

Фармакогенетичні аспекти та біоеквівалентність

І. Кузнецов, К. Ковалева, В. Тімко,
Доповідач: Чумак Віктор Тимофійович
"КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ ЦЕНТР"ФАРМБІОТЕСТ"

фармакокінетика — отражаєт количественные характеристики «судьбы» отдельно взятой *молекулы лекарства* (биохимическая трансформация молекул лекарства в организме), а **фармакодинамика** — «судьба» организма (*что происходит с организмом*) после действия этого лекарственного вещества (механизм действия и эффекты)

Фармакогенетика — раздел медицинской генетики и клинической фармакологии, изучающий наследственные *основы вариабельности эффектов лекарственных средств и позволяющий предсказывать эффективность и безопасность* (неблагоприятные побочные реакции) при применении лекарственных средств у пациентов.

Генотип — совокупность генов данного организма. Процесс определения генотипа называют *генотипированием*. Тоже касается и *фенотипирования* – **определение фенотипа**.

Фенотип — совокупность характеристик, присущих индивиду на определённой стадии развития. **Фенотип** формируется на основе **Генотипа**, под влиянием внешнесредовых факторов: *разных препаратов, алкоголь, курение, инфекции, пища, тощо.*

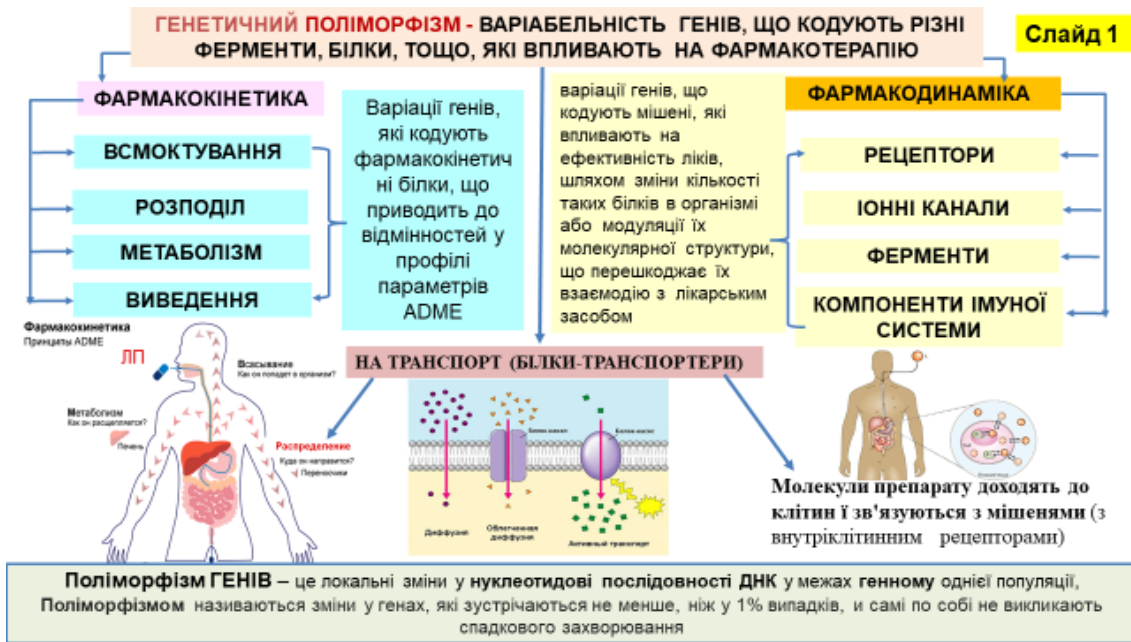
На цьому слайді наведені основні поняття і терміни, що будуть використовуватися у доповіді. Сьогодні будемо говорити про генетичний поліморфізм, як генетичний фактор пацієнта, що впливає на фармакокінетичні характеристики лікарського засобу, у контексті, чому якісний препарат для одних пацієнтів є ефективним, а для інших неефективним, або ще і шкідливим, а треті кажуть, що 3-5 років тому, ці ліки допомагали, а зараз – ні, тобто натякають, що це фальсифікати або неякісні ліки.

