ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

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

IDMPS, 2015

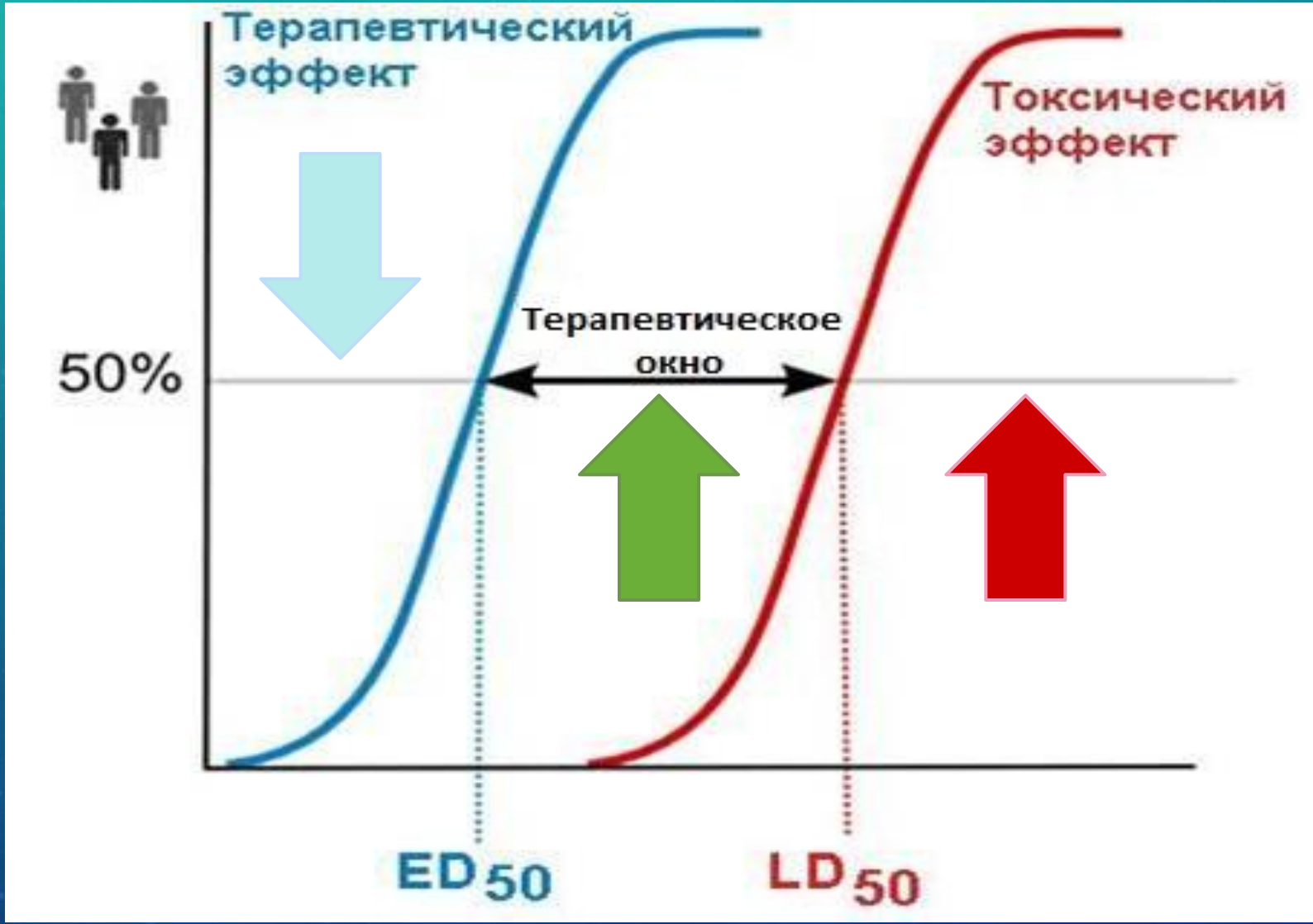
ЧТО ТАКОЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКА?

