ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ СУМІСНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІКІВ

Зупанець І. А., Безугла Н. П., Сахарова Т. С.
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
clinpharm@nuph.edu.ua

Розповсюдженість у практичній медицині такого явища, як поліфармація обумовлюється прагненням лікарів до підвищення ефективності терапії, скорочення термінів одужання пацієнтів та запобігання ускладненням. Призначаючи комбінацію з декількох препаратів, лікар не в повній мірі враховує всі аспекти їх взаємодії (фармацевтичної, фармакодинамічної, фармакокінетичної). Такі взаємодії непередбачувані, оскільки залежать від генетичної індивідуальності, особливостей харчування, впливу чинників довкілля та ін. Найчастіше індивідуальна чутливість організму до ЛП обумовлена інтенсивністю їх метаболізму, та визначається активністю відповідних ферментів, що можуть існувати у вигляді різних ізоформ (ізоферментів). Спадкові генетичні особливості або порушення внаслідок мутацій генів формують різноманітність рівнів ферментної активності у популяціях. Найбільш поліморфним з усіх ферментативних систем метаболізму ЛП є суперсімейство цитохрому P_{450}. За даними біохімічних досліджень ферменти підсімейства CYP2 метаболізують більше половини ліків, які призначаються найчастіше, CYP3 – понад 120 ЛЗ. Необхідно брати до уваги надзвичайно високий ступінь поліморфізму CYP. У носіїв мутантних алелів результат метаболізму навіть ліків з дослідженою «історією перетворення» може відрізнятись від загальновідомих даних. Так, у гомозигот рецесивного алеля CYP2C9*3 клінічний ефект варфарину досягається у дозі 0,5 мг/добу, у той час як для досягнення аналогічно значущого ефекту у домінантних гомозигот добова доза має бути збільшеною у 10-16 разів. Окрім того, кожен ізофермент цитохрому P_{450} може каталізувати метаболізм не одного, а декількох ЛЗ відповідної хімічної структури. Так, при одночасному введенні еритроміцину та циклоспорину має місце їх конкурентна взаємодія за сполучення з цитохромом CYP3A у печінці, що спричиняє значне підвищення концентрації циклоспорину у крові, а, отже, і його токсичності. Прикладом індукції CYP3A є посилення метаболізму (внаслідок – зменшення ефективності) циклоспорину, преднізолону, гормональних контрацептивів при одночасному призначенні рифампіцину. З урахуванням сучасного персоніфікованого підходу до вибору лікарської терапії вивчення активності відповідних ферментів їх біотрансформації, зокрема, мікросомальних ферментів печінки CYP, є необхідним для прогнозування ефективності та безпеки фармакотерапії кожного окремого хворого.

У клініко-діагностичному центрі НФаУ започатковано проведення фармакогенетичних випробувань у форматі клінічних досліджень з тестування активності генотипів CYP2C19 (CYP2C19 G681A та CYP2C19 Trp212Ter) цитохрому P_{450} у здорових добровольців. Отримані результати можуть

розглядатись як «перші ластівки» в роботі зі створення фармакогенетичних паспортів та включені до персональних даних у національній електронній системі e-health.