

На правах рукописи

Стаценко Владислав Игоревич

**СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ БИОТРАНСФОРМАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (СУР3А4 И СУР2С9) У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2013 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН,
доктор медицинских наук, профессор
Петров Владимир Иванович

Научный консультант: доктор медицинских наук
Рогова Наталия Вячеславовна

Официальные оппоненты: **Умерова Аделя Равильевна**
доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО
«Астраханская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ, кафедра
клинической фармакологии и клинической
аллергологии, заведующая кафедрой

Решетько Ольга Вилоровна
доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО
«Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского» Министерства
здравоохранения РФ, кафедра фармакологии,
заведующая кафедрой

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное
учреждение дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская академия
последипломного образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» декабря 2013 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

По данным ВОЗ в последние десятилетия в мире отмечается рост заболеваемости и смертности вследствие хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) (WHO. The world health report, 2012).

Социально-экономическая значимость проблемы диффузных заболеваний печени, кроме их широкого распространения, обусловлена поражением лиц трудоспособного возраста. В связи с этим восстановление физического, психического и социального статуса больных хроническими диффузными заболеваниями печени приобретает общегосударственное значение. Одной из важнейших задач клинической фармакологии в настоящее время является увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества и обеспечение рациональности назначаемой медикаментозной терапии (Петров В.И., Решетько О.В., 2011). Однако расширение спектра медикаментозной терапии у этой группы пациентов связано с достаточно высоким риском возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (Абдурахманов Д.Т., 2007; Минушкин О.Н., 2010).

Среди хронических диффузных заболеваний печени в России вирусный гепатит стоит на первом месте и составляет 40-60% от общего числа больных хроническим гепатитом (Бакулин И.С., 2008; Понежева Ж.Б., 2010). Через 10 лет от момента инфицирования вирусным гепатитом С у 5-10% больных формируется цирроз печени, а через 20-30 лет это происходит уже у 20-25% больных (Павлов А.И., 2005; Бурневич Э.З., 2006; Seeff L.V., 2008; Rowe I.A. et al, 2008; Seeff L.V., 2008).

Алкогольная болезнь печени (АБП) так же относится к распространенным заболеваниям. Она выявляется у 10-25% мужского населения большинства развитых стран и несколько реже у женщин. (Хазанов А.И. и соавт., 2009; Medici V, et al., 2011; O'Shea R.S. et al. 2010; Комкова И.И. и соавт., 2011). У большого процента лиц злоупотребляющих алкоголем закономерно возрастает риск возникновения АБП (Ивашкин В.Т., Уланова И.М., 2006; Ивашкин В.Т., Маевская М.В., 2007).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) встречается в 35% случаев. По данным Всемирной организации здравоохранения, вследствие НАЖБП цирроз печени будет возникать по меньшей мере у 2 млн человек. В настоящее время НАЖБП представляет собой третье наиболее важное показание для трансплантации печени и, полагают, станет лидирующим показанием в последующие десятилетия в Северной Америке, Европе, Японии распространенность НАЖБП достигает 10-40% в общей популяции. (Shneider B.L., et al., 2006; Matthiessen J., et al. 2008)

Распространенность первичного билиарного цирроза (ПБЦ) например, в США среди женщин составляет 65,4:100 тыс., а среди мужчин - 12,1: 100 тыс. населения. У мужчин с первичным билиарным циррозом чаще развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Если прежде это заболевание считалось редким, то в настоящее время его распространенность становится

весьма значительной и составляет 3,5–15 случаев на 100 тыс. населения, причем в сельской местности – 3,5, а в индустриально развитых областях – 14,5 случаев на 100 тыс. населения.

Таким образом, высокая распространенность различных диффузных заболеваний печени и необходимость назначения объемной медикаментозной терапии делает эту группу пациентов сложной для выбора лекарственных средств в реальной клинической практике.

Печень является основным органом, осуществляющим метаболизм ксенобиотиков (в том числе, лекарственных средств). Изменения в ее функциональном состоянии в результате диффузных заболеваний печени, являются важным фактором изменения метаболизма лекарственных средств, которые следует учитывать при выборе и дозировании лекарственных средств (Петров В.И., 2010).

Известно, что за метаболизм основного количества ксенобиотиков попадающих в организм ответственна система цитохрома P-450 и в особенности два её изофермента CYP3A4 и CYP2C9. Изофермент 3A4 метаболизирует приблизительно около 60% известных лекарственных средств, таких как: амлодипин, амиодарон, верапамил, amitриптилин, дексаметазон, кларитромицин, кокаин, статины и др.. Изофермент CYP2C9, который так же локализуется в печени, ответственен за биотрансформацию около сотни различных лекарственных средств, среди которых непрямые антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства, некоторые гиполипидемические средства, а также пероральные сахароснижающие средства производные сульфонилмочевины и др. (Kirchheiner J., Brockmoller J., 2005).

Хронические диффузные заболевания печени могут приводить к нарушению функций печени и влиять на состояние ферментных систем биотрансформации лекарственных средств (CYP3A4, CYP2C9), что в свою очередь может повышать риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. В современных условиях на всех стадиях лечения болезней печени трудно обойтись монотерапией и приходится одновременно назначать большое количество лекарственных препаратов, что затрудняет учет результатов межлекарственного взаимодействия, сопровождается неточностями в выборе доз, режимов дозирования лекарственных средств и повышает риск нежелательных лекарственных реакций (Scheen A.J., 2005).

Изучение ферментных систем биотрансформации лекарственных средств (CYP3A4 и CYP2C9) у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени позволит персонализировать, оптимизировать и добиться большей клинической эффективности фармакотерапии, снизив риск возникновения нежелательных лекарственных реакций у данной группы пациентов. Все вышесказанное определило цели и задачи данного исследования.

Цель и задачи исследования:

Улучшить результаты лечения больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, изучив влияние течения заболеваний на изменения активности систем метаболизма лекарственных средств СУР3А4 и СУР2С9.

1. Провести эпидемиологическое исследование встречаемости различных диффузных заболеваний печени среди жителей Волгограда и Волгоградской области

2. Изучить активность фермента СУР3А4 у пациентов с различными диффузными заболеваниями печени (первичный билиарный цирроз, неалкогольный жировой гепатоз печени, хронический вирусный гепатит С, алкогольный фиброз печени).

3. Изучить активность фермента СУР2С9 у пациентов с различными диффузными заболеваниями печени (первичный билиарный цирроз, неалкогольный жировой гепатоз печени, хронический вирусный гепатит С, алкогольный фиброз печени).

4. Ранжировать хронические диффузные заболевания печени по степени влияния на активность ферментных систем СУР3А4 и СУР2С9.

5. Разработать рекомендации подбора режимов дозирования лекарственных средств с учетом результатов фармакокинетических исследований фермента СУР3А4 и СУР2С9 у жителей г. Волгограда, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени.

Научная новизна:

1. Изучена встречаемость хронических диффузных заболеваний печени среди жителей Волгограда и Волгоградской области и определены группы больных с высоким риском нежелательных лекарственных реакций.