Нет «+» эффекта, нет побочных

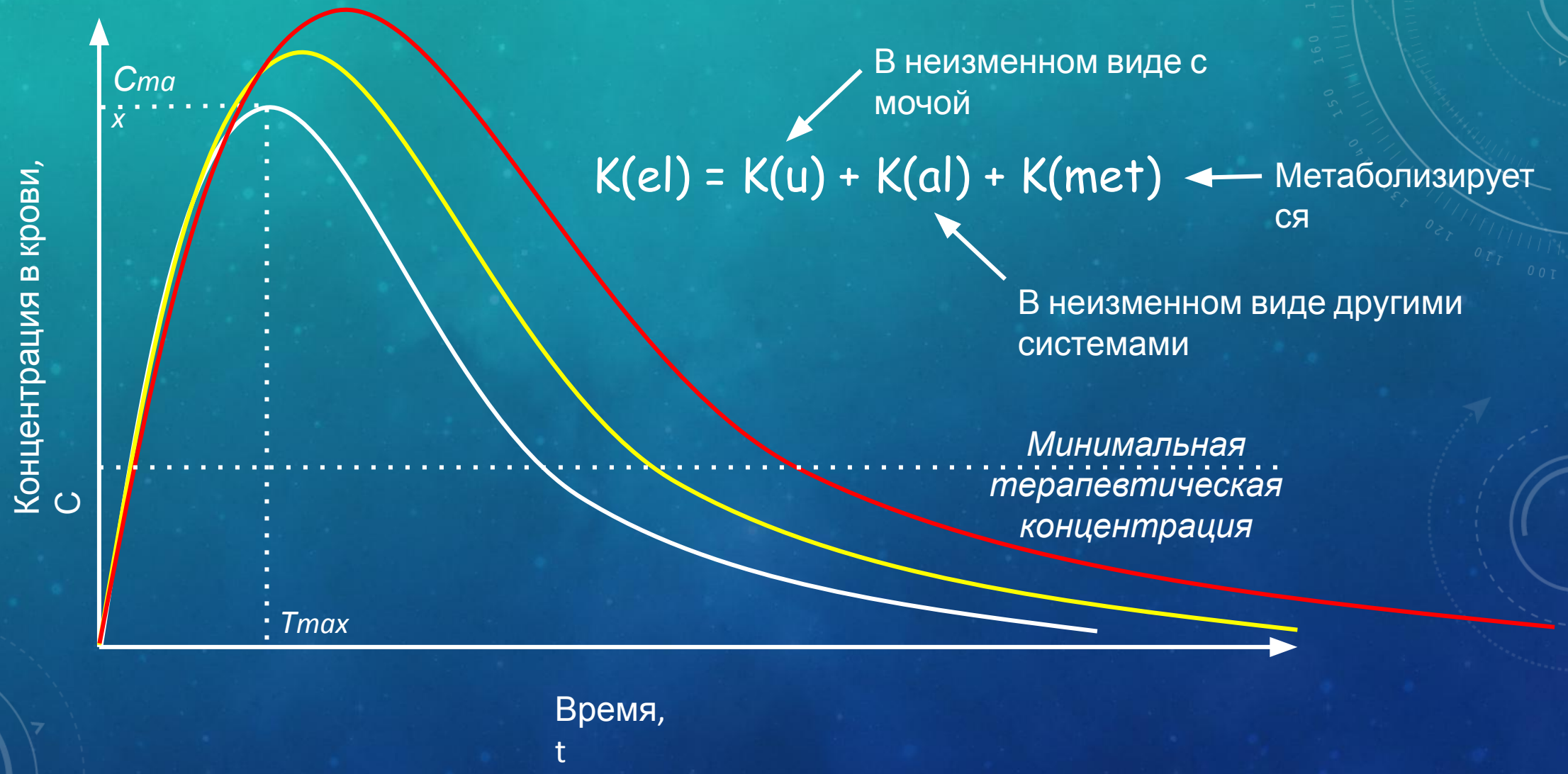
Есть «+» эффект, нет побочных

Нет «+» эффекта, есть побочные

ПОНЯТИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОКНА



ПОЧЕМУ ТАК?



В неизменном виде с мочой

K(el) = K(u) + K(al) + K(met)

Метаболизируется

В неизменном виде другими системами

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

Kim et al. 2007

ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

- Снижение HbA1c (эффективность)
  - ✔ TCF7L2
  - ✔ KCNJ11
  - ✔ CYP2C9
- Коррекция дозы
  - ✔ CYP2C9
- Частота гипогликемий
  - ✔ CYP2C9

Zhou et al. 2016

- 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 Cmax
- 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			
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	
	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