Спільним між біоеквівалентністю з гено- і фенотипуванням є те, що вони досліджуються шляхом аналізу майже одних і тих фармакокінетичних параметрів з використанням різних формул і підходів. Таким чином, отримані дані під час дослідження біоеквівалентності, можуть використовуватися при формуванні майже усіх розділів інструкції по медичному застосуванню: від «Фармакологічних характеристик лікарського засобу» до розділу «Термін придатності», а також усі розділи до сьє на препарат від фармацевтичної розробки до клінічної частини, мають бути взаємопов'язані з огляду на фармакокінетику та факторів, що на неї впливають, які вивчає кожен Заявник, при доведенні біоеквівалентності свого генерика.

Так питання не ставилося коли при дослідженні біоеквівалентності використовувалася хроматографія і відстежувалася лише фармакокінетика активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ). Фармбіотест використовує високоефективну тандемну мас-спектрометрію і є можливість одночасно фіксувати фармакокінетику не лише АФІ, але і метаболітів, а це крок до персонального підбору ліків та доз, який досягається методами генотипування і фенотипування. Ряд досліджень показав, що існує міжіндивідуальні і внутрішні коливання фармакокінетичних параметрів, які пов'язані з відмінностями у характері і швидкості метаболізму. А тому коливання фармакокінетичних параметрів, як буде показано далі, не треба приписувати помилками методики.

Індивідуальна активність ізоферментів при відсутності зовнішніх факторів, стабільна протягом життя пацієнта. Але, під дією зовнішніх факторів - різних препаратів, алкоголь, куріння, інфекції, їжа, тощо, активність ізоферментів постійно змінюється. Таким чином, для визначення точної картини ферментної активності та для

підбору адекватної дози препарату потрібно оцінювати поточну активність ізоферментів, про що ми будемо говорити пізніше.



На слайді 1 наведено, що таке генетичний поліморфізм, який через варіабельність генів різних пацієнтів, впливає на фармакотерапію у трьох напрямках: на транспорт АФІ як при всмоктуванні його, так і розподілу АФІ по тканям і органам пацієнта через комплекси молекул АФІ і белків-транспорттерів; метаболізм і виведення АФІ із організму, що відбувається з різною швидкістю у різних пацієнтів через різне співвідношення різних ферментів і звичайно на фармакодинаміку, що наведено у правій частині слайду.

На минулої конференції ми говорили, що для лікарських засобів перорального застосування, а це 75% від застосування ліків, фармакокінетичні параметри, які фіксуються під час дослідження біоеквівалентності, визначаються як технологією його виробництва, так і організмом пацієнта (Слайд 2). Що і на яку частину фармакокінетичних даних впливає, визначає ота вертикальна червона лінія.

«Лекарственный препарат – нужная молекула строго определенной структуры, должна попасть в кровь: в нужное время в определенной концентрации и в нужном месте ЖКТ!»

Стандарти GMP + GCP
 Технологія виробництва ЛЗ + допоміжні речовини + Активні Фармацевтичні Інградієнти - АФІ

Проходження лікарського засобу по Кишково-шлунковому Тракту (КШТ)

Фармакокінетика

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ !!!

Поліморфізм кристалів АФІ:

1.1 * Кубічна	10 %
1.2. Гексагональна	7 %
1.3. Тетрагональна	5 %
1.4. Ромбічна	28 %
1.5. Моноклінна	40 %
1.6. Триклінна	10 %

Скорость растворения = $dv/dt = k_i S (C - C_t)$ Всасывание АФИ в ЖКТ (КШТ)

k_i - константа скорости растворения для конкретного вещества (АФИ) с его кристаллической и полиморфной формой кристалла, оптической изомеризацией; *S* – общая поверхность растворяющегося вещества; *C* – растворимость вещества; *C_t* – содержание вещества в растворе через время *t*