2. Изучено влияние хронических диффузных заболеваний печени на активность ферментных систем биотрансформации лекарственных средств СУР3А4 и СУР2С9.

3. Впервые произведено ранжирование среди хронических диффузных заболеваний печени по степени влияния на активность ферментных систем биотрансформации лекарственных средств СУР3А4 и СУР2С9.

4. Впервые разработан алгоритм, позволяющие улучшить результаты лечения у пациентов страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени на основании определения активности ферментов СУР3А4 и СУР2С9.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы врача клинического фармаколога, гастроэнтеролога и терапевта г.Волгограда методик определения активности СУР3А4 и СУР2С9 с целью оптимизации фармакотерапии у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Результаты диссертационного исследования имеют существенную научную ценность, так как определяют причины высокой частоты встречаемости в г. Волгограде нежелательных лекарственных реакций у пациентов, страдающих диффузными заболеваниями печени и предлагают простой метод их

профилактики. Результаты работы включены в лекционные курсы на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов ФУВ.

Методология исследования

Планирование научной работы основывалось на общих гносеологических принципах, подразумевающих проведение двух ключевых этапов исследования – теоретического и эмпирического. Теоретический этап исследования состоял в поиске и анализе литературных данных, подтверждающих гипотезу относительно возможности использования методик определения активности СYP3A4 и СYP2C9 с целью оптимизации фармакотерапии у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Целью эмпирического этапа исследования было экспериментальное подтверждение вышеобозначенной гипотезы. Планирование и проведение экспериментальной части исследования было основано на принципах биоэтики и GCP. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и статистически обработанных методами непараметрической статистики.

Положения, выносимые на защиту.

1. При диффузных заболеваниях печени активность СYP3A4 снижена в среднем на 40,65%; а активность СYP2C9 снижена в среднем на 67,55%, что требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

2. При таких заболеваниях как алкогольный фиброз печени, преимущественно снижена активность СYP3A4, что имеет принципиальное значение для режима дозирования препаратов – субстратов 3A4 таких как: амитриптилин, аторвастатин, дексаметазон, нифедипин, омепразол, пропafenон, клопидогрел и т.д.

3. При таких заболеваниях как неалкогольная жировая болезнь (гепатоз) печени преимущественно снижена активности СYP2C9, что имеет важное значение для дозирования препаратов – субстратов СYP2C9 таких как: S – варфарин, пироксикам, диклофенак, индометацин, лосартан, пероральные сахароснижающие препараты и т.д.

Апробация работы.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 10 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Фрагменты работы были представлены в виде докладов и обсуждены на юбилейной 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», г.Волгоград, 2012, IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии», г.Казань, 2012, ежегодных научных конференциях ВолгГМУ (2009-2013гг.), Волгоградского общества фармакологов и клинических фармакологов (2009-2013гг).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в клинике кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ (ректор и зав. кафедрой академик РАМН, д.м.н., профессор В.И.Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

На I этапе проводилось одномоментное ретроспективное эпидемиологическое исследование для выявления структура хронических диффузных заболеваний печени среди пациентов госпитализированных в терапевтические и гастроэнтерологические отделения стационаров Волгограда по поводу заболеваний печени. Проанализировано 457 историй болезни жителей г. Волгограда и Волгоградской области страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени.

На II этапе проведено открытое сравнительное одномоментное контролируемое проспективное клиническое исследование активности ферментных систем биотрансформации лекарственных средств (CYP3A4 и CYP2C9) у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. В исследование было включено 100 пациентов. Первоначально пациенты были стратифицированы на 2 группы: 1-я группа - группа контроля куда включались пациенты с гипертонической болезнью и без патологии печени (n=20); 2-я группа пациенты с верифицированным хроническим диффузным заболеванием печени и сопутствующей гипертонической болезнью (n=80). Критериями включения в первую группу являлись: возраст от 18 до 65 лет; сопутствующая гипертоническая болезнь II, степень АГ 2, риск 3 (высокий) (диагноз устанавливался на основании «Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике, лечению артериальной гипертензии» (третий пересмотр) Всероссийского научного общества кардиологов, 2008г.); отсутствие патологии печени, почек и желудочно-кишечного тракта; наличие добровольно подписанного пациентом согласия на участие в исследовании. Критериями включения во вторую группу являлись: возраст от 18 до 65 лет; сопутствующая гипертоническая болезнь II, степень АГ 2, риск 3 (высокий) (диагноз устанавливался на основании «Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике, лечению артериальной гипертензии» (третий пересмотр) Всероссийского научного общества кардиологов, 2008г.); Диагностированный хронический вирусный гепатит С (диагноз устанавливался на основании Клинических рекомендаций по гастроэнтерологии (2008) под ред. Ивашкина В.Т.); алкогольный фиброз печени (диагноз ставился на основании рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени от 2010 и национального руководства по гастроэнтерологии (2008) под ред. Ивашкина В.Т.); неалкогольный жировой гепатоз печени (диагноз устанавливался на основании рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации от 19.05.2002 и Американской ассоциации по изучению болезней печени от

24.05.2002.); первичный билиарный цирроз печени (Диагноз устанавливался на основании рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени от 2009 и национального руководства по гастроэнтерологии (2008) под ред. Ивашкина В.Т.); отсутствие патологии почек и кишечника; наличие добровольно подписанного пациентом согласия на участие в исследовании. В дальнейшем пациенты включенные во вторую группу стратифицировались по верифицированным диагнозам поражения печени и после рандомизации включались в следующие группы: группа пациентов с верифицированным хроническим вирусным гепатитом С (n=20); группа пациентов с верифицированным алкогольным фиброзом печени (n=20); группа пациентов с верифицированным неалкогольным жировым гепатозом печени (n=20); группа пациентов с верифицированным первичным билиарным циррозом печени (n=20).

Критерии исключения из исследования на втором этапе являлись: невозможность отмены терапии лекарственными средствами являющимися ингибиторами или стимуляторами изоферментов СYP2C9 и СYP3A4; наличие сахарного диабета тип 1 и 2; значительное увеличение или снижение веса (>5% общего веса тела) в течение 3 месяцев до скрининга; беременность и кормление грудью; одновременный прием препаратов, оказывающих влияние на функцию печени; декомпенсированные заболевания и острые состояния, которые могут повлиять на участие в программе исследования; ХПН (креатинин сыворотки > 130 мкмоль/л); онкологические заболевания; выраженный аортальный стеноз, в том числе идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз; тяжелое ожирение III ст. (ИМТ > 45 кг/м²); любые нарушения ритма сердца в анамнезе; синусовая брадикардия < 50 уд/мин и/или синусовая тахикардия > 100 уд/мин; неспособность пациента адекватно оценивать свое состояние; психические расстройства в анамнезе; индивидуальная непереносимость препаратов, включаемых в схему лечения; участие пациента в других клинических исследованиях в течение месяца до включения в данное исследование.

