

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

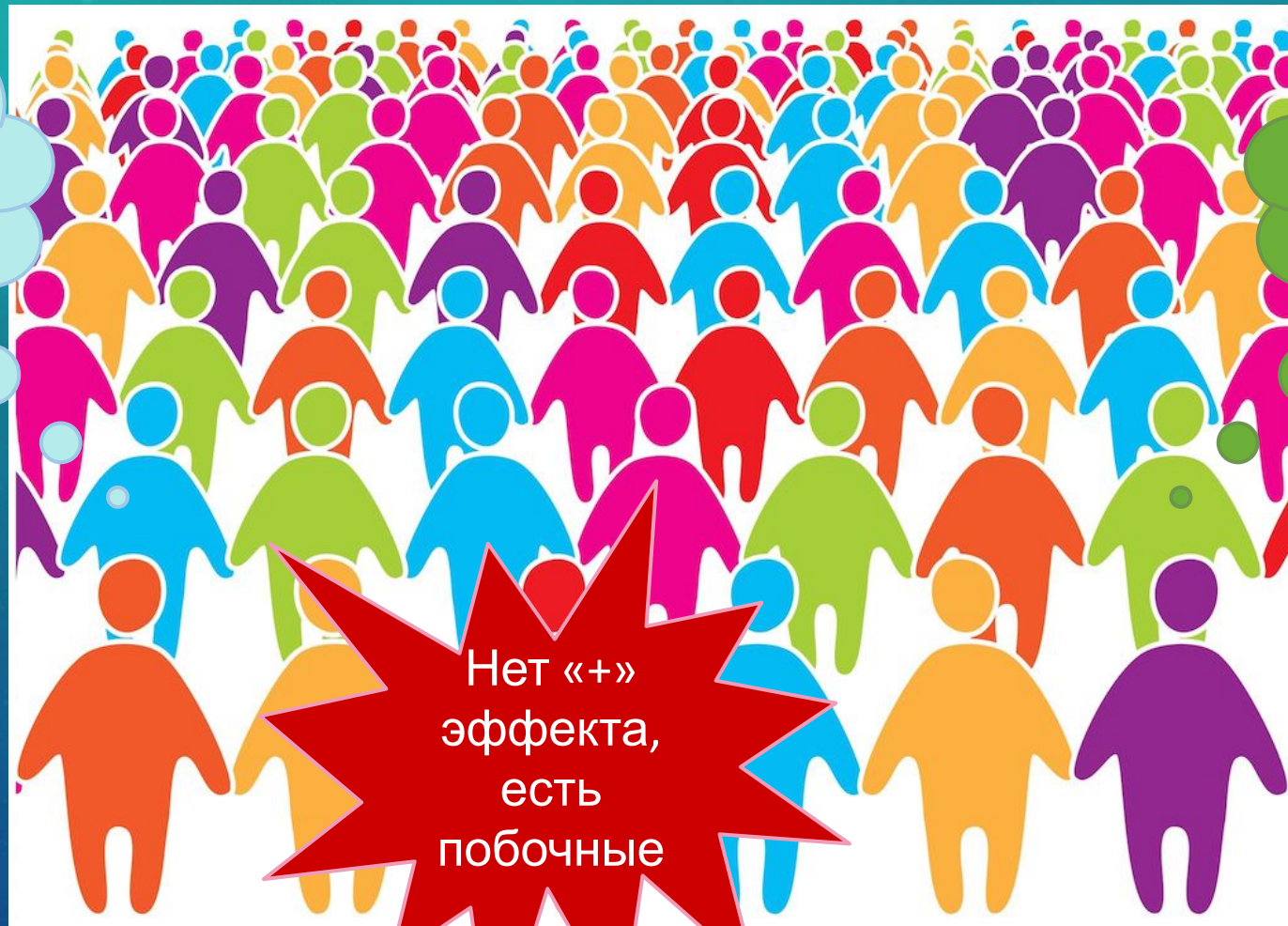
- Физическая активность
- Соблюдение диеты
- Обучение пациента
- Регулярный контроль гликемии
- Режим приема препарата
- Взаимодействие препаратов

Частота самостоятельного измерения глюкозы



ЧТО ТАКОЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКА?

