

# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

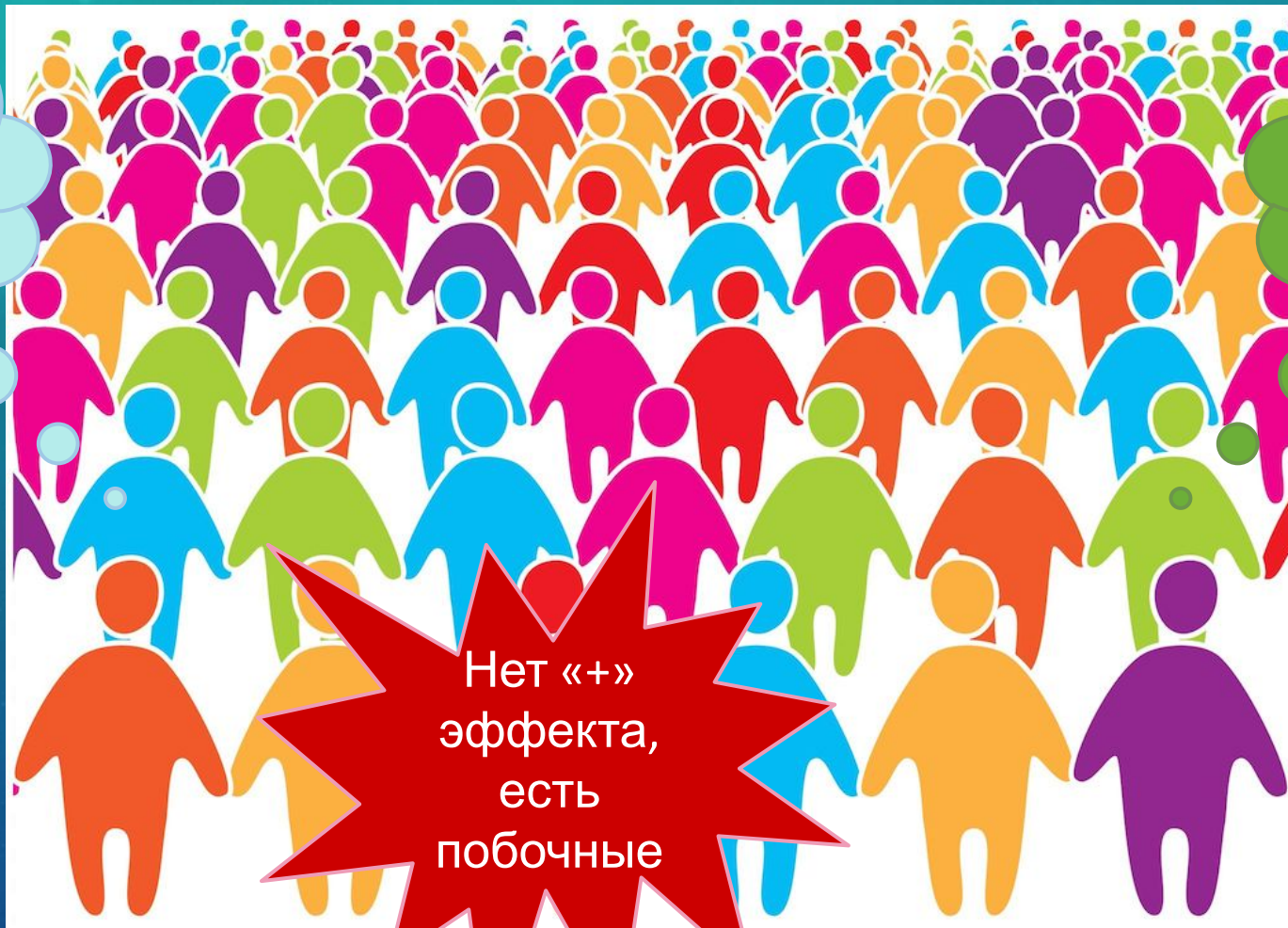
- Физическая активность
- Соблюдение диеты
- Обучение пациента
- Регулярный контроль гликемии
- Режим приема препарата
- Взаимодействие препаратов

