

## **Біофармацевтичні аспекти клінічної ефективності антиагрегатної терапії**

**Зупанець І.А., Безугла Н.П., Сахарова Т.С.**

*Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації*

*Національний фармацевтичний університет*

*м. Харків, Україна*

*clinpharm@nuph.edu.ua*

За сучасними уявленнями біофармацевтичні фактори, які впливають на ефективність та переносимість лікарських засобів, можна класифікувати на 2 великі групи: ліко-залежні (фармацевтичні) та ліко-незалежні (біологічні). Фармацевтичні фактори включають фізичні та фізико-хімічні властивості активних і допоміжних речовин, лікарську форму тощо та забезпечуються технологічними підходами. Біологічні фактори – це, насамперед, стан фармакокінетичних процесів (всмоктування, розподіл, метаболізм та екскреція), аспекти взаємодії ліків між собою, а також з компонентами їжі, хроноритми, фактори персоналізованості пацієнтів (спадкові ознаки, вік, стать, раса, шкідливі звички (тютюнопаління, вживання алкоголю, наркотичних речовин), маса тіла, супутня патологія (зокрема, патологія органів, які задіяні у процесах біотрансформації та елімінації ліків).

Одним із сучасних напрямків біофармації на сьогодні є широке впровадження результатів фармакогенетичних досліджень, які засновані на знаннях щодо генетично детермінованих особливостей реакції організму на введення лікарського засобу (ЛЗ). Вже накопичено достатньо науково-обґрунтованої інформації щодо шляхів біотрансформації лікарських препаратів за участю мікосомальних ферментів печінки (а саме системи цитохрому P<sub>450</sub>) та визначені групи, так званих, «активних», «повільних» та «надактивних (або швидких)» метаболізаторів. Таке ранжування дозволяє здійснювати персоналізований вибір як препарату, так і адекватної дози у межах збалансованості співвідношення «ефективність/безпека». Саме цю особливість метаболізму покладено в основу практики створення в деяких країнах світу так званого «генетичного паспорту пацієнта».

Особливої актуальності питання набуває при призначенні окремих груп препаратів, наприклад, антикоагулянтів, антиагрегантів, протисудомних, антипсихотичних та інш., концентрація яких значно варіює в залежності від стану «напруження» СYP-ізоферментів. Так, за даними фармакоепідеміологічних досліджень понад 40 млн. пацієнтів в світі приймають антиагрегант клопідогрель з метою профілактики атеротромботичних ускладнень, в тому числі після оперативних втручань. Цей препарат довів свою ефективність в багатьох клінічних дослідженнях, які сумарно включали 79613 пацієнтів зі ішемічною хворобою серця (ІХС). Встановлено, що клопідогрель достовірно знижував частоту

несприятливих подій в порівнянні з плацебо (95% ДІ 0,83-0,93). Але, незважаючи на доведену сумарну ефективність препарату, показано, що деякі пацієнти є менш чутливими до клопідогрелю (недостатня ефективність). Це обумовлено тим, що клопідогрель (який надходить до організму у вигляді проліків) активується низкою ізоферментів системи цитохрому P<sub>450</sub>, в тому числі, CYP2C19. Генетичний поліморфізм цього ферменту і є причиною зниження вираженості антиагрегатної дії клопідогрелю. Поширеність алелей CYP2C19, які викликають проміжну і слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється в залежності від расової / етнічної належності. З 2010 року FDA (США) рекомендує генетичне тестування з визначенням варіантних алелей цитохрому CYP2C19 перед призначенням клопідогрелю. Низка широкомасштабних клінічних досліджень підтвердила прогностичне значення поліморфізму CYP2C19 у пацієнтів, що приймають клопідогрель. У мета-аналізі (2014) дев'яти фармакогенетичних досліджень клопідогрелю, що включив 9685 пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС), була виявлена достовірна асоціація між гомозиготами або гетерозиготами алелей зі зниженою функцією CYP2C19 і збільшеним ризиком смерті у зв'язку з серцево-судинною патологією, інфарктом міокарда або порушенням мозкового кровообігу. Відповідна інформація про можливе зниження активності клопідогрелю у пацієнтів з генетично зниженою функцією CYP2C19 і необхідності проведення генотипування при виборі клопідогрелю як антиагреганта була внесена в інструкцію для медичного застосування клопідогрелю.

Зважаючи на досягнення світової науки та медичної практики в Україні назріла необхідність впровадження системи інформування лікарів та пацієнтів щодо можливої неефективності ліків у зв'язку з особливостями генотипу пацієнтів, а також проведення фармакогенетичного тестування перед призначенням ЛЗ. На підставі результатів тестування та їх інтерпретації лікар формулюватиме рекомендації з вибору ЛЗ та його дозування для індивідуалізованої терапії кожного окремого пацієнта. Особливого значення фармакогенетичне типування набуває при вивченні біоеквівалентності генеричних ЛЗ. Для цього виробники генеричних ЛЗ (Спонсори/заявники клінічних випробувань (КВ) з вивчення біоеквівалентності) повинні у межах системи управління ризиками при проведенні КВ планувати включення до протоколу фармакогенетичне дослідження здорових добровольців аби зменшити ризики отримання некоректного результату.

У Клініко-діагностичному центрі НФаУ вперше в Україні проведено клінічне дослідження з фармакогенетичного тестування активності генотипів CYP2C19 (CYP2C19 G681A та CYP2C19 Trp212Ter) цитохрому P<sub>450</sub> у здорових добровольців, результати яких надані учасникам КВ і можуть стати їм в нагоді в майбутньому при необхідності вибору лікарем ЛЗ, які метаболізуються вказаними ізоферментами.