Нет «+»
эффекта, нет
побочных



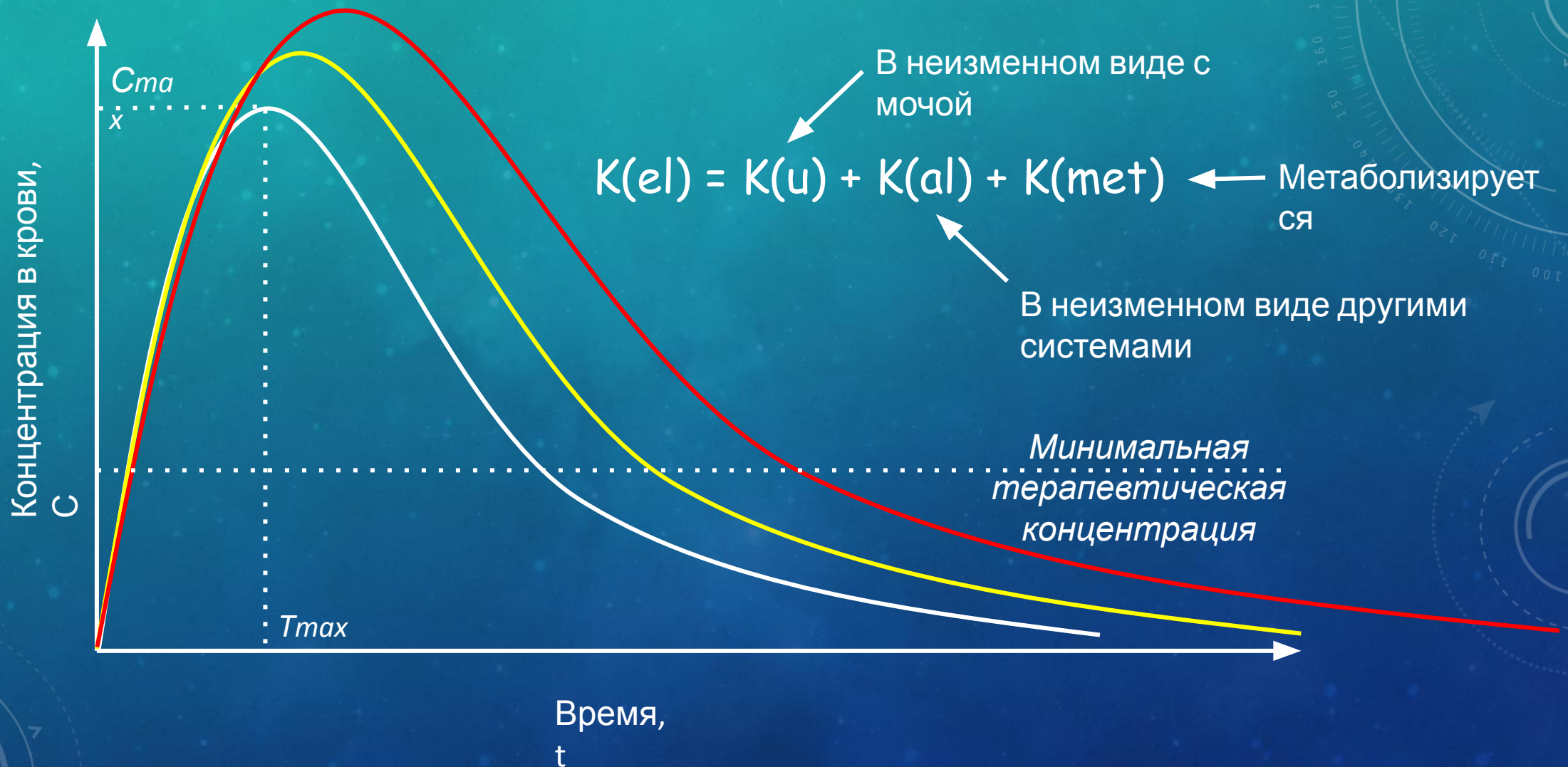
Есть «+»
эффект, нет
побочных

Нет «+»
эффекта,
есть
побочные

ПОНЯТИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОКНА



ПОЧЕМУ ТАК?