Наказ МОЗ № 190 від 17.04.2007

Слайд 2

Концептуальною основою дослідження фармакокінетичних параметрів, є те, що вони визначаються фармакологічною відповіддю організму на дії лікарського засобу в плані його ефективності та безпеки при лікуванні. Ще раз наголошую що, суттєво на біоеквівалентність препарату (частина ліворуч від червоною лінії) впливає технологія його виробництва, допоміжні речовини, а головне, не тільки чистота діючої речовини і необхідний ізомер – АФІ, *а ще його поліморфізм*, від чого залежить де у КШТ і з якою швидкістю буде проходити розчинення препарату. Тому для лікарських засобів перорального застосування, дуже важливим етапом є фармацевтична розробка і основні вимоги мають бути саме до поліморфізму АФІ, про що є стаття у Державні Фармакопеї, і прикро те, що стаття є, але контролю не має, бо традиційно, радянська школа фармацевтів шукає домішки.

Нагадаю, що поліморфізм АФІ – це коли одна і та ж речовина кристалізується за різними міжмолекулярних параметрами щодо відстані між молекулами у трьох напрямках і кутами, через що кожна з цих форм, що наведені, має свою константу розчинності k_i , а значить і різні фармакокінетичні параметри. У таблиці щодо поліморфізму АФІ, наведено співвідношення різних модифікацій при дослідження різних серій одного із АФІ.

Якщо при фармацевтичній розробці, виробником свідомо підбираються технологічні параметри і вимоги до АФІ та допоміжних речовин то отримують або біоеквівалентний, або модифікований генерик, наприклад, відстроченої дії (синя крива) або пролонгованої дії (зелена крива). Якщо параметри поліморфізму АФІ не контролюються, то на ринок піде фальсифікат, який буде робити сам виробник, де C_{max} «гуляє» у широкому інтервалі від серії до серії, які між собою не будуть біоеквівалентними (горизонтальна червона стрілка на графіці).

Оптимальний підбір усіх технологічних параметрів, у першу чергу вимог до АФІ та допоміжних речовин, мають забезпечити нам біоеквівалентність і лікувальні властивості, що наведені у інструкції по застосуванню. Всі ці параметри мають бути стабільно дотримуватися, і саме це називається дотримання правил GMP, щоб забезпечити потрібну біоеквівалентність для усіх серій, а не лише тієї що подається на реєстрацію.

Динаміку фармакокінетичних даних праворуч від червоної вертикальної лінії визначає фармакогенетичний фактор пацієнта, через різне співвідношення ферментів, які впливають на фармакокінетику у наслідок генетичного поліморфізму, а не помилок методики, що буде показано далі.

Унікальність досліджень біоеквівалентності полягає у тому, що кожен рік, різні лабораторії по декілька разів проводять дослідження фармакокінетики референтного препарату, у якості якого є, як правило, оригінальний препарат. Щоб потім порівняти з фармакокінетику свого генерика. Це означає, що крім традиційного розгляду фармакокінетичних характеристик щодо доведення біоеквівалентності свого генерика, дослідник має експериментальний масив даних і по оригінальному препарату, його властивостей щодо ефективності та безпеки і не лише них.

Якщо препарат не біоеквівалентний, тобто час і значення C_{max} і AUC суттєво відрізняються, що визначається на першій фазі дослідження біоеквівалентності, то це проблема фармацевтичної розробки і на цьому все зупиняється.

Якщо маємо високу міжсуб'єктну варіабельність, то по суті йдеться не про природу АФІ, а про фармакодинаміку, тобто, високу варіабельність відповіді організмів пацієнтів на одну і ту ж молекулу діючої речовини, що обумовлено варіабельністю генів, які кодують ферменти що приймають участь у метаболізмі АФІ, тобто фармакогенетичним фактором пацієнтів – добровольців, що видно вже *по характеру кривих фармакокінетики у частині падіння концентрації АФІ у крові*. Це пов'язано з тим, що 75% лікарських засобів виводяться із організму шляхом метаболізму, швидкість якого і визначається поліморфізмом ферментів, що приймають участь у біотрансформації АФІ, а у разі виведення АФІ у незмінному вигляді, а це решта 25%, – поліморфізмом білків-транспортів.

