

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

PHARMACOTHERAPY PERSONALIZATION PERSPECTIVES OF PORTAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Parusov A.I., Sychev D.A., Loranskaya I.D.

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Для цитирования: Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д. Перспективы персонализации фармакотерапии портальной гипертензии у больных циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 142–148.

For citation: Parusov A.I., Sychev D.A., Loranskaya I.D. Pharmacotherapy personalization perspectives of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 142–148.

Парусов Андрей Игоревич

Parusov Andrey
andre_webster@mail.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич — Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии

Лоранская Ирина Дмитриевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии

Парусов Андрей Игоревич — аспирант кафедры гастроэнтерологии

Sychev D.A. — Department of Clinical pharmacology and Therapy, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sciences, Professor

Loranskaya I.D. — Department of Gastroenterology, Dr. Med. Sciences, Professor

Parusov A.I. — Department of Gastroenterology, Postgraduate

Резюме

В обзоре представлены сведения о механизмах развития, клинических проявлениях, методах диагностики и фармакотерапии синдрома портальной гипертензии β -адреноблокаторами у больных циррозом печени. Кроме того, рассмотрены основные фармакогенетические аспекты деятельности изофермента цитохрома P450 CYP2D6 и влияние полиморфизма его гена на гемодинамический эффект неселективного β -адреноблокатора пропранолола.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, CYP2D6, пропранолол.

Summary

The review presents mechanisms, clinical manifestations, methods of diagnostics and pharmacotherapy of portal hypertension syndrome with β -blockers in patients with liver cirrhosis. In addition, the article describes pharmacogenetic major aspects of cytochrome P450 2D6 activities and the influence of CYP2D6 polymorphism on the hemodynamic response to non-selective β -blocker propranolol.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, CYP2D6, propranolol.

Цирроз печени (ЦП) – терминальная стадия хронического заболевания печени, вызванного инфицированием вирусом гепатита С или В, злоупотреблением алкоголем или неалкогольной жировой болезнью печени и сопровождающегося тяжелым воспалением, некрозом гепатоцитов и фиброзом. Процесс необратимо прогрессирует к стадии декомпенсации, характеризующейся нарастанием отеочно-асцитического синдрома, печеночной энцефалопатией и возможным развитием кровотечения из варикозно-расширенных вен [21]. Несмотря на стремительный прогресс в диагностических и терапевтических методах управления

хроническими заболеваниями печени, лечение ЦП остается глобальной медико-социальной и экономической проблемой. Например, ЦП алкогольный этиологии занимает восьмое место среди наиболее распространенных причин смертности в США и второе место по смертности среди заболеваний органов пищеварения в мире [13]. Цирроз печени, как причина развития синдрома портальной гипертензии с последующим развитием кровотечения из варикозно-расширенных вен, с каждым годом приводит к повышению уровня смертности [37]. Портальная гипертензия – клинический симптомокомплекс, который

гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления, что приводит к формированию портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени [23]. Портальная вена – в среднем 0,9 см в диаметре, протяженностью 5–8 см, венозное давление в ней достигает 3–7 мм рт. ст. При циррозе печени, как наиболее частой причине возникновения портальной гипертензии, варикозно-расширенные вены развиваются при градиенте давления в печеночной вене ≥ 10 –12 мм рт. ст. Синдром портальной гипертензии формируется вследствие повышения сопротивления портальному току крови на уровне печени (при формировании цирроза) и увеличения объема портальной крови. Клинически он проявляется увеличением размеров селезенки, варикозным расширением вен пищевода и желудка с возможным развитием кровотечения из них, асцитом. Повышение сопротивления портальному току крови возникает в результате действия двух факторов – развития соединительной ткани и перестройки кровотока в печени (механический фактор) и обратимого сокращения перисинусоидальных миофибробластов и гладкомышечных клеток портокаллатеральных сосудов (динамический фактор). Увеличение объема портальной крови при циррозе печени происходит за счет расширения сосудов внутренних органов, приводящего к системной вазодилатации с развитием гиперкинетического типа кровообращения [16].

Варикозно-расширенные вены (ВРВ) на момент установления диагноза цирроза определяются у половины больных. У 30% пациентов с циррозом вирусной этиологии ВРВ пищевода формируются в течение 5 лет. При алкогольном ЦП риск их образования больше – у 50% за 2 года. Кровотечение из ВРВ пищевода и желудка – критическое состояние, при котором в последующие 6 недель умирает 15–20% больных. Вероятность развития кровотечения зависит от нескольких критериев – уровня внутрибрюшного давления, фазы дыхания и выброса биологически активных веществ. К факторам риска относятся: стадия декомпенсации цирроза печени (класс С по Чайлд-Пью), эндоскопические признаки «красных маркеров» (телеангиоэктазии, пятна «красной вишни») [12].