Всем пациентам исследуемых групп после подписания информированного согласия и включения в исследование отменяли препараты, оказывающие влияние на функциональное состояние изофермента СYP2C9 и СYP3A4 на срок соответствующий 5 периодам полувыведения препарата. Все пациенты на отмывочный период и весь период исследования госпитализировались в стационар НУЗ «ОКБ на станции Волгоград-1» ОАО «РЖД» г. Волгоград. После отмывочного периода всем больным определялись регистрировалась активность системы СYP3A4 и СYP2C9, а также функциональное состояние печени и почек, показатели углеводного обмена и гемодинамики, общий и биохимический анализ крови. Все группы были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, наличию гипертонической болезни, состоянию углеводного, липидного обменов.

Исходно, с целью выявления нежелательных явлений, оценивались показатели ОАК (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты), ОАМ, биохимического анализа крови (билирубин, АЛАТ, АСАТ, креатинин, ЩФ, альбумин плазмы, ПТИ, общий белок, холестерин), теста на микроальбуминурию и определение СКФ.

Активность ферментов метаболизма СYP2C9 и СYP3A4 определялась на базе лаборатории фармакологической кинетики НИИ фармакологии ВолгГМУ

Оценка функционального состояния печени.

Оценка функционального состояния печени осуществлялась с использованием определения в крови печеночноспецифических ферментов и маркеров функциональной активности печени, таких как общий билирубин, АЛАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза.

Уровень ЩФ оценивался по методу Bessey и Lowry при помощи диагностического набора Ольвекс Диагностикум.

Уровень билирубина оценивался по методу Ван-ден-Берга при помощи диагностического набора Vital Diagnostics SPb.

Уровень АЛАТ и АсАТ оценивался при помощи метода Reitman и Frankel при помощи диагностического набора Био-ЛА-Тест.

Состояние липидного обмена

Общий холестерин определяли с помощью тест-системы «CHOLESTEROL liquicolor» (CHOD – PAP Method).

Оценка синтетической функции печени

Общий белок определяли с помощью биуретового метода набором «Общий белок Агат» (ООО «Агат-Мед»).

Альбумин плазмы крови определяли при помощи набора «АЛЬБУМИН ФС» (ЗАО «ДИАКОН-ДС»)

Протромбиновый индекс определялся при помощи набора «Ренампластин» (НПО «Ренам»)

Оценка функционального состояния почек

Оценку функционального состояния почек при сахарном диабете осуществляли при помощи следующих анализов – общий анализ мочи, проба Реберга, концентрация креатинина крови.

Уровень креатинина крови оценивался по методу Яффе при помощи диагностического набора Vital Diagnostics SPb.

Скорость клубочковой фильтрации.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле

Кокрофта-Голта: $СКФ \text{ (мл/мин)} = [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}] / 72 \times \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}$.

Общий анализ мочи. Для установления степени выраженности воспалительного процесса в почках всем больным проводился общий анализ мочи используя стандартные лабораторные методики.

Показатель МАУ определялся при помощи тест-полосок **Микраль-Тест II** Производитель: **Roche**.

Диагностика и показатели динамики выраженности артериальной гипертензии.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли по стандартной методике (Горбунов В.М., 1997; Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. с соавт., 1997; Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., 2001) с помощью неинвазивной портативной системы «АВРМ-04» (Венгрия).

Методика определения активности CYP3A4.

Активность системы цитохрома P-450 CYP3A4 оценивалась на основании MEGX-теста. За основу была взята методика, предложенная Кукесом В.Г. и соавт (2004).

В работе используется хроматографическая система: высокоэффективный жидкостной хроматограф модели HPLC-10Avp (Shimadzu Co., Ltd., Kyoto, Japan), оборудованный диодно-матричным детектором SPD-M10A (Shimadzu Co., Ltd., Japan) и инжектором Rheodyne модели 7725i с петлей ввода на 20 мкл (Rheodyne, Cotati, CA 94928), хроматографическая колонка Supelcosil LC₁₈ 4,6*150 со средним размером частиц 5 μm.

Определение активности изофермента CYP2C9.

Определение активности изофермента CYP2C9 проводилось с использованием пробы с лозартаном. За основу была взята методика, предложенная Babaoglu M. с соавторами (Babaoglu M.O., Yasar U., Sandberg M. et al., 2004). Сущность метода заключается в использовании специфического маркера, метаболизируемого с участием системы цитохрома CYP2C9. В моче пациента определялась концентрация специфического маркера и его метаболита через определенное время после введения. В зависимости от соотношения концентраций специфического маркера и его метаболита в моче оценивалась функциональная активность системы цитохрома CYP2C9. В качестве маркера по данной методике использовался лозартан и его метаболит - EXP3174.

Концентрацию лозартана и EXP3174 определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с использованием хроматографа Shimadzu: флуоресцентный детектор RF10Ax1 (с поглощением на 250 нм и излучением на 370 нм для лозартана и его метаболита EXP3174), помпа LC20AD, термостат CTO20A, дегазатор DGU20A3, петля ввода «Rheodyne» объемом 20 мкл, хроматографическая колонка «Zorbax SB-Phenyl» 4,5*150.

Стандартизация по водно-солевой нагрузке.

Все пациенты были информированы о необходимости вести учет объема потребляемой жидкости: выпитые напитки (чай, минеральная и питьевая вода) и жидкая часть пищи (бульоны супов). При необходимости объем потребляемой жидкости дополняется за счет питьевой воды до суммарного объема в 2 литра (Мухин Н.А., 2009).

Результаты исследований и их обсуждения.

На первом этапе было проанализировано 457 историй болезни пациентов госпитализированных в отделения терапевтического профиля Волгограда за 2010-2012 годы с верифицированным диагнозом хроническое диффузное заболевание печени различной этиологии. Из них 299 (65,4%) мужчин и 158 (34,6%) женщин в возрасте от 18 до 65 лет.

Средний возраст пациентов составил $48,21 \pm 9,7$ лет. В группе пациентов мужчин средний возраст составил $46,77 \pm 9,8$ лет. В группе пациентов женщин средний возраст составил $50,96 \pm 8,88$ лет. Таким образом средний возраст среди мужчин и женщин по сравнению с средним возрастом во всей выборке достоверно сопоставим.

При анализе данных пациентов в общей выборке были выявлены следующая структура хронических диффузных заболеваний печени: хронический вирусный гепатит С (28,86%), алкогольная болезнь печени (27%), неалкогольный жировой гепатоз печени (23,4%), первичный билиарный цирроз печени (3,4%), криптогенный цирроз печени и сочетание этиологических факторов (15,68%) (рис. 1)

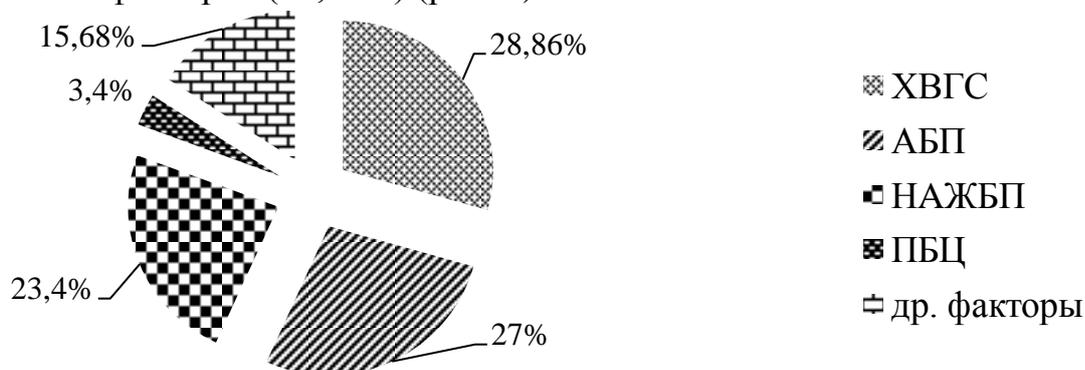


Рис 1. Структура хронических диффузных заболеваний печени в общей выборке пациентов.

