

# Изучение особенностей метаболизма лекарственных средств у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени

Рогова Н.В., Стаценко В.И.

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград*

**Резюме.** В одномоментном открытом исследовании определена активность изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 системы биотрансформации лекарственных средств у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени — жителей города Волгограда и Волгоградской области. Установлено, что наибольшее снижение активности изофермента CYP3A4 связано с хроническим вирусным гепатитом С (на 57% от нормальных значений), в других группах так же отмечено снижение активности изофермента: при первичном билиарном циррозе (на 43,5%), алкогольном фиброзе печени (на 39%) и жировом гепатозе (на 33%). У всех пациентов с диффузными заболеваниями печени так же отмечено снижение активности изофермента CYP2C9. В группе хронического вирусного гепатита С (на 48% от нормальных значений), первичного билиарного цирроза (на 41,2%), жирового гепатоза (на 23,4%) алкогольного фиброза печени (на 20,5%).

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, активность, изофермент CYP3A4, изофермент CYP2C9, индивидуализация фармакотерапии

## Study of features of drug metabolism in patients with chronic liver diseases

Rogova N.V., Statcenko V.I.

*Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care Medical University "Volgograd State Medical University" of Ministry of Health of Russia, Volgograd*

**Abstract.** In one-stage opened research activity of isoenzymes CYP3A4 and CYP2C9 of system of biotransformation of medicines at patients with chronic diffusive liver diseases — residents of Volgograd and the Volgograd region is defined. It is established that the greatest decrease in activity of isoenzyme CYP3A4 is connected with chronic virus hepatitis C (for 57 % from normal values), in other groups as decrease in activity of an isoenzyme is noted: at primary biliary cirrhosis (for 43,5 %), alcoholic liver disease (for 39 %) and nonalcoholic fatty liver disease (fatty liver) (for 33 %). At all patients with chronic diffusive liver diseases as decrease in activity of an isoenzyme of CYP2C9 is noted. In group of chronic virus hepatitis C (for 48 % from normal values), primary biliary cirrhosis (for 41,2 %), nonalcoholic fatty liver disease (fatty liver) (for 23,4 %), alcoholic liver disease (for 20,5 %).

**Keywords:** chronic diffusive diseases of a liver, activity, CYP3A4 isoenzyme, CYP2C9 isoenzyme, individualization of pharmacotherapy

Автор, ответственный за переписку:

Рогова Наталья Вячеславовна — д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; раб. тел. +7(8442)53-40-15; e-mail: cornv1709@hotmail.com

## Введение

По данным ВОЗ в последние десятилетия в мире отмечается рост заболеваемости и смертности вследствие хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [10]. В настоящее время проблема рациональной фармакотерапии диффузных заболеваний

печени весьма велика, что связано с одной стороны с прогрессирующим ростом заболеваемости вирусными гепатитами В и С за последние 10–15 лет и их исходами в цирроз и рак печени [2], а с другой стороны сложностью в своевременной диагностике и отсутствии чётких критериев показателей нарушения функции печени у пациентов страдающих

неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или алкогольной болезни печени [7, 8]. Отсутствие чётких и простых критериев для расчёта доз лекарственных препаратов больным с различной степенью печёночно-клеточной недостаточности является причиной высокой частоты нежелательных лекарственных реакций в данной группе больных [5, 3], кроме того, данные пациенты как правило получают комбинированную терапию, включающую >3-х препаратов. Что так же может привести к резкому росту нежелательных лекарственных реакций [1, 8]. Таким образом оптимизация фармакотерапии диффузных заболеваний печени важная задача современной клинической фармакологии.

### Цель работы

Оценить влияние хронического вирусного гепатита С, неалкогольной жировой болезни печени (жирового гепатоза), алкогольной болезни печени (алкогольный фиброз) и первичного билиарного цирроза печени на активность системы ферментной биотрансформации лекарственных средств (CYP3A4 и CYP2C9) и необходимость изменения режима дозирования лекарственных средств у данной группы пациентов для индивидуализации фармакотерапии.

### Материалы и методы

В исследование включено 50 пациентов; средний возраст больных составлял  $48,6 \pm 9,85$  лет; мужчин — 35 человек (60%), женщин — 15 человек (40%), стратифицированные по верифицированному диагнозу на 5 групп: 1-я группа пациентов без патологии пе-

чение (контрольная группа) — 10 человек. 2-я группа пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови и наличие в сыворотке крови анти-HCV) и сопутствующей гипертонической болезнью — 10 человек. 3-я группа пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (жировой гепатоз печени) (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови) и сопутствующей гипертонической болезнью — 10 человек. 4-я группа пациенты с алкогольной болезнью печени (алкогольный фиброз) (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, оценка по опроснику AUDIT составляла 8 и более баллов, употребление более 40 г этанола в сутки) — 10 человек. 5-группа пациенты с первичным билиарным циррозом печени (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови, стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) — 10 человек.