Помимо клинических данных, диагноз портальной гипертензии подтверждается (косвенно) при эзофагогастродуоденоскопии – обнаружение варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости признаками портальной гипертензии служат расширение воротной вены до 13 мм и более, снижение скорости кровотока по ней либо ретроградный кровоток, а также обнаружение портокавальных коллатералей (параумбиликальная вена, варикозное расширение селезеночной вены и др.). Уточнить размеры сосудов и в некоторых случаях предположительную причину нарушения портального кровотока позволяет компьютерная томография и селезеночная или транспеченочная портография. При необходимости возможно определение давления в воротной вене: напрямую – путем ее чрескожной чреспеченочной катетеризации или косвенно – с помощью трансъюгулярной катетеризации одной из печеночных вен, при которой измеряют давление в печеночной вене и давление заклинивания печеночной вены [16].

В клинической практике актуальной является проблема профилактики развития кровотечения такого генеза. Многие годы неселективные β -адреноблокаторы входили в список рекомендуемых препаратов, назначаемых больным циррозом печени в стадии декомпенсации с целью лечения портальной гипертензии и предотвращения развития кровотечения из варикозно-расширенных вен [19].

Первичная профилактика варикозных кровотечений проводится у больных циррозом печени классов А и В по Чайлд-Пью с незначительным варикозным расширением вен и/или при портальной гипертензионной гастропатии. Для этого используются неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%. Пропранолол является широко используемым неселективным β -адреноблокатором. Он обладает антигипертензивным, антиангинальным и антиаритмическим эффектом. Кроме того, способен снижать давление в системе воротной вены, что и обуславливает его назначение с целью превенции развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода [22]. Препарат назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% либо до 55 ударов в минуту при исходно низком пульсе. Дозы пропранолола варьируют от 80 мг в сутки внутрь (начальная) до 320 мг в сутки (максимальная). При достижении целевых дозировок β -блокаторов градиент портального давления снижается ниже 10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения [5]. Эффективность β -адреноблокаторов по предотвращению желудочно-кишечного кровотечения (позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%) считается доказанной в крупных плацебо-контролируемых исследованиях [10, 11, 14, 18]. J. G. Abraldes и соавт. выявили редукцию градиента печеночного венозного давления (ГПВД) более чем на 12% от исходного после внутривенного введения неселективного β -адреноблокатора пропранолола (0,15 мг/кг), что свидетельствовало о хороших перспективах дальнейшей профилактической терапии этим препаратом [20, 30]. Метаанализ 12 клинических испытаний, включавших 943 пациента, перенесших кровотечения из ВРВП, показал, что хороший гемодинамический ответ на фармакотерапию пропранололом, способствующий снижению ГПВД более чем на 20% от исходного и (или) менее 12 мм рт. ст., существенно уменьшал риск их рецидива в отдаленные сроки [26].

Однако, в ряде случаев β -адреноблокаторы не оказывают никакого клинического эффекта [30]. Недостаточная чувствительность к неселективным β -адреноблокаторам может наблюдаться у пациентов, имевших в анамнезе кровотечения из ВРВП, при нарушении функции печени [3]. Кроме того, блокада β -адренорецепторов способна привести к ряду осложнений, среди которых наиболее клинически важными являются бронхоспазм и остановка сердца [25].

В связи с этим в клинической практике возникает необходимость определения предикторов положительного гемодинамического ответа на действие неселективных β -адреноблокаторов с целью прогнозирования эффективности лечения больных циррозом печени.

В настоящее время известны факторы, влияющие на гемодинамический ответ к действию пропранолола:

функция печени, доза введенного лекарственного средства и полиморфизм гена цитохрома 2D6 (CYP2D6), ответственного за метаболизм пропранолола [30].