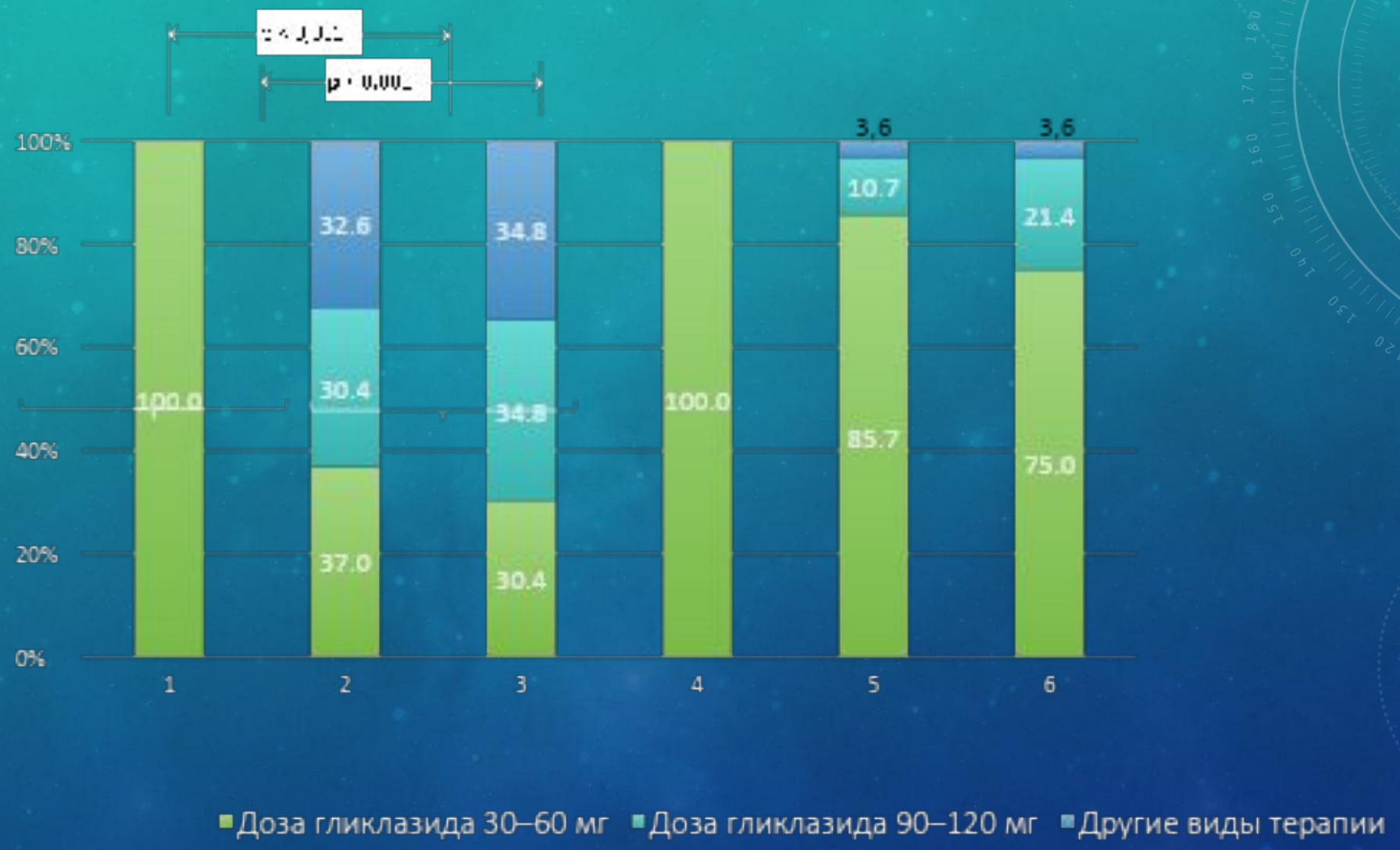
ЧТО ЕЩЁ НЕИЗВЕСТНО?

- 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 значимо более низкая суточная доза гликлазида в сравнении с пациентами с «диким» генотипом CYP2C9*1/*1 (58,9 ± 21,2 против 77,0 ± 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±0,38 против 6,41±0,38, p = 0,53).


100%
80%
60%
40%
20%
0%
100.0
32.6
30.4
37.0
34.8
34.8
30.4
100.0
3,6
10.7
85.7
3,6
21.4
75.0
1
2
3
4
5
6
Доза гликлазида 30–60 мг
Доза гликлазида 90–120 мг
Другие виды терапии

ЧТО ПРЕДСТОИТ РЕШИТЬ?

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

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

Быстрый метаболизм (*1/*1)

У 33 % 120 мг - неэффективно

Средняя доза ≈ 60 мг, но в 5 раз чаще гипогликемия