. Медицинский персонал должен доступно донести до пациента информацию о необходимости соблюдения правил приема ГЛБ.

При социально значимых и широко распространенных заболеваниях, к которым относится СД, во всем мире чаще применяют воспроизведенные препараты [9]. Количество производителей ГЛБ составляет десятки, причем выпускаются как монопрепараты в различных дозировках, так и комбинированные лекарственные формы. Только в России

на начало 2020 года зарегистрировано 20 препаратов ГЛБ. При этом технология производства, используемая субстанция и вспомогательные вещества значительно отличаются у разных производителей. В результате на практике после подтвержденной в ходе регистрации биоэквивалентности препарата проявляется его терапевтическая неэквивалентность. Как показано в работах [7, 8], это стало общемировой проблемой, решением которой может быть более тщательная экспертиза препаратов ГЛБ при регистрации или проведение постмаркетинговых исследований, как это делается в США. Препараты ГЛБ включены Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) в «Оранжевую книгу»² и разделены на подгруппы, внутри которых взаимозаменяемость пересматривается ежегодно. В настоящее время в нашей стране зарегистрированы препараты ГЛБ, фармакокинетика которых принципиально различается, и ее особенности влияют на риск развития нежелательных реакций (НР). Для немикронизированной формы референтным препаратом в нашей стране является Манинил® 5,0 мг производства «Берлин-Хеми АГ/Менарини-Фон Хейден ГмбХ» (Германия). Микронизированная форма Манинил® 1,75 и 3,5 мг и воспроизведенные препараты этой формы представлены в других дозировках, нежели в США, где референтным является GLYNASE® PRESTAB® производства Pfizer Inc. 1,5 и 3,0 мг. В России представлены комбинация в одной таблетке немикронизированного ГЛБ 2,5 мг и метформина 400 мг (референтный Глибомет® Лаборатория Гуидотти С.п.А.) и микронизированный ГЛБ 2,5 или 5 мг в комбинации с метформином 500 мг (референтный Глюкованс® Мерк Сантэ С.а.С.).

Цель работы — изучение и сравнение методов контроля эффективности и безопасности терапии СД 2 типа ГЛБ, таких как гено-, фенотипирование CYP2C9, а также обоснование выбора методики определения концентрации ГЛБ для проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ГЛИБЕНКЛАМИДА

Основной вклад в биотрансформацию ГЛБ вносит изофермент CYP2C9. ГЛБ почти полностью метаболизируется в печени этим изоферментом (роль CYP3A4 стенки кишки вторична) с образованием двух активных метаболитов — 4-транс-гидрокси-глибенкламида (M1) и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (M2), которые экскретируются почками и печенью примерно поровну [10]. Активность цитохрома P-450 2C9 зависит от генетических особенностей пациента. Снижение активности данного фермента часто обусловлено аллелями CYP2C9*2

¹ Кукес ВГ, Сычев ДА, ред. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

² https://www.accessdata.fda.gov/scripts/Cder/ob/search_product.cfm

и CYP2C9*3. У носителей данных вариантов наблюдается низкая активность цитохрома CYP2C9, что ассоциировано с низкой скоростью биотрансформации ГЛБ и его повышенной концентрацией в плазме крови. К «медленным метаболизаторам» относятся носители генотипов CYP2C9*2/*2, CYP2C9*3/*3 и CYP2C9*2/*3, тогда как пациенты с одним «нормальным» аллелем (CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3) являются «промежуточными метаболизаторами» [4, 5]. В связи с этим коррекция терапии, основанная на результатах генотипирования пациентов, может снизить риск развития тяжелых НР при терапии ГЛБ.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ CYP2C9

Фенотипирование CYP2C9 является способом оценки риска развития НР при применении препаратов ГЛБ. Данный подход можно реализовать путем сравнения концентраций веществ, метаболизируемых изоферментом CYP2C9, в группах пациентов с полиморфизмом и без полиморфизма соответствующего гена. Например, S. Gravel с соавт. [11] было показано, что у больных СД наблюдается незначительное повышение активности этого изофермента. Авторы данного исследования сделали вывод, что более глубокое понимание метаболических процессов позволит увеличить эффективность и безопасность фармакотерапии. В качестве маркера для определения активности CYP2C9 ими был использован толбутамид. На наш взгляд, его применение в роли маркерного субстрата у больных СД нежелательно, так как толбутамид является препаратом из той же фармакологической группы, что и ГЛБ, поэтому их совместный прием может привести к серьезной гипогликемии.