КОГДА НУЖНО ГЕНОТИПИРОВАНИЕ?

- **Препарат**
 - Часто используется?
 - Имеет значимые НЯ?
- **Генетический полиморфизм**
 - Клинически значим?
 - Часто встречается?
 - Приводит к развитию НЯ? (неэффективность или токсичность)
- **Доказана связь между ФГ и ФК**
 - Определение полиморфизма гена для выявления групп риска
 - В группах риска – оптимизация дозы или другой препарат

ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

□ Снижение HbA1c (эффективность)

✓ TCF7L2

✓ KCNJ11

✓ CYP2C9

□ Коррекция дозы

✓ CYP2C9

□ Частота гипогликемий

✓ CYP2C9

- Частота назначения
- Клинические эффекты
- Частота в популяции
- Решение о целесообразности генотипирования

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- Дикий генотип – CYP2C9 *1/*1
 - Сниженная ферментная активность *3 по сравнению с *1
 - Снижение клиренса препарата при пероральном приеме у носителей *3 (до 83.7 %) и у *2 (на 18.5 %) *in vitro*
 - Снижение клиренса препарата у носителей *2 и *3 *in vivo* и в клинических исследованиях
 - Повышение стимулированной секреции инсулина
 - Большее снижение HbA1c
 - Большая вероятность достичь FPG < 6.0 ммоль/л
 - Большая площадь под кривой концентрация-время, большая C_{max}
 - Более высокая частота гипогликемий у носителей *2 и *3 при одинаковом обучении пациентов
- *2/*2
*2/*3
*3/*3



ЧАСТОТА В ПОПУЛЯЦИИ



The Slavs, % (n=126)
The Armenians, % (n=76)
The Karachays, % (n=70)
St. Petersburg, % (n=594)
St. Petersburg, % (n=172)
The Russians of Northern Siberia, % (n=690)
The Russians of Krasnoyarsk, % (n=82)
The Russians of European part of Russia, % (n=704)

The Tundra Nenets, % (n=626)
The Forest Nenets, % (n=606)
The Nganasans, % (n=372)
The Selkups, % (n=660)
The Western Siberians, % (n=254)
The Tuvans, % (n=128)
The Yakuts, % (n=108)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФЕНОТИПОВ В РОССИИ

Weighted average frequency of:	The Russian Caucasians	The Russian non-Caucasians	P-value
Genotypes			
*1/*1	64.92	81.92	
*1/*2	19.17	9.51	
*1/*3	12.33	8.13	
*2/*2	2.07	0.22	
*2/*3	1.19	0.00	
*3/*3	0.32	0.22	
Type of SUs metabolism			
Extensive metabolism	64.92	81.92	0.010
Intermediate metabolism	31.50	17.65	0.035
Poor metabolism	3.58	0.44	0.28