При анализе данных пациентов мужчин была выявлена следующая структура хронических диффузных заболеваний печени: хронический вирусный гепатит С (31,9%), алкогольная болезнь печени (32,9%), неалкогольный жировой гепатоз печени (15,6%), первичный билиарный цирроз печени (1,04%), криптогенный цирроз печени и сочетание этиологических факторов (14,9%).

При анализе данных пациентов женщин была выявлена следующая структура хронических диффузных заболеваний печени: хронический вирусный гепатит С (23%), алкогольная болезнь печени (15,79%), неалкогольный жировой гепатоз печени (38,16%), первичный билиарный цирроз печени (7,89%), криптогенный цирроз печени и сочетание этиологических факторов (17,1%).

Таким образом у пациентов мужчин, включенных в исследование чаще встречались такие патологии как ХВГС – 31,9% случаев и АБП – 32,9% случаев. В группе женщин чаще всего встречались ХВГС – 23% случаев и НАЖБП – 38,16% случаев.

Среди 457 пациентов сопутствующие заболевания встречались у 373 (81,6%), причем в группе пациентов мужчин сопутствующими заболеваниями страдали 226 пациентов (75,5%), а в группе пациентов женщин сопутствующие заболевания встречались у 147 пациенток (93%).

У 373 пациентов, находившихся на лечении в отделениях терапевтического профиля стационаров Волгограда выявлена следующая структура сопутствующих заболеваний (коморбидность с синдромом «взаимного отягощения»): гипертоническая болезнь (22%), сахарный диабет (10,9%), сахарный диабет + гипертоническая болезнь (19,8%) ишемическая болезнь сердца (13,9%), нарушение ритма сердца (5,3%), другие этиологические факторы (13,1%) (рис. 2)

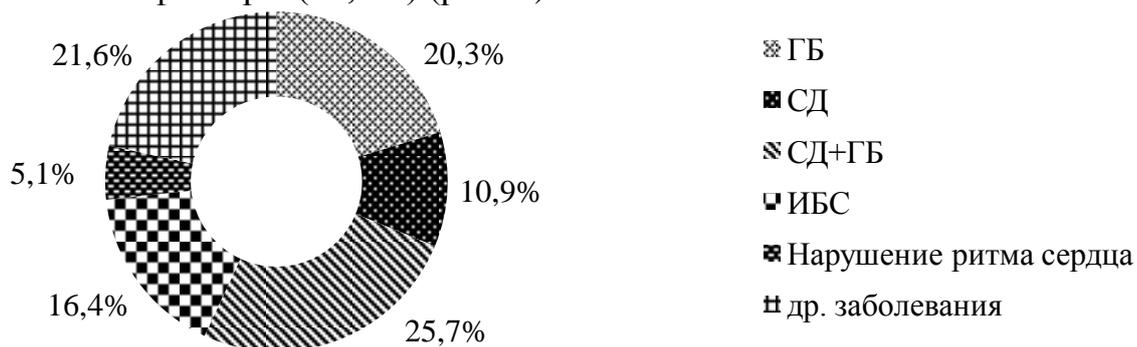


Рис 2. Распределение сопутствующих заболеваний в основной выборке пациентов.

У 226 пациентов мужчин, находившихся на лечении в отделениях терапевтического профиля стационаров Волгограда выявлена следующая структура сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь (22,1%), сахарный диабет (10,7%), сахарный диабет + гипертоническая болезнь (9,4%) ишемическая болезнь сердца (21,5%), нарушение ритма сердца (5,8%), другие этиологические факторы (30,5%).

У 147 пациентов женщин, находившихся на лечении в отделениях терапевтического профиля стационаров Волгограда выявлена следующая структура сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь (18,5%), сахарный диабет (11,1%), сахарный диабет + гипертоническая болезнь (42%) ишемическая болезнь сердца (11,3%), нарушение ритма сердца (4,4%), другие этиологические факторы (12,7%).

В результате у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени наиболее часто встречаемыми сопутствующими патологиями были: гипертоническая болезнь в 20,3% случаев, ИБС в 16,4% случаев и сочетание сахарного диабета+гипертоническая болезнь в 25,7% случаев. Причем в группе мужчин чаще встречались гипертоническая болезнь в 22,1% случаев и ИБС в 21,5% случаев, а в группе женщин гипертоническая болезнь в 18,5% случаев и сочетание сахарного диабета и гипертонической болезни в 42% случаев.

На втором этапе в исследование было включено 100 пациентов коренных жителей г.Волгограда и Волгоградской области в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст больных составлял $48,6 \pm 9,85$ лет; мужчин - 60 человек

(60%), женщин – 40 человек (40%). Была выполнена их стратификация по верифицированному диагнозу на 5 групп: 1-я группа пациентов без патологии печени с гипертонической болезнью (контрольная группа) - 20 человек; 2-я группа пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и сопутствующей гипертонической болезнью – 20 человек; 3-я группа пациентов с алкогольной болезнью печени и сопутствующей гипертонической болезнью – 20 человек; 4-я группа пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и сопутствующей гипертонической болезнью – 20 человек; 5-группа пациенты с первичным билиарным циррозом печени и сопутствующей гипертонической болезнью – 20 человек.

При оценке функционального состояния гепатоцитов установлено, что у пациентов, включенных в первую группу (контроль) уровень билирубина составил $13,1 \pm 3,06$ мкмоль/л, у пациентов второй группы – $131,5 \pm 29,97$ мкмоль/л, у пациентов третьей группы – $173,3 \pm 22,42$ мкмоль/л, у пациентов четвертой группы – $26,6 \pm 5,61$ мкмоль/л, у пациентов пятой группы – $276,7 \pm 62,17$ мкмоль/л. Таким образом, у пациентов 2 группы уровень билирубина был достоверно выше по сравнению с контрольной группой в 9 раз ($p < 0,05$), у пациентов 3 группы уровень билирубина был достоверно выше по сравнению с контрольной группой в 12 раз ($p < 0,05$), у пациентов 4 группы уровень билирубина был достоверно выше по сравнению с контрольной группой в 2 раза ($p < 0,05$), у пациентов 5 группы уровень билирубина был достоверно выше по сравнению с контрольной группой в 20 раз ($p < 0,05$) (рис.3).