CYP2D6 – один из изоферментов цитохрома P450, который является одним из наиболее важных ферментов, участвующих в элиминации фармакологически активных, токсичных и потенциально токсичных ксенобиотиков. Ферменты цитохрома P450 являются мембранносвязанными гемопroteинами, которые соединяются с гладким эндоплазматическим ретикулулом [36]. Известно, что субстратами цитохрома являются соединения с различными функциональными группами, которые подвергаются метаболизму путём окисления. Цитохром P450 состоит из группы изоферментов, которые участвуют в биотрансформации широкого диапазона структурно разнообразных химических веществ, как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Хотя эти ферменты имеют высокую степень сходства их аминокислотной последовательности, многие из них имеют различные каталитические функции [36]. Цитохром P450 имеет множество изоформ – изоферментов, которых на данный момент выделено более 1000 видов, разделённых на семейства. В метаболизме лекарственных средств (ЛС) принимают участие ферменты семейств I, II, III. Наиболее важными для метаболизма ЛС и хорошо изученными изоферментами цитохрома P450 являются следующие: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4. Из всех изоферментов наибольший интерес учёных вызывают изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, так как количество лекарственных средств, в метаболизме которых они участвуют, составляет около 80%. По данным анализа 200 самых часто назначаемых ЛС в США (2002 г.) метаболизму подвергаются около 73% ЛС, из них около 75% ЛС метаболизируются изоферментами цитохрома P450. Изоферменты семейства CYP3A метаболизируют 46% ЛС, CYP2C9 – 16%, CYP2C19 и CYP2D6 – 12%, изоферменты семейства CYP1A – 9%, CYP2B6 и CYP2E1 – 2% [39]. Оценка активности данных изоферментов играет важную роль для определения особенностей метаболизма конкретного лекарственного средства, либо комбинации ЛС. Было обнаружено, что CYP2D6 отвечает за метаболизм от 20% до 30% лекарственных препаратов [1, 40]. К этим препаратам относятся трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антагонисты 5HT₃ рецепторов, антипсихотики, опиаты, амфетамины, а также антиаритмические средства и неселективные β-адреноблокаторы, такие, как пропранолол. CYP2D6 играет важную роль в метаболизме пропранолола, в большей степени за счет реакции 4-гидроксилирования (50–95%) [38]. Особенностью данного изофермента является его высокая межвидовая и внутривидовая вариабельность активности, причиной которой является генетический полиморфизм. Такой полиморфизм может приводить к 30–40 кратной разнице в клиренсе препаратов, что приводит к выходу концентрации из терапевтического окна, как по нижней, так и по верхней границе [9]. Как следствие, такие различия в активности CYP2D6 могут привести не только к серьезным нежелательным лекарственным реакциям, но и к полному отсутствию фармакологического эффекта (например, отсутствие анальгетического эффекта опиоидных препаратов).

По активности того или иного фермента метаболизма, в том числе CYP2D6, выделяют следующие группы людей:

1. «Экстенсивные» метаболизаторы (extensive metabolisers) – лица с «нормальной» скоростью метаболизма определенных лекарственных средств.
2. «Медленные» метаболизаторы (poor metabolisers), лица со сниженной скоростью метаболизма определенных лекарственных средств. У таких людей происходит синтез «дефектного» фермента, либо вообще к отсутствию синтеза фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности или даже её отсутствие. У «медленных» метаболизаторов лекарственное средство накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных побочных эффектов, вплоть до интоксикации. В связи с этим для «медленных» метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы лекарственного средства: доза должна быть меньше, чем для «активных» метаболизаторов.
3. «Сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы (ultraextensive metabolisers) – лица с повышенной скоростью метаболизма определенных лекарственных средств. В таком случае синтезируются ферменты метаболизма с высокой активностью, что вызывает быстрое снижение концентрации лекарственного средства в плазме крови. Следствием этого является недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация лекарственного средства в крови. Для «сверхактивных» метаболизаторов доза лекарственного средства должна быть выше, чем для активных метаболизаторов [7].

Для носителей полиморфизмов, снижающих активность фермента CYP2D6, необходим индивидуальный подбор дозировок лекарственных средств. Воздействие ингибирующих веществ на CYP2D6 приводит к повышению концентрации лекарственных средств в организме и их длительной циркуляции, пролонгированию фармакологического эффекта и развитию побочных эффектов. У «медленных» метаболизаторов концентрация пропранолола в крови выше, чем у «экстенсивных», что связано с мутацией C188 (замена цитозина на тимин) и G4268 (замена гуанина на цитозин) [31], однако, доказано, что эти две группы пациентов фенотипически никак не отличаются друг от друга. Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена CYP2D6 на гемодинамический ответ к пропранололу является необходимым условием для оценки степени предполагаемой эффективности последнего и подбора индивидуальной дозы препарата.

Распространенность метаболизаторов по отдельным ферментам метаболизма, в частности CYP2D6, в различных популяциях (этнических группах) также различна. Так, например, у представителей африканских этнических групп частота встречаемости «медленного» метаболизатора больше, чем для европейцев (1,6% против 0,44%) [27], «ультрабыстрого» метаболизатора CYP2D6 – больше среди Ближневосточных и Северных африканских поселений [33]. На территории Российской Федерации проживает множество различных коренных этнических групп, с чем связано большое разнообразие мутантных аллелей CYP2D6 у пациентов российской популяции. Так, например,

полиморфизм CYP2D6*4 у нанайцев встречается достоверно реже, чем у русских – 1,4% vs 17,4%, однако различий фенотипов между нанайцами и русскими не обнаружено; у татар и башкир – 9,5% и 7,1% соответственно [17].