Как альтернатива толбутамиду маркерным субстратом при определении активности CYP2C9 может быть лозартан. В работах Ü. Yasar с соавт., P. Dorado с соавт. и S. Tanaka с соавт. [12–14] продемонстрирована взаимосвязь наличия у пациентов вариантов генов, кодирующих CYP2C9, со скоростью трансформации лозартана до его основного метаболита E-3174. Причем определение концентрации лозартана и его основного метаболита при проведении фенотипирования с одинаковой достоверностью можно проводить как в плазме крови, так и в моче пациента. Данный факт является несомненным преимуществом описанного подхода, так как сбор мочи более прост для пациента и не требует необходимости в инвазивной процедуре забора крови отсутствует.

Кроме работ по поиску маркерных субстратов для оценки активности CYP2C9 большое число публикуемых исследований посвящено разработке и применению методик непосредственного определения концентрации ГЛБ в плазме/сыворотке крови человека [15–23].

ОБОСНОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ГЛИБЕНКЛАМИДА

Ввиду сложностей в оценке терапевтической эквивалентности препаратов ГЛБ, ТЛМ может оказаться наиболее полезным методом контроля, так как гено- и фенотипирование CYP2C9 позволяют прогнозировать только скорость биотрансформации ГЛБ, в то время как при прямом определении концентрации в ходе ТЛМ результаты зависят и от скорости всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте. ГЛБ плохо растворим в воде, параметры растворения зависят от pH среды и размера частиц. Абсорбция немикронизированной формы (референтный препарат Манинил® 5,0 мг) влияет на время приема лекарственного препарата по отношению ко времени приема пищи и является причиной сложности подтверждения его биоэквивалентности. Абсолютная биодоступность этой формы может находиться в диапазоне 24–69%, что приводит к низкой эффективности и НР. Микронизированный глибенкламид (референтный Манинил® 1,75 и 3,5 мг) быстро всасывается за счет малого размера частиц ГЛБ. Комбинация в одной таблетке немикронизированного ГЛБ 2,5 мг и метформина 400 мг (референтный Глибомет®) более эффективна, чем равная доза глибенкламида немикронизированного, так как метформин ускоряет всасывание ГЛБ. Микронизированный ГЛБ 2,5 или 5 мг применяют с метформином 500 мг (референтный Глюкованс®)³. Комбинация метформина с микронизированным ГЛБ оказывает наиболее выраженный гипогликемический эффект среди препаратов данной группы, так как пик концентрации активных компонентов в плазме крови наступает еще раньше, чем при использовании метформина с немикронизированным ГЛБ.

Определяющими клинико-фармакологическими параметрами ГЛБ являются абсорбция и T_{max} (табл. 1). Биоэквивалентность препаратов ГЛБ создает условия для их терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости. ГЛБ рекомендован пациентам с СД 2 типа до 60 лет, без ожирения, со скоростью клубочковой фильтрации выше 60 мл/мин/1,73 м², при снижении остаточной секреции инсулина без кетоацидоза и сердечно-сосудистой патологии в составе комбинированной терапии [1]. Достижение целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1) от 6,5 до 7,5% сопровождается риском развития гипогликемических состояний, именно поэтому вопрос взаимозаменяемости препаратов очень актуален. Терапевтическая неэквивалентность при подтвержденной биоэквивалентности препаратов может быть связана с нарушением правил приема препарата, особенностями течения СД у пациента (склонность к гипогликемиям) и в связи с возможным взаимодействием ГЛБ с другими препаратами.

³ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

Таблица 1. Основные фармакокинетические показатели глибенкламида (по В. Г. Кукес с соавт.⁴, с изменениями)Table 1. The main pharmacokinetic parameters of glibenclamide (adapted from V. G. Kukes et al.⁵)

Препарат (МНН, форма субстанции, доза) Drug (INN, active substance form, dosage)		$T_{\max}$, ч $T_{\max}$, h	Биодоступность, % Bioavailability, %	V_d , л V_d , L	Связь с белком, % Protein binding, %	Метаболиты Metabolites	Элиминация, % Elimination, %	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	Длительность действия, ч Duration of action, h			
Глибенкламид Glibenclamide	немикронизированная форма 2,5 мг; 5 мг nonmicronized, 2.5 mg; 5 mg	от 1–2 до 4–6 from 1–2 to 4–6	до 70 up to 70	9–10	95–99	неактивные и два активных с клинически незначимой степенью активности inactive metabolites, and two active metabolites with a clinically insignificant degree of activity	метаболиты: 50 — с мочой; 50 — через ЖКТ metabolites: 50—urinary elimination; 50—GI elimination	от 6–10 до 16 from 6–10 to 16	до 24 up to 24			
	микронизированная форма 1,75 мг; 3,5 мг micronized, 1.75 mg; 3.5 mg	от <1 до 1,5 from <1 to 1.5	почти 100 almost 100					>3	24			
Глибенкламид + метформин Glibenclamide + metformin	немикронизированная форма 2,5 / 400 мг; 5,0 / 400 мг nonmicronized, 2.5/400 mg; 5.0/400 mg	7–8	84		97–99						5–10	24
	микронизированная форма 2,5 / 500 мг; 5,0 / 500 мг micronized, 2.5/500 mg; 5.0/500 mg	4	95									

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование; $T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации препарата в крови; V_d — объем распределения; $T_{1/2}$ — период полувыведения; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. INN—International Nonproprietary Name; $T_{\max}$ —time to maximum blood concentration; V_d —volume of distribution; $T_{1/2}$ —elimination half life; GI—gastrointestinal tract.

Таким образом, ТЛМ может помочь пациентам с СД 2 типа с величиной HbA1c от 7,6 до 9%, получающим ГЛБ в составе комбинированной терапии, снизить риск гипогликемии при достижении целевого значения HbA1c.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛИБЕНКЛАМИДА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМОТОГРАФИИ

Анализ публикаций, появившихся в последние 20 лет, позволяет проследить не только накопление знаний о фармакокинетике ГЛБ, но и прогресс методов проведения биоаналитических исследований. Большинство исследователей используют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), что можно назвать общей тенденцией проведения биоаналитических исследований для лекарственных средств (ЛС) в виде относительно простых по структуре молекул. Отдельного внимания заслуживает сравнительная оценка применяемых способов пробоподготовки биообразцов и методов детектирования аналита после хроматографического разделения.

Все рассматриваемые далее методики проходили стандартную процедуру валидации. Из всего

многообразия валидационных характеристик нас интересовал прежде всего аналитический диапазон каждой конкретной методики, так как именно этот параметр позволяет оценить ее применимость для решения задач ТЛМ.

Наиболее ранняя публикация в настоящем обзоре F. Susanto с соавт. [15] посвящена сравнению применения ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием (ФЛД) и ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием (МС) при определении ГЛБ в сыворотке крови человека. Методика ВЭЖХ-ФЛД требует трудоемкой пробоподготовки, включающей жидкость-жидкостную экстракцию (ЖЖЭ) с последующей дериватизацией, хроматографическое разделение проводили в нормально-фазовом режиме, который на сегодняшний день исключительно редко используют в рутинных биоаналитических исследованиях ввиду особенностей работы с малополярными гидрофобными элюентами. Данная методика позволяет определить ГЛБ в диапазоне 50–1500 нг/мл, однако методика ВЭЖХ-МС, описанная в этой же работе, позволяет достичь такого же аналитического диапазона при упрощенной пробоподготовке (без дериватизации) и с использованием

⁴ Кукес ВГ, Сычев ДА, ред. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

⁵ Kukes VG, Sychev DA, eds. Clinical pharmacology. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017.