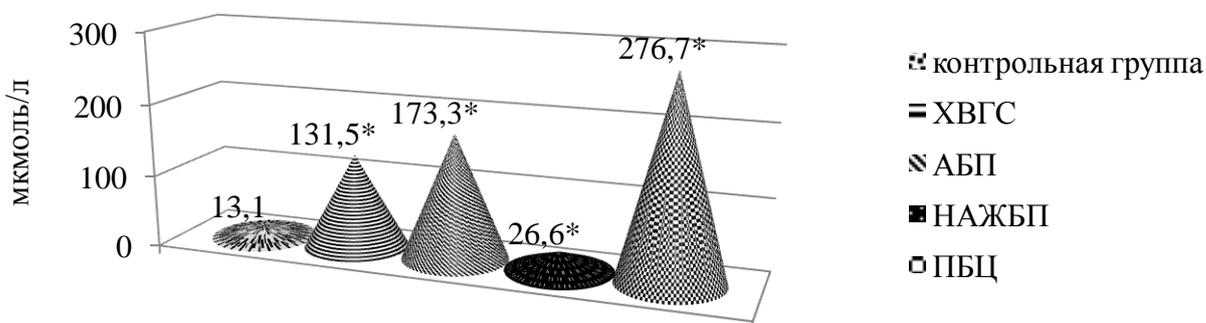


Рис. 3. Количество билирубина у пациентов включенных в исследование
* $p < 0,05$

При исследовании печеночных проб (АЛТ и АСТ) у пациентов, включенных в первую группу средний уровень АЛТ составил $34,1 \pm 4,17$ ед/л, у пациентов второй группы – $81,7 \pm 16,29$ ед/л ($p < 0,05$), у пациентов третьей группы – $74,5 \pm 14,88$ ед/л ($p < 0,05$), у пациентов четвертой группы – $71,1 \pm 7,22$ ед/л ($p < 0,05$), у пациентов пятой группы – $105,7 \pm 13,68$ ед/л ($p < 0,05$). Средний уровень АСТ составил $35,1 \pm 2,61$ ед/л, у пациентов второй группы – $70,9 \pm 12,43$ ед/л ($p < 0,05$), у пациентов третьей группы – $94,5 \pm 15,69$ ед/л ($p < 0,05$), у пациентов четвертой группы – $64,6 \pm 5,05$ ед/л ($p < 0,05$), у пациентов пятой группы – $70,8 \pm 12,64$ ед/л ($p < 0,05$) (рис.4).

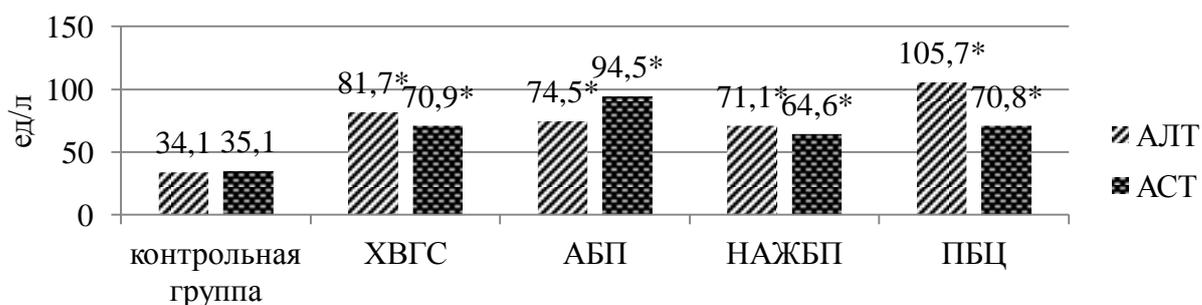


Рис. 4. Уровень АЛТ и АСТ у пациентов включенных в исследование
* $p < 0,05$

При исследовании щелочной фосфатазы у пациентов, включенных в первую группу средний уровень ЩФ составил $266,7 \pm 13,33$ ед/л, у пациентов второй группы – $381,5 \pm 150,96$ ед/л ($p < 0,05$), у пациентов третьей группы – $478,1 \pm 96,1$ ед/л ($p < 0,05$), у пациентов четвертой группы – $302,5 \pm 57,15$ ед/л таким образом отсутствовали достоверные отличия в среднем уровне ЩФ с контрольной группой ($p > 0,05$), у пациентов пятой группы – $814 \pm 78,4$ ед/л ($p < 0,05$).

На основании полученных данных можно отметить, что в группах пациентов страдающих ХВГС, АБП и ПБЦ отмечен наибольший уровень подъема билирубина до $131,5$ мкмоль/л, $173,3$ мкмоль/л, $276,7$ мкмоль/л; а так же наибольший уровень подъема ЩФ до $381,5$ ед/л, $478,1$ ед/л, 814 ед/л соответственно.

Белково-синтетическая функция печени в исследовании определялась на основании показателей уровня общего белка в плазме крови, уровня альбумина и ПТИ. При исследовании уровня альбумина крови у пациентов, включенных в первую группу средний уровень альбумина составил $45,1 \pm 6,15$ г/л, у пациентов второй группы – $37,5 \pm 9,44$ г/л ($p > 0,05$), у пациентов третьей группы – $33,3 \pm 5,41$ г/л ($p < 0,05$), у пациентов четвертой группы – $41,9 \pm 5,04$ г/л ($p > 0,05$), у пациентов пятой группы – $36,3 \pm 2,77$ г/л ($p < 0,05$). Таким образом у пациентов 2 и 4 групп отсутствовали достоверные отличия в средних уровнях альбумина крови по сравнению с контрольной группой.

При исследовании уровня ПТИ у пациентов, включенных в первую группу средний уровень составил $95,2 \pm 2,38\%$, у пациентов второй группы – $73,3 \pm 15,13\%$ ($p < 0,05$), у пациентов третьей группы – $72,5 \pm 8\%$ ($p < 0,05$), у пациентов четвертой группы – $97,4 \pm 4,84\%$ ($p > 0,05$), у пациентов пятой группы – $90,7 \pm 7,79\%$ ($p > 0,05$). Таким образом у пациентов 4 и 5 групп отсутствовали достоверные отличия в средних уровнях ПТИ по сравнению с контрольной группой.

При исследовании уровня общего белка плазмы у пациентов, включенных в первую группу средний уровень составил $67,2 \pm 4,79$ г/л, у пациентов второй группы – $52,7 \pm 7,43$ г/л ($p < 0,05$), у пациентов третьей группы – $59,2 \pm 8,33$ г/л ($p < 0,01$), у пациентов четвертой группы – $62,5 \pm 3,76$ г/л ($p < 0,01$), у пациентов пятой группы – $67,4 \pm 6,14$ г/л ($p > 0,05$). Таким образом у пациентов 5 группы отсутствовали достоверные отличия в средних уровнях общего белка плазмы по сравнению с контрольной группой.

Учитывая вышеперечисленные данные можно сказать что при таких заболеваниях как ХВГС и АБП отмечено наибольшее снижение уровня альбумина в плазме (36,2 г/л и 33,3 г/л соответственно), а так же наибольшее снижение общего белка в плазме – 52,7 г/л и 59,2 г/л соответственно и снижение ПТИ до 73,3% и 72,5% соответственно.