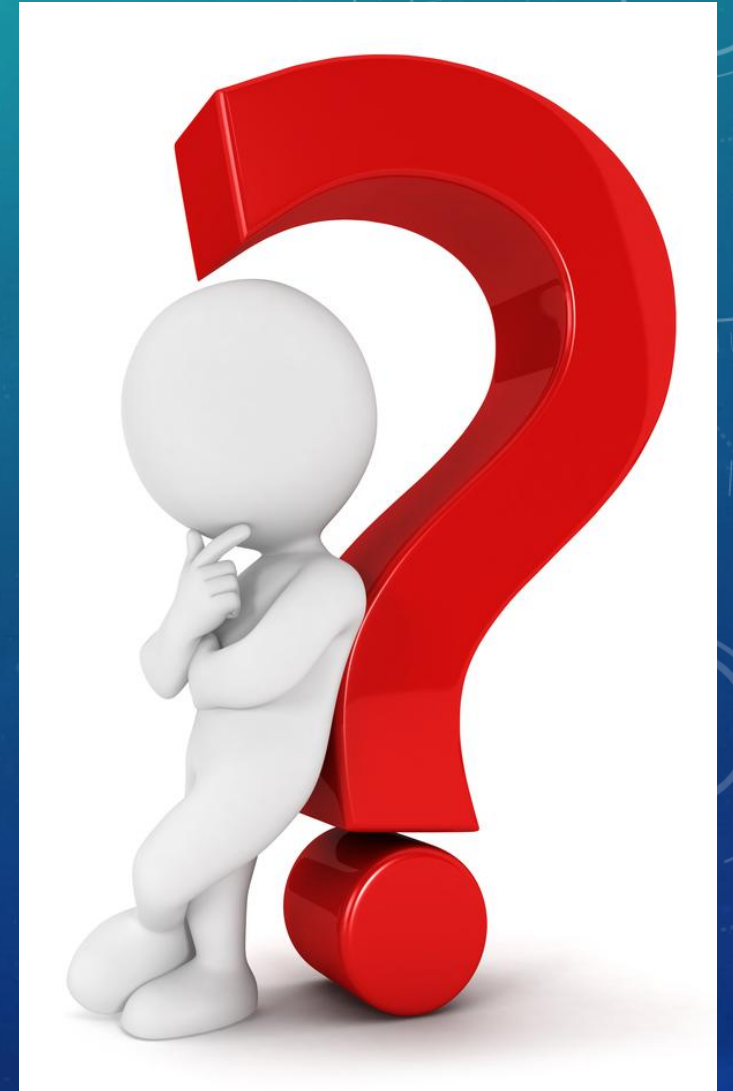
Extensive metabolism

Intermediate metabolism

Poor metabolism

ЧТО ЕЩЁ НЕИЗВЕСТНО?

- Какую именно дозу СМ должны получать пациенты с полиморфизмом CYP2C9?
- Насколько высокой должна быть доза препаратов СМ для носителей дикого генотипа?
- Как эти дозы соотносятся со средней дозой по популяции?
- Можно ли избежать подбора путем эскалации доз, уменьшив время нахождения пациента в нецелевом диапазоне гликемии?