обращенно-фазового режима хроматографического разделения, который облегчает применение методики в рутинном анализе. Авторы отмечали лучшие валидационные характеристики методики ВЭЖХ-МС по сравнению с ВЭЖХ-ФЛД.

I. Niopas с соавт. [16] проводили анализ методом ВЭЖХ в обращенно-фазовом режиме со спектрофотометрическим детектированием в ультрафиолетовой области спектра (УФ). При данном способе детектирования ввиду его меньшей чувствительности по сравнению с методами ФЛД и МС предусмотрены сложная процедура пробоподготовки с двухстадийной ЖЖЭ, упариванием, перерастворением экстрактов и большой объем вводимого образца. Аналитический диапазон методики составил 10–400 нг/мл и позволил авторам проводить фармакокинетические исследования ГЛБ в течение суток после приема препарата.

В работе S. AbuRuz с соавт. [17] использовали обращенно-фазовую ВЭЖХ-УФ, пробоподготовку проводили методом твердофазной экстракции (ТФЭ), что увеличивает стоимость анализа и не всегда пригодно для рутинных исследований. Хроматографическое разделение выполняли с добавлением в подвижную фазу ион-парного реагента, что ограничивает возможности для использования этой же хроматографической колонки для других целей, когда не требуется ион-парный реагент. Аналитический диапазон методики составил 50–2000 нг/мл. Методика была использована при изучении фармакокинетики ГЛБ у 100 человек.

Работа P. Venkatesh с соавт. посвящена совместному определению в плазме крови шести ЛС, используемых в лечении СД, методом ВЭЖХ-УФ [18]. Пробоподготовку осуществляли методом осаждения белков плазмы ацетонитрилом, что позволило получить нижний предел количественного определения 300 нг/мл. Эта величина ограничивает использование данной методики в фармакокинетических исследованиях и объясняет отсутствие описания какого-либо внедрения разработанного подхода.

Для целей ТЛМ были разработаны еще две методики с использованием ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС, причем обе методики оказались сопоставимы по своим валидационным характеристикам [19]. Аналитический диапазон (20–400 нг/мл) действительно приемлем для проведения ТЛМ, однако ЖЖЭ как способ пробоподготовки усложняет анализ большого объема образцов.

Представленная в работе С. Hess с соавт. [20] методика совместного определения 11 антидиабетических ЛС с помощью ВЭЖХ-МС/МС, несмотря на трудоемкую процедуру пробоподготовки (двукратная ЖЖЭ с упариванием и перерастворением), имеет в качестве преимуществ возможность одновременного анализа ряда ЛС и высокую чувствительность (аналитический диапазон 1–200 нг/мл).

Тем не менее для полноценного внедрения в повседневную практику такая методика должна быть доработана в сторону упрощения.

Еще одним примером использования метода ВЭЖХ-УФ является исследование, проведенное K. S. Lakshmi с соавт. [21], в котором авторам не удалось достичь высокой чувствительности анализа (50–2000 нг/мл), несмотря на применение при пробоподготовке метода ТФЭ. При этом общее время анализа составило 30 минут, что сделало описанный подход неприемлемым для ежедневного исследования большого количества образцов.

Новый этап развития аналитического оборудования и методов анализа нашел отражение в работе T. M. Binz с соавт. [22]. Авторы предложили методику определения 5 антидиабетических ЛС в сыворотке крови и волосах человека. При проведении пробоподготовки применяли простой и быстрый способ осаждения белков ацетонитрилом. Методика достаточно чувствительная (аналитический диапазон от 5 до 100 нг/мл) и могла бы быть оптимизирована для целей ТЛМ. В более ранних исследованиях подобная чувствительность достигалась благодаря сложной и многостадийной пробоподготовке. В данной работе оптимальные условия определения ЛС были получены благодаря расширению возможностей хроматомасс-спектрометрического оборудования, что позволило создать короткую по времени (градиентное элюирование, время анализа 6 мин), пригодную для потокового анализа методику. X. Zhang с соавт. [23] для определения ГЛБ в плазме крови и моче применили метод ВЭЖХ-МС/МС. Предложенные этими авторами условия анализа, сочетание простой и удобной пробоподготовки (осаждение белков плазмы ацетонитрилом, подкисленным 0,1% муравьиной кислотой), широкий аналитический диапазон (1–400 нг/мл) могут быть рассмотрены для возможного использования именно этой методики при проведении ТЛМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа опубликованных данных установлено, что фармакогенетическое исследование у пациентов с СД 2 типа, получающих ГЛБ, позволяет выделить группу риска развития гипогликемий. Определение полиморфизма CYP2C9 можно дополнять фенотипированием (лозартановый тест), что дает представление о роли активности фермента CYP2C9 в структуре причин гипогликемий у конкретного пациента. Методику определения лозартана, его активного метаболита Е-3174 и глибенкламида в сыворотке крови и моче методом ВЭЖХ-МС/МС можно использовать для проведения ТЛМ, устанавливающего связь гипогликемией с концентрацией ГЛБ. В России технологии персонализации терапии ГЛБ в настоящее время не внедрены в практическое здравоохранение. С момента