Состояние липидного обмена оценивалось по уровню холестерина плазмы крови. При исследовании холестерина плазмы крови у пациентов, включенных в первую группу средний уровень составил $5,14 \pm 0,68$ ммоль/л, у пациентов второй группы – $3,95 \pm 0,73$ ммоль/л ($p < 0,05$), у пациентов третьей группы – $4,4 \pm 0,88$ ммоль/л ($p > 0,05$), у пациентов четвертой группы – $5,66 \pm 0,69$ ммоль/л ($p > 0,05$), у пациентов пятой группы – $4,8 \pm 0,62$ ммоль/л ($p > 0,05$). Таким образом у пациентов 3, 4 и 5 групп отсутствовали достоверные отличия в средних уровнях холестерина плазмы по сравнению с контрольной группой.

Состояние почек оценивалось по уровню креатинина плазмы крови, скорости клубочковой фильтрации и уровню микроальбуминурии.

При исследовании креатинина крови у пациентов, включенных в первую группу средний уровень составил $96,7 \pm 6,22$ мкмоль/л, у пациентов второй группы – $105,1 \pm 6,34$ мкмоль/л ($p > 0,05$), у пациентов третьей группы – $105,6 \pm 7,3$ мкмоль/л ($p > 0,05$), у пациентов четвертой группы – $105,3 \pm 6,16$ мкмоль/л ($p > 0,05$), у пациентов пятой группы – $101,8 \pm 7,41$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Таким образом у пациентов всех исследуемых групп отсутствовали достоверные отличия в средних уровнях креатинина плазмы по сравнению с контрольной группой. Кроме того данные показатели находились в пределах физиологической нормы.

При исследовании СКФ у пациентов, включенных в первую группу средний уровень составил $83,8 \pm 5,78$ мл/мин, у пациентов второй группы – $78,1 \pm 4,01$ мл/мин ($p > 0,05$), у пациентов третьей группы – $80,1 \pm 2,45$ мл/мин ($p > 0,05$), у пациентов четвертой группы – $79,8 \pm 4,79$ мл/мин ($p > 0,05$), у пациентов пятой группы – $78,4 \pm 2,44$ мл/мин ($p > 0,05$). Таким образом у пациентов всех исследуемых групп отсутствовали достоверные отличия в средних уровнях СКФ плазмы по сравнению с контрольной группой. Кроме того данные показатели находились в пределах физиологической нормы.

При исследовании МАУ у пациентов, включенных в первую группу средний уровень составил $20,1 \pm 1,74$ мг/мл, у пациентов второй группы – $20,8 \pm 1,2$ мг/мл ($p > 0,05$), у пациентов третьей группы – $23,4 \pm 3,68$ мг/мл ($p > 0,05$), у пациентов четвертой группы – $21,4 \pm 1,85$ мг/мл ($p > 0,05$), у пациентов пятой группы – $20,2 \pm 1,28$ мг/мл ($p > 0,05$). Таким образом у пациентов всех исследуемых групп отсутствовали достоверные отличия в средних уровнях МАУ плазмы по сравнению с контрольной группой. Кроме того данные показатели находились в пределах физиологической нормы.

В результате анализа полученных данных достоверного снижения выделительной функции почек не обнаружено.

По результатам суточного мониторирования артериального давления было определено что, у пациентов, включенных в первую группу средний уровень систолического артериального давления составил $159,2 \pm 6,24$ мм.рт.ст., у пациентов второй группы - $153,9 \pm 5,85$ мм.рт.ст ($p > 0,05$), у пациентов третьей группы - $156,6 \pm 8,31$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), у пациентов четвертой группы - $156,1 \pm 7,07$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) и у пациентов пятой группы - $163,9 \pm 7,95$ мм рт. ст. ($p > 0,05$)

У пациентов, включенных в первую группу средний уровень диастолического артериального давления составил $92 \pm 3,67$ мм.рт.ст., у пациентов второй группы - $93,6 \pm 3,35$ мм.рт.ст ($p > 0,05$), у пациентов третьей группы – $93,8 \pm 2,28$ мм.рт.ст. ($p > 0,05$) , у пациентов четвертой группы – $92,5 \pm 3,15$ мм.рт.ст. ($p > 0,05$) и у пациентов пятой группы – $93,8 \pm 2,19$ мм.рт.ст. ($p > 0,05$). Таким образом, у пациентов во всех группах отсутствовали достоверные отличия в средних уровнях систолического и диастолического артериального давления.

Функциональное состояние системы цитохрома P-450 CYP3A4 у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

Исходно у всех пациентов первой группы с гипертонической болезнью II стадии, степень АГ2, риск 3 (высокий), без нарушений функции печени и почек показатели активности системы цитохрома P-450, в частности изофермента CYP3A4 находились в физиологических значениях и были равны $69,9 \pm 3,86$ нг/мл. Если у взрослых людей определяемое количество MEGX в плазме крови находится в пределах 60-80 нг/мл, то это свидетельствует о нормальном уровне активности ферментной системы печени CYP3A4. У пациентов второй группы с хроническим вирусным гепатитом С отмечалось снижение активности изофермента цитохрома P-450 CYP3A4 до уровня $29,75 \pm 4,26$ нг/мл, что на 57,4% ниже значения в контрольной группе.

У пациентов с алкогольной болезнью (фиброзом) печени с сопутствующей гипертонической болезнью II стадии, степенью АГ 2, риском 3 (высоким) показатели активности системы цитохрома P-450, в частности изофермента CYP3A4 были снижены по сравнению с нормой и были равны $42,8 \pm 12,48$ нг/мл, что на 38,9% ниже значения в контрольной группе. Таким образом у пациентов с алкогольной болезнью печени отмечено достоверное снижение активности изофермента CYP3A4.

У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей гипертонической болезнью II стадии, степенью АГ 2, риском 3 (высоким) показатели активности системы цитохрома P-450, в частности изофермента CYP3A4 были снижены по сравнению с нормой и были равны $53,86 \pm 8,13$ нг/мл, что на 22,9% ниже значения в контрольной группе. Таким образом у пациентов с алкогольной болезнью печени отмечено достоверное снижение активности изофермента CYP3A4.

У пациентов с первичным билиарным циррозом печени с сопутствующей гипертонической болезнью II стадии, степенью АГ 2, риском 3 (высоким)

показатели активности системы цитохрома Р-450, в частности изофермента СУР3А4 были снижены по сравнению с нормой и были равны $39,5 \pm 5,37$ нг/мл, что на 43,4% ниже значения в контрольной группе. Таким образом у пациентов с алкогольной болезнью печени отмечено достоверное снижение активности изофермента СУР3А4.

На основании выполненного исследования проведено ранжирование хронических диффузных заболеваний печени по степени угнетения активность изофермента СУР3А4. Установлено, что достоверно наибольшее снижение активности СУР3А4 происходит на фоне хронического вирусного гепатита С (рис. 5).