Звертаю увагу, що стандарти регуляторного плану, зокрема, настанови по біоеквівалентності, де аналіз фармакокінетичних параметрів спрямований у вузькому діапазоні – визначення часу досягнення та значення C_{max} і AUC та використовуються різний дизайн дослідження біоеквівалентності для отримання середньостатистичних даних для середньостатистичного пацієнта, яких у житті замало.

Але ці дані можуть бути враховані заявником і при складанні інструкції по медичному застосуванню у інших розділах, де вже треба враховувати індивідуальність пацієнта, зокрема, підбір доз або побічні реакції, після обробки їх у іншому вигляді ніж у звіті про біоеквівалентність.

Розглянемо на прикладі самого розповсюдженого препарату - амлодипіну, що застосовується при гіпертонії де не застосовується монотерапія і тривалий час підбору необхідної дози хворому та оптимальної комбінації препаратів, може обернутися для нього інсультом.

Після отримання звіту по біоеквівалентності, Заявнику нічого не заважає зробити аналіз, наскільки параметри фармакокінетики відповідають інформації, що наведена у проекті його інструкції по медичному застосуванню (Слайд3).



А у разі міжсуб'єктної варіабельності, яка точно проявиться при застосуванні лікарського засобу у вигляді побічної реакції або відсутності ефективності лікарського засобу, і на це треба звернути увагу у інструкції щодо причин цього явища і відсоток пацієнтів для яких не підійдуть стандартні дози, на що треба звертати увагу лікаря.

На Слайді 3 наведені цитати із інструкції по застосуванню Норваска, текст якого ДЕЦ буде вимагати і від заявника, що буде рееструвати генерик амлодипіну.

Нагадаю, що на перші фазі клінічних досліджень оригінального препарату, визначають фармакокінетику препарату (Рис.1, слайду 3) фармакотоксикологічні і терапевтичні параметри, терапевтичний коридор, меж концентрацій препарату у крові, при які ефективність не значна (крива В), і коли концентрація препарату у крові вже має токсичний рівень (крива С) і таким чином визначається кінетична крива зміни концентрації (А) для доз, що рекомендуються при лікуванні, що підтверджується на другій фазі клінічних випробувань при дослідженні залежності доза-ефект. І саме вона береться за основу при дослідженнях біоеквівалентності (Рис. 2) з врахуванням допустимого діапазону C_{max} .

Перш ніж обговорювати данні по біоеквівалентності генериків, декілька слів по болючому питанні, що генерики, які є на ринку України мають бути біоеквівалентними між собою. Для них же є одна інструкція по медичному застосування, як і для оригінального препарату. М.Я. Головенко колись казав: діти знають із школи, якщо $a=v$, і $v=c$, то і $a=c$) пропоную дотримуватися такого припущення, якщо для таких генериків робилася біоеквівалентність. Саме для цих препаратів існує норма наказу МОЗ № 360, 2005 року: виписка рецептів за міжнародним непатентованим назвам.