внедрения ГЛБ в лечебную практику предложено большое количество методик определения его концентрации в сыворотке крови, которые используются в исследованиях биоэквивалентности препаратов, содержащих ГЛБ, и могут найти применение при установлении взаимозаменяемости этих препаратов. Имеющиеся в литературе данные позволяют сделать вывод, что современные возможности лабораторного анализа могут использоваться для снижения риска НР и повышения эффективности лечения ГЛБ.

Вклад авторов. *Г. И. Городецкая* — концепция и дизайн работы, сбор, анализ, интерпретация и критический пересмотр содержания результатов работы, ответственность за все аспекты работы; *В. В. Архипов* — критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи; *Е. С. Мельников* — сбор, анализ, интерпретация, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных; *Т. А. Родина* — сбор, анализ и написание текста раздела «Определение концентрации глибенкламида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии».

Authors' contributions. *Galina I. Gorodetskaya*—elaboration of the idea and design of the study, collection, analysis, interpretation and review of the study results, overall responsibility for all aspects of the study; *Vladimir V. Arkhipov*—review of the paper contents, approval of the final version for publication, review of all issues related to the integrity of individual parts of the paper; *Evgeny S. Melnikov*—collection, analysis, interpretation of data, review of all aspects related to reliability of the data; *Tatiana A. Rodina*—collection and analysis of data, writing of the part entitled *Determination of glibenclamide concentration by high performance liquid chromatography*.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9. М.; 2019. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, eds. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. Moscow; 2019 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP, Maibach R, Hoigne R. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974–1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(5):427–30. <https://doi.org/10.1007/s00228000158>
- Sartor G, Melander A, Schersten B, Wåhlin-Boll E. Serum glibenclamide in diabetic patients, and influence of food on the kinetics and effects of glibenclamide. *Diabetologia*. 1980;18(1):17–22. <https://doi.org/10.1007/bf01228296>
- Kirchheiner J, Brockmöller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, et al. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(4):286–96. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.122476>
- Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphisms on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):797–801. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1013-8>
- Hartmann B, Czock D, Keller F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(37):647–55. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0647>
- Sánchez-Nava LA, Bautista-Sánchez U, Robles-Piedras AL. Pharmaceutical equivalence and similarity studies of glibenclamide tablets. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2019;07(01):096–101. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2019.7.1.0053>
- Шохин ИЕ, Раменская ГВ, Василенко ФФ, Малашенко ЕА. Биофармацевтические свойства и сравнительная кинетика растворения генерических лекарственных средств глибенкламида. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2009;(6):36–8. [Shokhin IE, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, Malashenko EA. Biopharmaceutical properties and comparative dissolution kinetics of glibenclamide generics. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2009;(6):36–8 (In Russ.)]
- Рейхарт ДВ. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. *Фармация*. 2010;(3):5–8. [Reikhardt DV. Investigation of the bioequivalence of drugs in Russia. *Farmatsiya = Pharmacology*. 2010;(3):5–8 (In Russ.)]
- Rydberg T, Jönsson A, Melander A. Comparison of the kinetics of glyburide and its active metabolites in humans. *J Clin Pharm Ther*. 1995;20(5):283–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1995.tb00664.x>
- Gravel S, Chiasson JL, Turgeon J, Grangeon A, Michaud V. Modulation of CYP450 activities in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1280–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.1496>
- Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, Dorado P, Llerena A, Sjöqvist F, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(1):89–98. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.121216>
- Dorado P, Machín E, de Andrés F, Naranjo ME, Peñas-Lledó EM, Llerena A. Development of a HPLC method for the determination of losartan urinary metabolic ratio to be used for the determination of CYP2C9 hydroxylation phenotypes. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012;27(4):217–33. <https://doi.org/10.1515/dmdi-2012-0018>
- Tanaka S, Uchida S, Inui N, Takeuchi K, Watanabe H, Namiki N. Simultaneous LC-MS/MS analysis of the plasma concentrations of a cocktail of 5 cytochrome P450 substrate drugs and their metabolites. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(1):18–25. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00401>
- Susanto F, Reinauer H. Glibenclamide in serum: comparison of high-performance liquid chromatography using fluorescence detector and liquid chromatography/mass spectrometry with atmospheric-pressure chemical-ionization (APCI LC/MS). *Anal Bioanal Chem*. 1996;356(5):352–7. <https://doi.org/10.1007/s0021663560352>
- Niopas I, Daftsios AC. A validated high-performance liquid chromatographic method for the determination of glibenclamide in human plasma and its application to pharmacokinetic studies. *J Pharm Biomed Anal*. 2002;28(3–4):653–7. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(02\)00013-4](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(02)00013-4)
- AbuRuz S, Millership J, McElnay J. The development and validation of liquid chromatography method for the simultaneous determination of metformin and glipizide, glimepiride, glibenclamide or glimepiride in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005;817(2):277–86. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.12.018>
- Venkatesh P, Harisudhan T, Choudhury H, Mullangi R, Srinivas NR. Simultaneous estimation of six anti-diabetic drugs — glibenclamide, glimepiride, glipizide, pioglitazone, repaglinide and rosiglitazone: development of a novel HPLC method for use in the analysis of pharmaceutical formulations and its application to human plasma assay. *Biomed Chromatogr*. 2006;20(10):1043–8. <https://doi.org/10.1002/bmc.635>