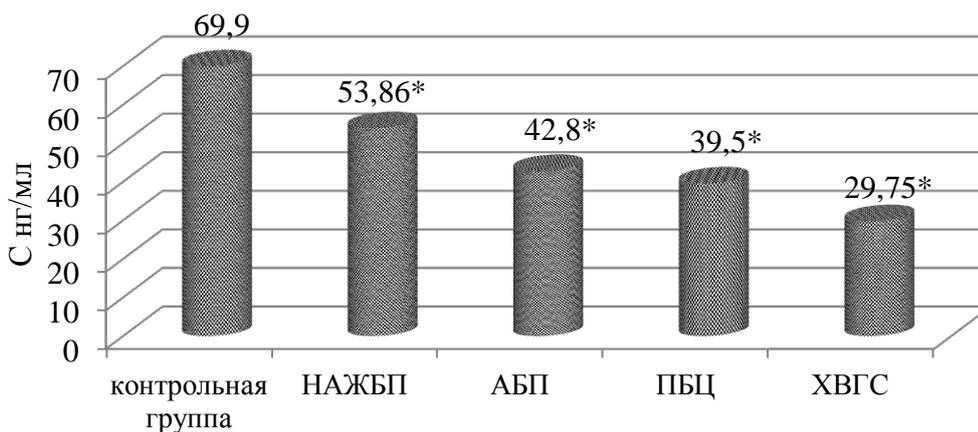


Рис. 5 Распределение ХДЗП в зависимости от степени угнетения активности СУР3А4 * $p < 0,05$

Функциональное состояние системы цитохрома Р-450 СУР2С9 у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

При исследовании концентраций лозартана и его метаболита ЕХР3174 в моче, собранной в течение двадцати четырех часов с момента перорального приема 25 мг лозартна, у пациентов контрольной группы были выявлены следующие данные. Средняя концентрация лозартана составила $518,7 \pm 29,87$ нг/мл. В контрольной группе средняя концентрация метаболита лозартана ЕХР3174 составила $535,9 \pm 21,16$ нг/мл. Слоз/Сехр в контрольной группе было в интервале $0,97 \pm 0,07$, что позволяет сказать о нормальной активности СУР2С9. При исследовании аналогичных показателей в группе пациентов страдающих ХВГС средняя концентрация лозартана в моче составила $390,6 \pm 35,13$ нг/мл, что на 24,7% ниже чем в контрольной группе; средняя концентрация метаболита лозартана ЕХР3174 составила $127,2 \pm 18,78$ нг/мл, что на 76,3% ниже чем в контрольной группе. Слоз/Сехр в группе ХВГС было в интервале $3,1 \pm 0,3$, что говорит о снижении активности СУР2С9. Таким образом, присутствовали достоверные различия между концентрациями лозартана и ЕХР3174 у пациентов контрольной группы и пациентов с ХВГС.

При исследовании показателей концентрации лозартана и его метаболита ЕХР3174 в группе пациентов страдающих АБП средняя концентрация лозартана в моче составила $469,1 \pm 31,34$ нг/мл, что на 9,5% ниже чем в контрольной группе; средняя концентрация метаболита лозартана ЕХР3174

составила $363,7 \pm 28,99$ нг/мл, что на 32,2% ниже чем в контрольной группе. Слоз/Сехр в группе АБП было в интервале $1,3 \pm 0,13$, что говорит о снижении активности СУР2С9. Таким образом, присутствовали достоверные различия между концентрациями лозартана и ЕХР3174 у пациентов контрольной группы и пациентов с АБП.

При исследовании показателей концентрации лозартана и его метаболита ЕХР3174 в группе пациентов страдающих НАЖБП средняя концентрация лозартана в моче составила $432,25 \pm 99,53$ нг/мл, что на 16,7% ниже чем в контрольной группе; средняя концентрация метаболита лозартана ЕХР3174 составила $225,5 \pm 60,23$ нг/мл, что на 57,9% ниже чем в контрольной группе. Слоз/Сехр в группе НАЖБП было в интервале $2,0 \pm 0,43$, что говорит о снижении активности СУР2С9. Таким образом, присутствовали достоверные различия между концентрациями лозартана и ЕХР3174 у пациентов контрольной группы и пациентов с НАЖБП.

При исследовании показателей концентрации лозартана и его метаболита ЕХР3174 в группе пациентов страдающих ПБЦ средняя концентрация лозартана в моче составила $398,9 \pm 28,45$ нг/мл, что на 23% ниже чем в контрольной группе; средняя концентрация метаболита лозартана ЕХР3174 составила $140,1 \pm 25,85$ нг/мл, что на 73,8% ниже чем в контрольной группе. Слоз/Сехр в группе ПБЦ было в интервале $2,93 \pm 0,53$, что говорит о снижении активности СУР2С9. Таким образом, присутствовали достоверные различия между концентрациями лозартана и ЕХР3174 у пациентов контрольной группы и пациентов с ПБЦ.

На основании данных полученных в результате исследования проведено ранжирование хронических диффузных заболеваний печени по степени угнетения активности изофермента СУР2С9. В результате выявлено, что достоверно максимальное угнетение активности СУР2С9 происходит на фоне хронического вирусного гепатита С и первичного билиарного цирроза (рис. 6.).

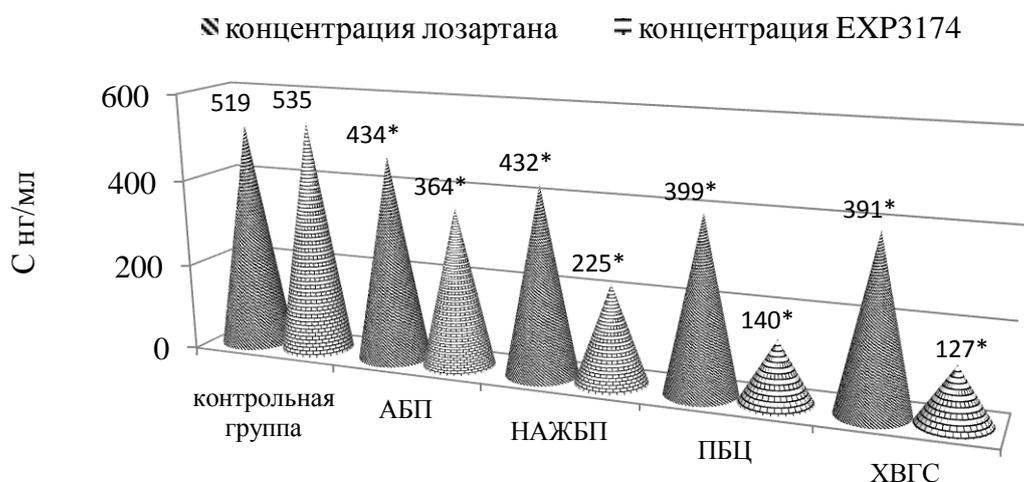


Рис.6 Распределение ХДЗП в зависимости от степени угнетения активности СУР2С9 * $p < 0,05$

Алгоритм для подбора режима дозирования лекарственных средств у пациентов с ХДЗП (схема 1).