В начале у всех пациентов в группах были взяты биохимические показатели крови (в контрольной группе биохимические показатели крови были в пределах нормы).

Всем пациентам был проведён тест на наличие микроальбуминурии визуальными тест-полосками Микраль-Тест II. До взятия анализов на активность цитохромов всем пациентам за 48 часов (5 периодов  $T_{1/2}$ ) отменялась лекарственная терапия. Все группы пациентов были стандартизированы по водно-солевой нагрузке.

Таблица 1

Биохимические показатели крови

| Результаты лабораторных исследований | Вирусные гепатиты С | Алкогольная болезнь печени (алкогольный фиброз) | Неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз) | Первичный билиарный цирроз печени |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Гемоглобин, г/л                      | $102,4 \pm 7,72$    | $118,2 \pm 9,85$                                | $147,2 \pm 8,21$                                       | $124,8 \pm 7,54$                  |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$       | $3,95 \pm 0,54$     | $4,33 \pm 0,55$                                 | $4,63 \pm 0,68$                                        | $3,96 \pm 0,25$                   |
| Лейкоциты $\times 10^9/л$            | $4,59 \pm 1,18$     | $6,76 \pm 0,92$                                 | $6,09 \pm 0,46$                                        | $6,79 \pm 0,67$                   |
| Тромбоциты $\times 10^9/л$           | $157,5 \pm 30,26$   | $201,8 \pm 9,34$                                | $215,7 \pm 25,5$                                       | $172,8 \pm 19,7$                  |
| Билирубин общий, мкмоль/л            | $131,5 \pm 29,8$    | $173,3 \pm 23,2$                                | $26,6 \pm 6,01$                                        | $276,7 \pm 76,1$                  |
| АЛТ, ед/л                            | $81,7 \pm 16,49$    | $74,5 \pm 15,8$                                 | $71,1 \pm 7,48$                                        | $105,7 \pm 15,95$                 |
| АСТ, ед/л                            | $70,9 \pm 12,77$    | $94,5 \pm 17,75$                                | $64,6 \pm 3,68$                                        | $70,8 \pm 14,44$                  |
| ЩФ, ед/л                             | $381,5 \pm 156,98$  | $478,1 \pm 103,89$                              | $302,5 \pm 65,76$                                      | $814 \pm 89,99$                   |
| Альбумин, г/л                        | $37,5 \pm 12,14$    | $33,3 \pm 5,69$                                 | $41,9 \pm 4,72$                                        | $36,3 \pm 3,0$                    |
| ПТИ, %                               | $73,3 \pm 15,4$     | $72,5 \pm 7,8$                                  | $97,4 \pm 5,5$                                         | $90,7 \pm 8,98$                   |
| Общий белок, г/л                     | $52,7 \pm 8,02$     | $59,2 \pm 8,29$                                 | $62,5 \pm 3,86$                                        | $67,4 \pm 4,45$                   |
| Общий холестерин ммоль/л             | $3,95 \pm 0,75$     | $4,43 \pm 0,92$                                 | $5,66 \pm 0,716$                                       | $4,8 \pm 0,68$                    |
| Мочевина ммоль/л                     | $5,41 \pm 0,90$     | $6,17 \pm 0,96$                                 | $6,02 \pm 0,69$                                        | $6,09 \pm 0,57$                   |
| Креатинин мкмоль/л                   | $109,1 \pm 9,24$    | $105,6 \pm 8,47$                                | $105,3 \pm 7,81$                                       | $101,8 \pm 7,54$                  |

Всем пациентам активность системы цитохрома P450 CYP3A4 оценивалась на основании MEGX-теста. За основу была взята методика, предложенная Кукесом В.Г. и соавт. (2004). Концентрацию MEGX определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с использованием хроматографа Shimadzu HPLC-10Avp с диодно-матричным детектором SPD-M10A (Shimadzu Co., Ltd., Kyoto, Japan), хроматографической колонкой SupelcoSil LC-18, через 15 минут после в/в введения лидокаина в дозе 1 мг/кг массы тела пациента. Оценка функционального состояния изофермента CYP2C9 цитохрома P450 проводилась при помощи методики количественного определения концентрации лозартана и его метаболита (EXP3174) с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (хроматографическая система Shimadzu LC-20) (Yasar U., 2002).

### Результаты и обсуждения

У всех пациентов без патологии печени показатели активности системы цитохрома P450, изофермента CYP3A4 находились в физиологических значениях и были равны  $69,9 \pm 9,369$  нг/мл. В результате исследования было выявлено что максимальное

снижение активности цитохрома CYP3A4 на 57%, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось в группе пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С. В группах пациентов, страдающих циррозом печени в исходе первичного билиарного цирроза и алкогольным фиброзом печени снижение активности составило соответственно 43,5% и 39%. Наименьшее снижение активности цитохрома CYP3A4 наблюдалось в группе пациентов с жировым гепатозом печени и составило 33% по сравнению с контрольной группой [6] (рис. 1).