Частота самостоятельного измерения глюкозы



# ЧТО ТАКОЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКА?

Нет «+»  
эффекта, нет  
побочных



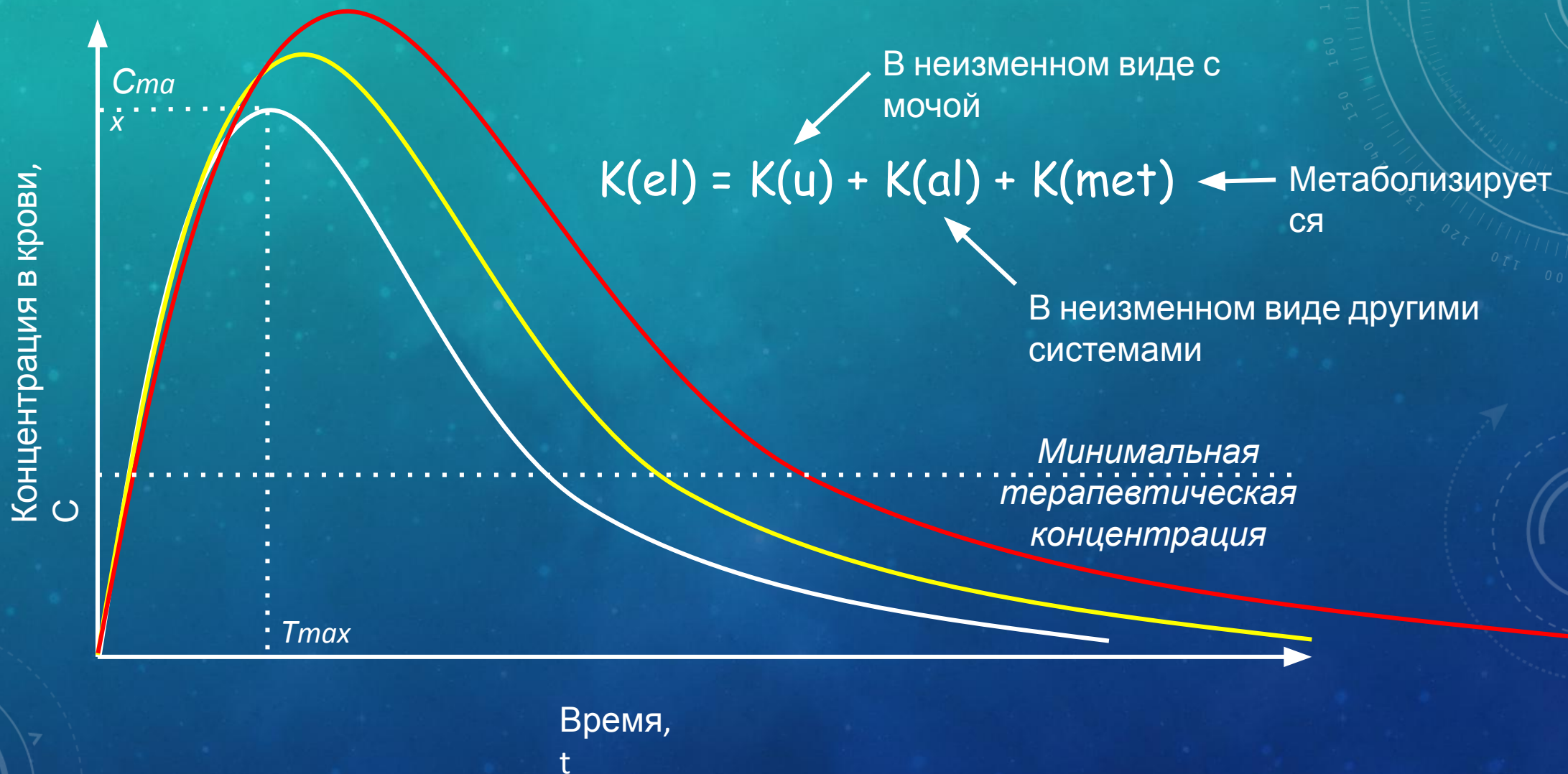
Есть «+»  
эффект, нет  
побочных

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<sub>max</sub>
  - 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)

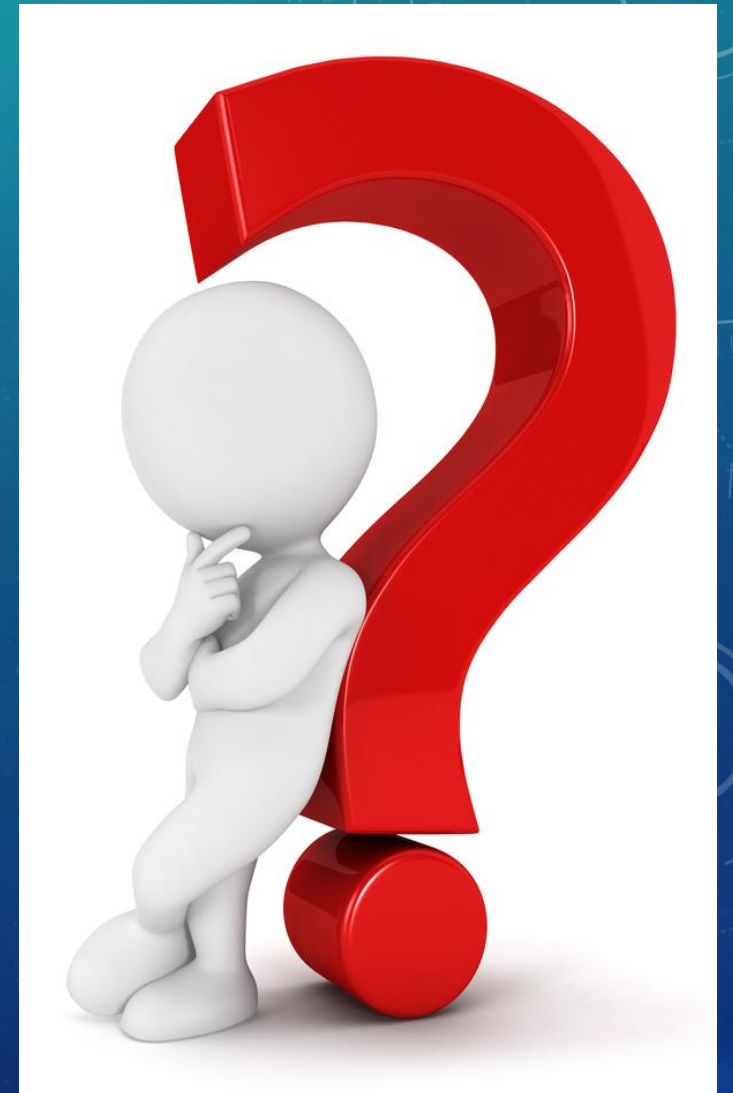
The Tundra Nenets, % (n=626)  
The Forest Nenets, % (n=606)  
The Nganasans, % (n=372)  
The Selkups, % (n=660)  
The Western Siberians, % (n=254)  
The Tuvans, % (n=128)  
The Yakuts, % (n=108)