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. В результате проведенного эпидемиологического исследования установлено, что среди жителей Волгограда и Волгоградской области, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени встречаются: хронический вирусный гепатит С в 28,86% случаев, алкогольная болезнь (фиброз) печени в 27%, неалкогольная жировая болезнь (гепатоз) печени в 23,4%, первичный билиарный цирроз печени в 3,4%, криптогенный цирроз печени и другие причины - в 15,68%.

2. У пациентов с верифицированным диагнозом - хронический вирусный гепатит С - снижена активность как изофермента системы цитохрома Р-450 CYP3A4, на 57,4% и, так и CYP2C9 на 76,3% по сравнению с нормальными значениями.

3. У пациентов с верифицированным диагнозом - алкогольная болезнь (фиброз) печени - снижена активность как изофермента системы цитохрома Р-450 CYP3A4 на 38,9%, так и CYP2C9 32,2% по сравнению с нормальными значениями.

4. У пациентов с верифицированным диагнозом - неалкогольная жировая болезнь (гепатоз) печени - снижена активность как изофермента системы цитохрома Р-450 CYP3A4 на 22,9%, так и CYP2C9 на 57,9% по сравнению с нормальными значениями.

5. У пациентов с верифицированным диагнозом - первичный билиарный цирроз - снижена активность как изофермента системы

цитохрома Р-450 СYP3A4 на 43,4%, так и СYP2C9 на 73,8% по сравнению с нормальными значениями.

6. У пациентов страдающих алкогольной болезнью (фиброзом) печени, преимущественно снижена активность СYP3A4 на 6,7% больше чем СYP2C9, что имеет принципиальное значение для дозирования препаратов – субстратов СYP3A4, а у пациентов страдающих неалкогольной жировой болезнью (гепатоз) печени преимущественно снижена активности СYP2C9 на 35% больше чем снижена активность СYP3A4, что имеет важное значение для дозирования препаратов – субстратов СYP2C9.

7. Среди изучаемых изоферментов системы метаболизма лекарственных средств СYP3A4 и СYP2C9 у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, лишь снижение активности СYP3A4 коррелирует с такими биохимическими показателями функциональной активности гепатоцитов как изменение уровня общего билирубина ($r=0,89$) и уровнем ЩФ ($r=0,84$).

Практические рекомендации

1. Рекомендовать применение методики количественного определения активности СYP3A4 для пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени перед назначением комплексной терапии.

2. Рекомендовать широкое внедрение разработанного алгоритма в повседневную практику работы врача гастроэнтеролога и терапевта.

3. Рекомендовать включить методику оценки активности системы биотрансформации лекарственных средств (СYP3A4 и СYP2C9) в стандарты и клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению хронических диффузных заболеваний печени.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В дальнейшем планируется внедрение методик определения активности СYP3A4 и СYP2C9 у пациентов с патологией печени в практику многопрофильных стационаров для проведения анализа взаимосвязи активности фермента с фармакокинетикой его субстратов, прогнозирования нежелательных межлекарственных взаимодействий и нежелательных лекарственных реакций у пациентов в условиях полипрагмазии, а также при разработке алгоритмов коррекции режимов дозирования препаратов, в метаболизме которых принимает участие СYP3A4 и СYP2C9.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Островская В. О., Стаценко В. И., Куликова И. В., Шмидт Н. В., Сердюкова Д. М. Фармакоэпидемиологическое исследование структуры врачебных назначений больным с острым нарушением мозгового кровообращения // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №2 (38). – С. 50-52.

2. Рогова Н. В., Бутранова О. И., Куликова И. В., Стаценко В. И., Островская В. О.. Оценка качества жизни больных сахарным диабетом типа 2 как критерий эффективности фармакотерапии // Вестник

Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №1 (37). – С. 111-114.

3. Рогова Н. В., Куликова И. В., Стаценко В. И., Островская В. И. Влияние антител к с-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина на показатели качества жизни больных сахарным диабетом типа 2 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №2 (38). – С. 46-48.

4. Рогова Н. В., Куликова И. В., Стаценко В. И., Рязанова А. Ю., Сергеева С. А., Эпштейн О. И. Сравнительная эффективность антител к с-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина у больных с сахарным диабетом типа 2 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №1 (37). – С. 26-28.

5. Рогова Н. В., Островская В. О., Стаценко В. И., Куликова И. В., Шмидт Н. В., Сердюкова Д. М. Роль лабораторных и инструментальных методов исследования в эффективности лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №2 (38). – С. 53-55.

6. Рогова Н. В., Шмидт Н. В., Куликова И. В., Островская В. О., Стаценко В. И. Изучение назначений антибактериальных препаратов при фармакотерапии внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №3 (39). – С. 33-35.

7. Рогова Н. В., Шмидт Н. В., Стаценко В. И., Сердюкова Д. М., Геворкян М. В. Особенности алгоритма выбора антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у больных с сахарным диабетом типа 2 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №4 (40). – С. 109-114.

8. Петров В. И., Рогова Н. В., Стаценко В. И., Емельянов Д. Н., Лозебная А. С. Изучение активности изофермента СУР3А4 И СУР2С9 системы биотрансформации лекарственных средств у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – №4 (44). – С. 15 - 17.

9. Рогова Н. В., Куликова И. В., Стаценко В. И., Коровина Е. В., Первый Е. И. Влияние фармакологической коррекции препаратом магнеВ6 на состояние углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом типа 2 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – №2 (46). – С. 68.

10. Рогова Н. В., Куликова И. В., Стаценко В. И., Коровина Е. В., Первый Е. И., Перминов А. А., Рязанова А. Ю. Гипомагнемия как один из патогенетических факторов прогрессирования сахарного диабета типа 2

// **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – №3 (47). – С. 35.**

Другие публикации по теме диссертации

11. Стаценко В.И. Изучение активности изофермента CYP3A4 системы биотрансформации лекарственных средств у больных с хроническими вирусным гепатитом С. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы юбилейной 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых студентов с международным участием. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2012. – С. 373.

12. Петров В.И., Рогова Н.В., Стаценко В.И., Ледяев Я.М., Сердюкова Д.М., Геворкян М.В. Влияние хронических диффузных заболеваний печени на активность изофермента CYP3A4 системы биотрансформации лекарственных средств. // Инновации в современной фармакологии: Материалы IV-го съезда фармакологов России. – Москва: Изд-во Фолиум, 2012. – С. 148.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБП – алкогольная болезнь печени

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

МАУ – микроальбуминурия

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПБЦ – первичный билиарный цирроз

ПП – патология печени

САД – систолическое артериальное давление

ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХВГС -хронический вирусный гепатит С

ЩФ – щелочная фосфатаза

Слоз – концентрация лозартана в моче

Сехр – концентрация метаболита EXP3174 в моче

Слоз/Сехр – соотношение концентраций лозартана и его метаболита EXP3174 в моче

CYP2C9 – изофермент 2C9 цитохрома P450

CYP3A4 – изофермент 3A4 цитохрома P 450

GCP - Good Clinical Practice (Надлежащая клиническая практика)