Другая особенность CYP2D6 – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т.е. существование различных форм (аллелей) гена CYP2D6 в результате мутаций. Некоторые из этих аллелей функционально полноценны, активность других значительно снижена. Ещё в 1977 году Idle JR. и Mahgoub A. обратили внимание на различие гипотензивного эффекта у больных артериальной гипертензией, применявших дебризохин и лекарственные средства из группы α -адреноблокаторов [28]. Тогда же было сформулировано предположение о различии в скорости метаболизма (гидроксилирования) дебризохина у разных индивидуумов. У «медленных» метаболизаторов дебризохина гипотензивный эффект этого лекарственного средства был наиболее выражен. Позднее было показано, что у «медленных» метаболизаторов дебризохина замедлен метаболизм и других лекарственных средств, в т.ч. фенацетина, нортриптилина, фенформина, спартеина, энкаирида, пропранолола, гуаноксана, амитриптилина [32].

Было доказано, что у «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 при применении кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола гораздо чаще наблюдается такой побочный эффект как бронхоспазм. Это связано с тем, что у «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 метопролол накапливается в крови в таких высоких концентрациях, при которых кардиоселективность этого лекарственного средства теряется [6]. У «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 наблюдается более выраженный β -адреноблокирующий эффект антиаритмика пропафенона, что обусловлено метаболизацией пропафенона до 5-гидроксипропафенона, который и обладает β -адреноблокирующим эффектом, 5-гидроксипропафенон метаболизируется цитохромом CYP2D6, поэтому у «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 концентрация 5-гидроксипропафенона будет повышена [24].

Кроме того, доказано влияние CYP2D6 на метаболизм β -адреноблокаторов посредством их фармакокинетических параметров. Особенности фармакокинетики различных β -адреноблокаторов в значительной мере определяются степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают 3 группы β -адреноблокаторов: липофильные (к которым и относится пропранолол), гидрофильные, липо- и гидрофильные.

Липофильные β -адреноблокаторы (бетаксолол, карведилол, метопролол и др.) быстро и полностью (около 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Все липофильные β -адреноблокаторы подвергаются биотрансформации путём окисления с участием изофермента цитохрома CYP2D6, причём пресистемный метаболизм β -адреноблокаторов при первом прохождении через печень составляет до 80%. Следует отметить, что биотрансформация липофильных β -адреноблокаторов под действием CYP2D6 имеет стереоселективный характер: CYP2D6

в большей степени метаболизирует R-энантиомеры β -адреноблокаторов, чем S-энантиомеры. Необходимо учитывать, что метаболизм β -адреноблокаторов с эффектом «первого прохождения» через печень может меняться даже при нормальной функциональной активности гепатоцитов: липофильные β -адреноблокаторы, уменьшая печёночный кровоток (пропранолол, например, на 30%), могут замедлять свой собственный метаболизм в печени и таким образом удлинять период полувыведения ($T_{1/2}$) при длительном применении. Липофильные

β -адреноблокаторы, могут замедлять выведение из крови других лекарственных средств, которые метаболизируются в печени (например, лидокаина, гидралазина, теофиллина). Снижение биотрансформации β -адреноблокаторов с выраженным пресистемным метаболизмом особенно выражено у больных циррозом печени, застойной недостаточностью кровообращения и в пожилом возрасте (у этих групп больных доза β -адреноблокаторов должна быть снижена). Липофильные β -адреноблокаторы интенсивно связываются с белками плазмы крови (пропранолол – на 80–93%). У липофильных β -адреноблокаторов отмечается большой объём распределения [8].

Дальнейшие исследования показали, что «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями (как гомозиготы, так и гетерозиготы) функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Результатом этих вариантов является: отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6*5), синтез неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*11, CYP2D6*12, CYP2D6*14, CYP2D6*15, CYP2D6*19, CYP2D6*20) или синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*18, CYP2D6*36). Saxena R. указывает на то, что 95% всех «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 являются носителями вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, остальные варианты встречаются гораздо реже [35].

Следует отметить, что в настоящее время определение функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 уже используется для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейролептиков, что даёт возможность внедрения фармакогенетических анализов с целью корректного назначения схем лечения и неселективных β -адреноблокаторов таких, как пропранолол [34].