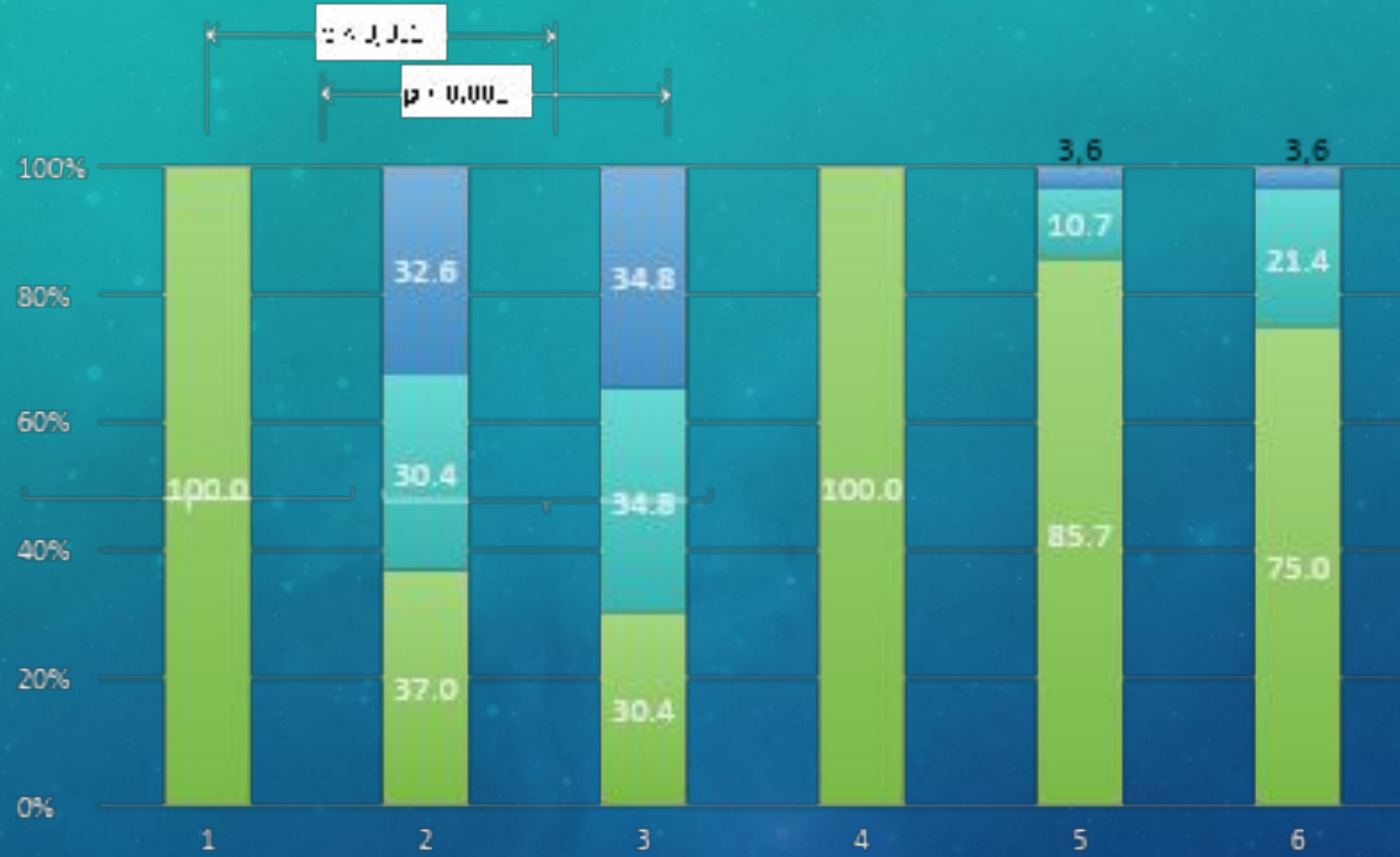


ЧТО ПРОИСХОДИТ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?



- У пациентов с полиморфными аллелями CYP2C9*2 и *3 требовалась значительно более низкая суточная доза гликлазида в сравнении с пациентами с «диким» генотипом CYP2C9*1/*1 ($58,9 \pm 21,2$ против $77,0 \pm 30,2$, $p = 0,012$).
- Гипогликемии достоверно чаще встречались у пациентов-носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 и *3 в сравнении с больными, имеющими «дикий» вариант гена ($p < 0,05$); ОШ = 5,14.

Средние уровни Hb_{A1c} через 6 месяцев терапии у пациентов с «диким» генотипом CYP2C9*1/*1 и у пациентов с полиморфными аллелями CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в группе "респондеров" статистически не различались ($6,47 \pm 0,38$ против $6,41 \pm 0,38$, $p = 0,53$).



■ Доза гликлазида 30–60 мг ■ Доза гликлазида 90–120 мг ■ Другие виды терапии

ЧТО ПРЕДСТОИТ РЕШИТЬ?

Медленный
метаболизм (*2/*2,
*2/*3, *3/*3)

Быстрый
метаболизм (*1/*1)

Промежуточный
метаболизм (*1/*2,
*1/*3)

У 33 % 120 мг -
неэффектив
но

Средняя доза \approx 60 мг, но в 5 раз чаще
гипогликемия