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФЕНОТИПОВ В РОССИИ

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

# 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?

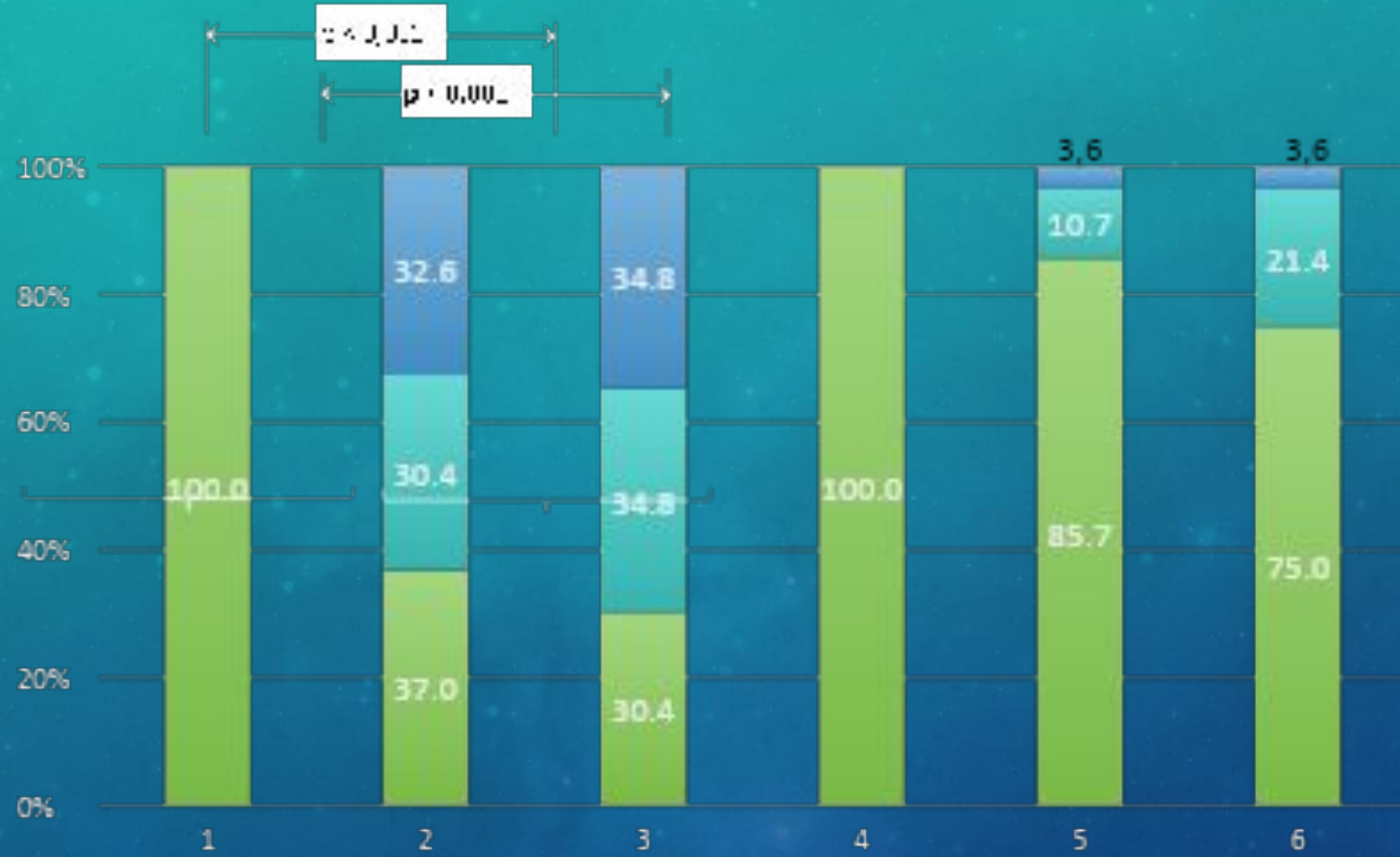


# ЧТО ПРОИСХОДИТ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?



- 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