Помимо генотипирования в основе оценки активности изоферментов цитохрома P450, для последующего определения индивидуального клинического ответа на прием лекарственного средства, лежат методы фенотипирования. Для фенотипирования изофермента CYP2D6 были разработаны и валидизированы различные методики. Оригинальные тесты с дебризохином и спартеином постепенно заменились клинически более надёжными тестами с декстрометорфаном и метопрололом. Современные методы фенотипирования по определению экзогенных «маркеров» могут приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций, поэтому целесообразно проведение фенотипирования с использованием эндогенных «маркеров» таких, как пинолин, который подвергается O-деметилированию только под действием CYP2D6 с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина [41].

Около 99% метаболита пинолина выводится из организма с мочой, следовательно, в качестве пробы можно использовать этот биообъект [29]. Разработана чувствительная методика количественного определения пинолина и его метаболита в плазме после пробоподготовки твердофазной экстракции с помощью метода высокoeffективной жидкостной хроматографии с трехквადрупольным масс-спектральным детектированием. Данный метод был валидизирован по показателям линейности, селективности, правильности, прецизионности и пределу количественного определения. Аналитический диапазон методики составил 250–1500 пг/мл. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью [2].

В последние годы проводятся исследования по разработке фармакогенетического подхода к назначению лекарственных средств на основе изучения полиморфизма гена CYP2D6 и степени его активности у пациентов российской популяции. В 2016 году было установлено, что наличие у больных алкоголизмом, получающих галоперидол, полиморфизма 1846G>A в гене CYP2D6 (rs3892097) повышает показатели эффективности и снижает безопасность терапии галоперидолом ($p < 0,001$) независимо от способа введения препарата: в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения, или в форме таблеток для приема внутрь. Полиморфизм 3435C>T в гене ABCB1 (rs1045642) не оказывает влияния на показатели эффективности и безопасности терапии галоперидолом [15]. Кроме того, доказано, что галоперидол оказывает ингибирующее действие на активность CYP2D6 (оцененную по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина и пинолина в моче) у пациентов, страдающих алкоголизмом, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения [4].

Влияние полиморфизма гена цитохрома CYP2D6 на гемодинамический эффект пропранолола при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени изучено мало. В 2015 году было проведено исследование, в котором оценивались взаимоотношения между полиморфизмом гена цитохрома CYP2D6, гена β 2-адренорецептора и гемодинамическим эффектом пропранолола у пациентов с циррозом печени китайской этнической группы Хань [42]. В исследовании участвовало всего тридцать пациентов, которым проводилось измерение градиента печеночного венозного давления у пациентов с варикозно расширенными венами пищевода до и после семидневного курса приема пероральной формы пропранолола в дозе 60 мг 2 раза в день. Обнаружены четыре однонуклеотидных полиморфизма CYP2D6. В ходе исследования определено, что полиморфизм гена цитохрома CYP2D6 (188C>T) влияет на гемодинамический ответ к действию пропранолола у пациентов китайской этнической группы Хань с варикозно расширенными венами пищевода. Однако, реакция градиента печеночного венозного давления не может быть полностью прогнозирована полиморфизмом генов цитохрома CYP2D6 и требует дальнейшего изучения [42]. Следует также отметить малочисленность группы больных, принимавших участие в исследовании.

В настоящее время остается неизвестным, является ли действие пропранолола гемодинамически значимым в российской популяции у пациентов с циррозом печени. Это определяет актуальность дальнейшего исследования для разработки индивидуального подхода к оптимизации лечения больных одним из самых тяжелых заболеваний печени, что имеет большое клиническое и социальное значение.

Литература

1. Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров. Фармакокинетика и фармакодинамика, 2015, № 1, с. 4–11.
2. Абдрашитов Р.Х., Петухов А.Е., Смирнов В.В. Разработка и валидация биоаналитической методики количественного определения пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина с целью определения активности изофермента CYP2D6. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2016, т. 14, № 1, с. 190–194.
3. Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2010, № 2, с. 4–12.
4. Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А. с соавт. Влияние галоперидола на активность изофермента цитохрома P450 2D6 у больных алкоголизмом. Биомедицина, 2016, № 1, с. 102–107.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей. – Москва: Литтерра, 2011, с. 59.
6. Бертрам, Катиунг Г. Базисная и клиническая фармакология. – Санкт-Петербург: Невский Диалект, 1998, т. 1, с. 73–86.
7. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – Москва: Реафарм, 2004, с. 18–27, 40–47.
8. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов. Русский медицинский журнал, 2005, т. 13, № 14, с. 932–938.
9. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. Врач, 2007, № 1, с. 6–8.
10. Лапишин А.В., Павлов Ч.С. Желудочно-кишечные кровотечения у больных циррозом печени. // Ивашкин В.Т. Лечение циррозов печени: методические рекомендации. – Москва, 2003, с. 40–48.
11. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Курс клинической гепатологии: Учебное пособие. – Москва: РУДН, 2008, с. 178.
12. Плотникова Е.Ю., Е.Н. Баранова, М.В. Краснова. Состояние вегетативной нервной системы при циррозе печени вирусной этиологии. Гастроэнтерология, 2013, № 2, с. 38–41.
13. Поликарпова Т.С., Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Трудности и новые достижения в диагностике, профилактике и лечении гепаторенального синдрома. Клиническая медицина, 2013, № 11, с. 57–63.
14. Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Вестник новых медицинских технологий, 2007, т. 10, № 1, с. 1–7.
15. Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В. с соавт. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола

- у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Вестник РГМУ, 2015, № 4, с. 36–39.
16. Федосина Е. А., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2012, т. 22, № 5, с. 46–55.
 17. Шуев Г. Н., Сычев Д. А., Сулейманов С. Ш. с соавт. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских. Фармакогенетика и фармакогеномика, 2016, № 2, с. 12–18.
 18. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. с соавт. Протокол диагностики и лечения пациентов с вирусными гепатитами В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2010, т. 20, № 6, с. 4–60.
 19. Abraldes J. G., Tarantino I., Turnes J. et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*, 2003; 37, № 4, p. 902–908.
 20. Abraldes J. G., Villanueva C., Banares R. et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *Journal of Hepatology*, 2008, vol. 48, № 2, p. 229–236.
 21. Ali G., Masoud M. S. Bone marrow cells ameliorate liver fibrosis and express albumin after transplantation in CCl₄-induced fibrotic liver / *Journal of Gastroenterology*, 2012, vol. 4, № 18, p. 263–267.
 22. Andreu V., Perello A., Moitinho E. et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *Journal of Hepatology*, 2002, vol. 36, № 3, p. 356–61.
 23. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J. C., Abraldes J. G. The management of portal hypertension: rational basis, available treatment and future options. *Journal of Hepatology*, 2008, vol. 48, № 1, p. 68–93.
 24. Chen C., Cook L. S., Li X. Y. et al. CYP2D6 genotype and the incidence of anal and vulvar cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1999, 8, № 4, 317–321.
 25. D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2004, № 2, p. 349–360.
 26. D'Amico G., Garcia-Pagan C., Luca A., Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterology*, 2006, vol. 131, № 5, p. 1611–1624.
 27. Gaedigk A., Bradford L. D., Marcucci K. A., Leeder J. S. Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2002, vol. 72, № 1, p. 76–89.
 28. Idle J. R., Mahgoub A., Lancaster R. et al. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sciences*, 1978, vol. 22, № 11, p. 979–983.
 29. Jiang X. L., Shen H. W., Yu A. M. Pinoline May be Used as a Probe for CYP2D6 Activity. *Drug Metabolism and Disposition*, 2009, vol. 37, № 3, p. 443–446.
 30. La Mura V., Abraldes J. G., Raffa S. et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 2009; 51, № 2, p. 279–87.
 31. Lai M. L., Wang S. L., Lai M. D. et al. Propranolol disposition in Chinese subjects of different CYP2D6 genotypes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1995; vol. 58, № 3, p. 264–68.
 32. Levy R. H., Thummel K. E., Trager W. F. et al. *Metabolic Drug Interactions*. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 793.
 33. McLellan R. A., Oscarson M., Seidegård J. et al. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians // *Pharmacogenetics*, 1997, vol. 7, № 3, p. 187–91.
 34. Rothstein M. A. *Pharmacogenomics*. – New Jersey: Wiley-liss, 2003, p. 368.
 35. Saxena R., Shaw G. L., Relling M. V. et al. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype. *Human Molecular Genetics*, 1994, vol. 6, № 3, p. 923–926.
 36. Sheridan R. P., Korzekwa K. R., Torres R. A., Walker M. J. Empirical regioselectivity models for human cytochromes P450 3A4, 2D6, and 2C9. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 14, № 50, p. 3173–3184.
 37. Tsochatzis E. A., Bosch J., Burroughs A. K. Liver cirrhosis. *The Lancet*, 2014, vol. 383, № 9930, p. 1749–1761.
 38. Turnes J., Hernandez-Guerra M., Abraldes J. G. et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2006, vol. 43, № 1, p. 34–41.
 39. Williams J. A., Hyland R., Jones B. C. et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios. *Drug Metabolism & Disposition*, 2004, vol. 32, № 11, p. 1201–1208.
 40. Wu X., Yuan L., Zuo J. et al. The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2014, vol. 70, № 1, p. 57–63.
 41. Yu A., Idle J. R., Herraiz T. et al. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics*, 2003, № 13, p. 307–319.
 42. Zhang F., Duan X., Zhang M. et al. Influence of CYP2D6 and β₂-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in Chinese Han patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2016, № 31, p. 829–833.