У пациентов без патологии печени показатели активности системы цитохрома P450 CYP2C9, рассчитанной по средней концентрации его метаболита EXP3174 в моче за 24 часа, составили  $527,8 \pm 85,15$  нг/мл [4]. При проведении теста обнаружено, что максимальное снижение активности цитохрома CYP2C9 на 48%, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось в группе пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С. Снижение активности в группе пациентов с циррозом печени в исходе первичного билиарного цирроза составило 41,2%, а в группах пациентов страдающих жировым гепатозом печени и алкогольным фиброзом печени снижение активности составило, соответственно, 23,4% и 20,5% (рис. 2).

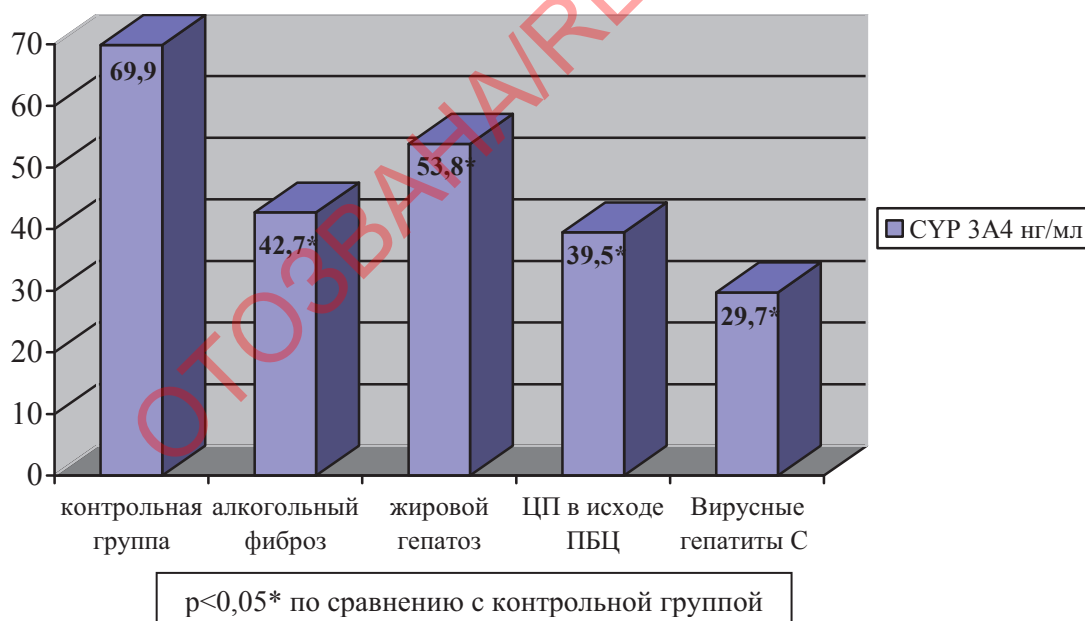


Рис. 1. Активность изофермента CYP3A4



Рис. 2. Активность изофермента CYP2C9

### Заключение

Таким образом можно констатировать выраженное снижение активности изофермента CYP3A4 и CYP2C9 у группы пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, пациентов с жировым гепатозом

печени, алкогольным фиброзом печени и первичным билиарным циррозом, что говорит о необходимости индивидуального подбора дозировок лекарственных препаратов в данной группе больных, метаболизирующихся через систему изофермента CYP3A4 и CYP2C9.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Кулес В.Г., Лепехин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — с. 854 — 868.
2. Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния печени // Болезни печени и желчевыводящих путей / 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 66-84.
3. Калинина А.В., Хазанова А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей — М.: Изд. Миклош, 2007. — 600 с.
4. Петров В.И., Рогова Н.В., Ледяев Я.М., Сердюкова Д.М. Изучение влияния длительной терапии производными сульфонилмочевины на емкость ферментной системы биотрансформации лекарственных средств в печени (изофермента CYP2C9) у больных сахарным диабетом типа 2 в Волгограде. Вестник ВолгГМУ. — 2010. — №2(34). — С. 14 — 18.
5. American gastroenterological association Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2002; Vol. 123, No. 5:1705—1725.
6. Craig D. et al. Hepatic Cytochrome P450 Enzyme Alterations in Humans with Progressive Stages of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Drug Metab Dispos. 2009 October; 37(10): 2087—2094.
7. Day C.P. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. Clin Med 6:19—25, 2006.
8. Jae S. Lee, R. Scott Obach, Michael B. Fisher. Drug Metabolising enzymes. Cytochrome P450 and other enzymes in drug discovery and development. 2003. 155, 173, 190.
9. Ryota Kikuchi, et al. Effect of Hepatitis C Virus Infection on the mRNA Expression of Drug Transporters and Cytochrome P450 Enzymes in Chimeric Mice with Humanized Liver. DMD November 2010 vol. 38 no. 11 1954-1961.
10. World Health Organization. Global status report on alcohol 2004. Geneva. 2004. — P. 1— 94.