19. Gedeon C, Kapur B, Aleksa K, Koren G. A simple and rapid HPLC method for the detection of glyburide in plasma original research communication (analytical). *Clin Biochem.* 2008;41(3):167–73. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.07.025>
20. Hess C, Musshoff F, Madea B. Simultaneous identification and validated quantification of 11 oral hypoglycaemic drugs in plasma by electrospray ionisation liquid chromatography–mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2011;400(1):33–41. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-4698-8>
21. Lakshmi KS, Rajesh T. Separation and quantification of eight anti-diabetic drugs on a high-performance liquid chromatography: its application to human plasma assay. *ISRN Pharm.* 2011;2011:521353. <https://dx.doi.org/10.5402%2F2011%2F521353>
22. Binz TM, Villani N, Neels H, Schneider S. Rapid extraction, identification and quantification of oral hypoglycaemic drugs in serum and hair using LC–MS/MS. *Forensic Sci Int.* 2012;223(1–3):119–24. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.08.014>
23. Zhang X, Wang X, Vernikovskaya DI, Fokina VM, Nanovskaya TN, Hankins GD, et al. Quantitative determination of metformin, glyburide and its metabolites in plasma and urine of pregnant patients by LC–MS/MS. *Biomed Chromatogr.* 2015;29(4):560–9. <https://doi.org/10.1002/bmc.3314>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Городецкая Галина Ивановна. *Galina I. Gorodetskaya.* **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор. *Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Professor.* **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Мельников Евгений Сергеевич, канд. фарм. наук. *Evgeny S. Melnikov, Cand. Sci. (Pharm.).* **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

Родина Татьяна Александровна, канд. хим. наук. *Tatiana A. Rodina, Cand. Sci. (Chem.).* **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

Статья поступила 31.07.2019

После доработки 19.02.2020

Принята к печати 28.05.2020

Article was received 31 July 2019

Revised 19 February 2020

Accepted for publication 28 May 2020