Reference

1. Abdrashitov R. K., Gildeeva G. N., Ramenskaya G. V., Smirnov V. V. Obzor sushchestvuyushchikh metodik otsenki aktivnosti CYP2D6 s primeneniem ekzogennykh i endogennykh markerov [Review of existing methods for assessing the CYP2D6 activity using exogenous and endogenous markers]. *Farmakokinetika i farmakodinamika*, 2015, № 1, p. 4–11.
2. Abdrashitov R. H., Petukhov A. E., Smirnov V. V. Razrabotka i validatsiya bioanaliticheskoy metodiki kolichestvennogo opredeleniya pinolina i ego metabolita 6-gidroksi-1,2,3,4-tetragidro-beta-karbolina s tselyu opredeleniya aktivnosti izofermenta CYP2D6 [Development and validation of the bioanalytical technique for quantitative determination of pinoline and its metabolite 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline in order to determine the isoenzyme CYP2D6 activity]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2016, v. 14, № 1, p. 190–194.
3. Garbuzenko D. V. Eksperimentalnye metody izucheniya portalnoy gipertenzii [Experimental methods of studying portal hypertension]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2010, № 2, p. 4–12.
4. Zastrozhin M. S., Smirnov V. V., Sychev D. A. et al. Vliyanie galoperidola na aktivnost izofermenta tsitokhroma P450 2D6 u bolnykh alkoholizmom [Effect of haloperidol on cytochrome P450 2D6 isoenzyme activity in patients with alcoholism]. *Biomeditsina*, 2016, № 1, p. 102–107.
5. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Fedosina E. A. Lechenie oslozhneniy tsirroza pecheni: Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachev [Treatment of liver cirrhosis complications: Methodological recommendations for medical doctors]. – Moskva: Litterra, 2011, p. 59.
6. Bertram, Kattsung G. Bazisnaya i klinicheskaya farmakologiya [Basic and Clinical Pharmacology]. – Sankt-Peterburg: Nevskiy Dialekt, 1998, v. 1, p. 73–86.
7. Kukes V. G. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty [Drugs metabolism: clinical and pharmacological aspects]. – Moskva:

