

От прикладных фармакокинетических исследований – к внедернию персонализированной фармакотерапии в реальную клиническую практику

Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин, Г.С.Маль, Т.М.Григорьева, Ю.В.Лунева, А.А.Степченко, А.А.Корнилов, В.Н.Валюкевич

Курский государственный медицинский университет, Курск

Назначая тот или иной препарат конкретному пациенту, клиницист всегда стоит перед двумя вопросами: какой эффект от проводимого лечения следует ожидать, и какова вероятность развития у пациента нежелательных лекарственных реакций. Особенно это касается медикаментозного вмешательства у больных с социально-значимыми заболеваниями, поскольку в большинстве случаев лечение у них осуществляется неопределенно долго. Представляется очевидным, что заблаговременное определение индивидуальных различий действия лекарственных средств у пациентов является одним из эффективных направлений оптимизации проводимой фармакотерапии. Применение относительно дешевого, необременительного для врача и пациента метода определения фенотипа окислительного метаболизма по показателям фармакокинетики препарата-маркера может позволить оптимизировать терапию многих заболеваний лекарственными средствами, имеющими сходные фармакометаболические пути в организме. С целью повышения качества лекарственной терапии в лечебно-профилактических учреж-

дениях первичного звена в течение последних лет нами изучались возможности прогнозирования лечебного эффекта препаратов путем определения фенотипа окислительного метаболизма с использованием фармакокинетических параметров препарата-маркера эуфиллина (аминофиллина). В качестве модельных заболеваний были взяты язвенная болезнь и ишемическая болезнь сердца с гиперлипидемией.

Материалы и методы

Исследование фармакологического эффекта в группах больных проводили простым слепым рандомизированным методом. Период полувыведения тест-препарата устанавливали путем определения его концентрации в слюне методом высокоэффективной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии на аппарате «Милихром» (РФ) в течение суток после его перорального приема с последующим расчетом фармакокинетических параметров на основании одночастевой кинетической модели с учетом всасывания первого порядка.

Результаты и их обсуждение

В группах больных с ведущими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (на моделях ишемической болезни сердца с гиперлипидемией и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки)

было получено тримодальное распределение больных по скорости окислительного метаболизма.

У пациентов, страдающих язвенной болезнью (120 больных – 78 мужчин и 42 женщины в возрасте от 21 до 45 лет, средний возраст $33 \pm 10,5$ лет), были получены следующие результаты (табл.).

Таблица

Распределение больных язвенной болезнью по скорости окислительного метаболизма в зависимости от клинического эффекта омепразола (* – $< 0,05$)

Синдромы заболевания	Фенотип окислительного метаболизма		
	«быстрый» n=54	«медленный» n=47	«очень медленный» n=19
	1	2	3
Болевой, дни	$4,8 \pm 1,2$	$2,2 \pm 1,0^{*1}$	$1,8 \pm 1,1^{*1}$
Диспепсический, дни	$5,1 \pm 1,1$	$2,5 \pm 1,4^{*1}$	$2,1 \pm 1,2^{*1}$
Диспепсический, баллы	$5,3 \pm 1,7$	$4,6 \pm 1,5^{*1}$	$4,4 \pm 1,3^{*1}$

Сопоставление сроков купирования основных симптомов с исходными показателями окисления выявил следующие закономерности: в группе больных с быстрым фенотипом окисления прием омепразола в дозе 40 мг/сут приводил к значительно позднему развитию клинического эффекта по сравнению с группой медленного фенотипа окисления. У пациентов с очень медленным фенотипом окисления в первые же дни появились такие побочные эффекты, как головная боль, головокружение, сонливость.

У больных ишемической болезнью сердца с гиперлипидемией (121 пациент

в возрасте от 42 до 60 лет ($53,3 \pm 4,8$), среди них мужчин – 47 (55,3%), женщин 38 (44,7%) было получено следующее распределение по фенотипу окислительного метаболизма (рис.).

В обеих группах вмешательства был выявлен меньший гипохолестеринемический эффект ($p < 0,05$) по основным показателям липидного спектра среди лиц с быстрым фенотипом окисления по сравнению с группами медленных и очень медленных «окислителей». Так, снижение холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг/сут в те-

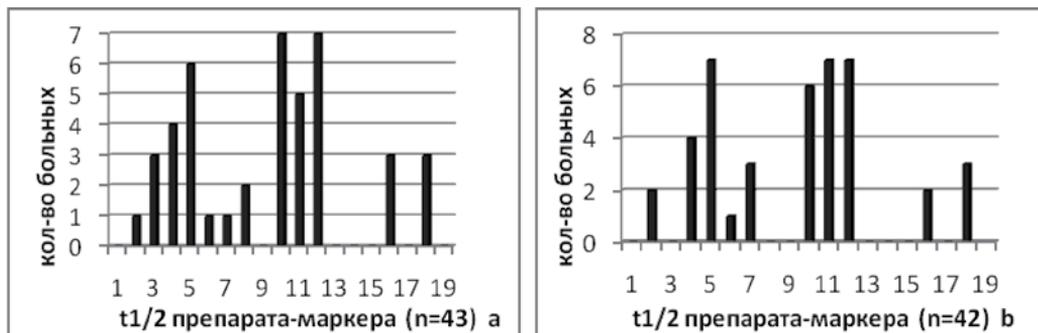


Рис. 1. Гистограмма распределения больных ИБС, находившихся на фармакотерапии симвастатином (а) и аторвастатином (б), по величине периода полувыведения амиофиллина.

чение 8 недель, составило - у быстрых «метаболизаторов» - $19,9 \pm 2,1\%$, у медленных - $33,1 \pm 2,1\%$, у очень медленных - $37,0 \pm 2,3\%$. В группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут в течение 8 недель, эти показатели составили: $24,3 \pm 1,6\%$; $33,1 \pm 2,4\%$ и $39,0 \pm 1,6\%$ соответственно. У 4,7% пациентов с очень медленным фенотипом окисления прием симвастатина в дозе 20 мг/сутки через месяц фармакотерапии сопровождался гепатотоксической реакцией.

Выводы

При быстром фенотипе окисления средние дозы препаратов могут не оказать необходимого клинического эффекта, поэтому суточную дозу у этой категории больных необходимо увеличивать по сравнению со средней стартовой. Наличие медленного фенотипа окисления позволяет ожидать выраженный клинический эффект. Очень медленный фенотип окислительного метаболизма позволяет предполагать возникновение нежелательных лекарственных реакций при достаточном клиническом эффекте, в связи с чем суточная доза препарата может быть уменьшена. В заключение сле-

дует отметить, что хотя предложенный апробированный подход является менее затратным и более удобным, чем прямые фармакокинетические и фармакогенетические тесты, он все же не столь дешев и требует дополнительных усилий и затрат для внедрения в условиях реальной клинической практики.

Список литературы

1. **Арчаков, А.И.** Цитохромы P450, лекарственная болезнь и персоналифицированная медицина. Часть I / А.И.Арчаков, А.В.Лисица, Н.А.Петушкова, И.И.Карузина // Клин. Медицина. – 2008. – №4. – с. 4-8.
2. **Кукес, В.Г.** Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г.Кукес, С.В.Грачев, Д.А.Сычев, Г.В.Раменская. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.
3. **Мищенко, Е.В.** Фармакоэкономическое обоснование применения омепразола при язвенной болезни / Е.В.Мищенко, Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин / Курский науч.-практ. вест. «Человек и его здоровье». Курск, 2003. – № 4. – С. 65-68.