8. Kukes V.G., Sychev D.A., Andreev D.A. Klinicheskaya farmakologiya β -adrenoblokatorov [Clinical pharmacology of β -blockers]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2005, v. 13, № 14, p. 932–938.
9. Kukes V.G., Sychev D.A., Shikh E.V. Izucheniye biotransformatsii lekarstvennykh sredstv – put k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti farmakoterapii [The study of drugs biotransformation – a way to increase the effectiveness and safety of pharmacotherapy]. *Vrach*, 2007, № 1, p. 6–8.
10. Lapshin A.V., Pavlov C.S. Zheludochno-kishechnye krovotocheniya u bolnykh tsirrozm pecheni [Gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis]. // Ivashkin V.T. Lechenie tsirrozm pecheni: metodicheskie rekomendatsii. – Moskva, 2003, p. 40–48.
11. Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V. Kurs klinicheskoy gepatologii: Uchebnoe posobie [Course of Clinical Hepatology: A Training Manual]. – Moskva: RUDN, 2008, p. 178.
12. Plotnikova E.U., Baranova E.N., Krasnova M.V. Sostoyaniye vegetativnoy nervnoy sistemy pri tsirroze pecheni virusnoy etiologii [The state of the autonomic nervous system in viral liver cirrhosis]. *Gastroenterologiya*, 2013, № 2, p. 38–41.
13. Polikarpova T.S., Tarasova O.I., Mazurchik N.V., Ogurtsov P.P. Trudnosti i novye dostizheniya v diagnostike, profilaktike i lechenii gepatorenalnogo sindroma [Difficulties and new achievements in the diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*, 2013, № 11, p. 57–63.
14. Pribylov S.A. Korrektsiya disfunktsii endoteliya i portalnoy gipertenzii pri tsirrozach pecheni beta-blokatorami i ingibitorami angiotenzinprevrashchayushchego fermenta [Correction of endothelial dysfunction and portal hypertension with liver cirrhosis with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy*, 2007, v. 10, № 1, p. 1–7.
15. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V. et al. Assotsiatsiya aktivnosti izofermenta CYP2D6 s profilem effektivnosti i bezopasnosti galoperidola u patsientov, stradayushchikh patologicheskimi vlecheniyami k alkogolyu [Association of the isoenzyme CYP2D6 activity with the haloperidol efficacy and safety profile in patients suffering from pathological attraction to alcohol]. *Vestnik RGMU*, 2015, № 4, p. 36–39.
16. Fedosina E.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Printsipy terapii portalnoy gipertenzii u bolnykh tsirrozm pecheni [Principles of portal hypertension therapy in patients with liver cirrhosis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*, 2012, v. 22, № 5, p. 46–55.
17. Shuev G.N., Sychev D.A., Suleymanov S.S. et al. Svrnvenie chastoty polimorfizmov genov CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 v etnicheskikh gruppakh nanyaytsev i russkikh [Comparison of the CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, and SLCO1B1 genes polymorphisms frequency in the Nanais and Russians ethnic groups]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*, 2016, № 2, p. 12–18.
18. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O. et al. Protokol diagnostiki i lecheniya patsientov s virusnymi gepatitami B i C [Protocol for diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2010, v. 20, № 6, p. 4–60.
19. Abalde J.G., Tarantino I., Turnes J. et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*, 2003; 37, № 4, p. 902–908.
20. Abalde J.G., Villanueva C., Bañares R. et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *Journal of Hepatology*, 2008, vol. 48, № 2, p. 229–236.
21. Ali G., Masoud M.S. Bone marrow cells ameliorate liver fibrosis and express albumin after transplantation in CCl₄-induced fibrotic liver / *Journal of Gastroenterology*, 2012, vol. 4, № 18, p. 263–267.
22. Andreu V., Perello A., Moitinho E. et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *Journal of Hepatology*, 2002, vol. 36, № 3, p. 356–61.
23. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abalde J.G. The management of portal hypertension: rational basis, available treatment and future options. *Journal of Hepatology*, 2008, vol. 48, № 1, p. 68–93.
24. Chen C., Cook L.S., Li X.Y. et al. CYP2D6 genotype and the incidence of anal and vulvar cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1999, 8, № 4, 317–321.
25. D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2004, № 2, p. 349–360.
26. D'Amico G., Garcia-Pagan C., Luca A., Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterology*, 2006, vol. 131, № 5, p. 1611–1624.
27. Gaedigk A., Bradford L.D., Marcucci K.A., Leeder J.S. Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2002, vol. 72, № 1, p. 76–89.
28. Idle J.R., Mahgoub A., Lancaster R. et al. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sciences*, 1978, vol. 22, № 11, p. 979–983.
29. Jiang X.L., Shen H.W., Yu A.M. Pinoline May be Used as a Probe for CYP2D6 Activity. *Drug Metabolism and Disposition*, 2009, vol. 37, № 3, p. 443–446.
30. La Mura V., Abalde J.G., Raffa S. et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 2009; 51, № 2, p. 279–87.
31. Lai M.L., Wang S.L., Lai M.D. et al. Propranolol disposition in Chinese subjects of different CYP2D6 genotypes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1995; vol. 58, № 3, p. 264–68.
32. Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F. et al. *Metabolic Drug Interactions*. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 793.
33. McLellan R.A., Oscarson M., Seidegård J. et al. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians // *Pharmacogenetics*, 1997, vol. 7, № 3, p. 187–91.
34. Rothstein M.A. *Pharmacogenomics*. – New Jersey: Wiley-liss, 2003, p. 368.
35. Saxena R., Shaw G.L., Relling M.V. et al. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype. *Human Molecular Genetics*, 1994, vol. 6, № 3, p. 923–926.
36. Sheridan R.P., Korzekwa K.R., Torres R.A., Walker M.J. Empirical regioselectivity models for human cytochromes P450 3A4, 2D6, and 2C9. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 14, № 50, p. 3173–3184.
37. Tsochatzis E.A., Bosch J., Burroughs A.K. Liver cirrhosis. *The Lancet*, 2014, vol. 383, № 9930, p. 1749–1761.
38. Turnes J., Hernandez-Guerra M., Abalde J.G. et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2006, vol. 43, № 1, p. 34–41.
39. Williams J.A., Hyland R., Jones B.C. et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios. *Drug Metabolism & Disposition*, 2004, vol. 32, № 11, p. 1201–1208.
40. Wu X., Yuan L., Zuo J. et al. The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2014, vol. 70, № 1, p. 57–63.
41. Yu A., Idle J.R., Herraiz T. et al. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics*, 2003, № 13, p. 307–319.
42. Zhang F., Duan X., Zhang M. et al. Influence of CYP2D6 and β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in Chinese Han patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2016, № 31, p. 829–833.