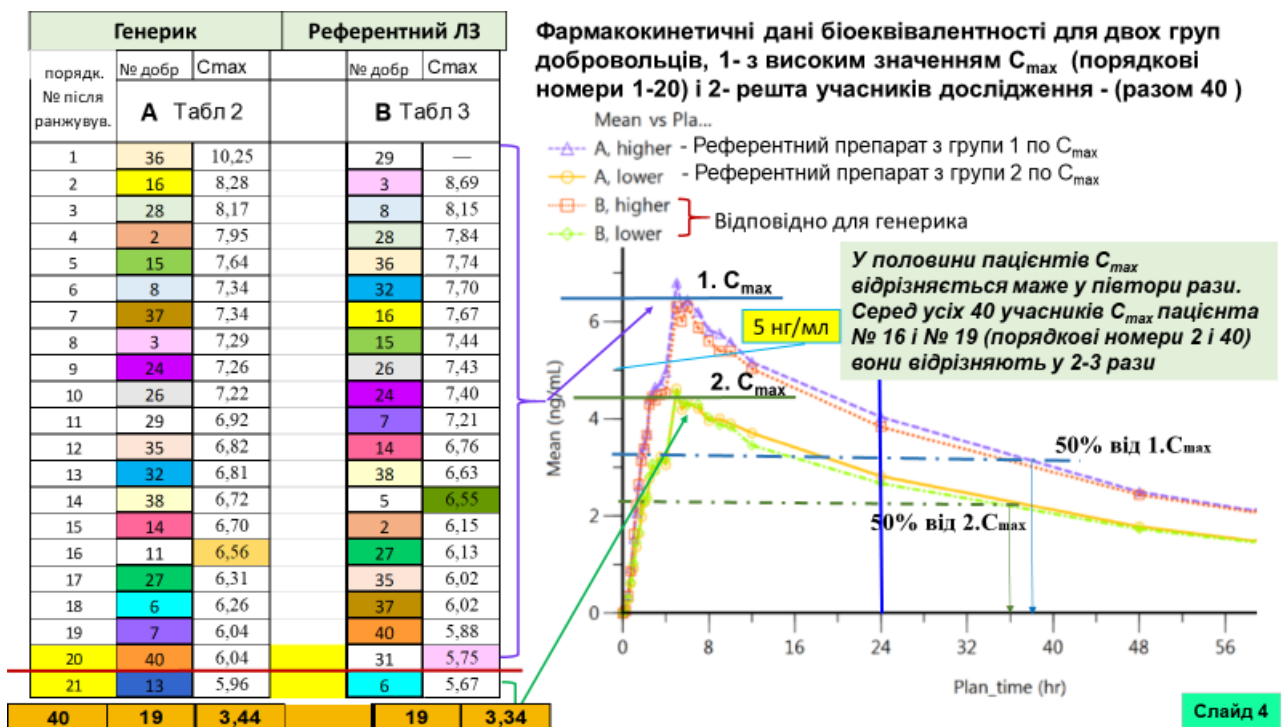
Гострою проблемою залишається ситуація, коли для доброї частини генериків робилися порівняльні клінічні випробування на обмеженій кількості пацієнтів з доведенням терапевтичної еквівалентності, без дослідження фармакокінетики, але не за відповідними правилами, оскільки будь яке дослідження починається з першої фази, а та з фармакокінетики. Ще гірше, коли у 90-х роках вийшла купа «перших генериків» лише на підставі доклінічних випробуваннях на мишах. Але це інша проблема.

При порівнянні даних по фармакокінетики генерика з кривою А рисунку 1 і з даними, що наведені у інструкції по медичному застосуванні у розділі «фармакокінетика» референтного препарату, маємо, що час досягнення і сама C_{max} , та АUC входить у діапазон зміни C_{max} референтного препарату, для якого написана інструкція.

Але не менш важливим є аналіз періоду напіввиведення з плазми крові діючої речовини. У даному випадку наведено у інструкції приблизно 35-50 годин, що не зовсім стикується з рекомендаціями інструкції, що через 24 години, хворий має прийняти наступну дозу препарату. При такому діапазоні часу досягнення концентрації напіввиведення препарату у крові, відповідно до відомої формули, ми маємо очікувати акумуляцію концентрації препарату у крові і рівноважної концентрації не настане взагалі. Тобто, оскільки інтервал між дозами є 24 години, а мінімальний період напіввиведення більше 35 годин, то інтервал між дозами у 5,8 разів менше 4-х періодів напіввиведення (Слайд4!). Таким чином, дані по фармакокінетиці, що отриманні при дослідженнях біоеквівалентності, говорять, що призначення має бути перші два дні через 24 години, а далі через 48, тобто через день. І такі речі потребують уточнення і обговорення з оригінатором.

Дуже важливим з точки зору очікування відсотку пацієнтів, для яких препарат буде неефективним або шкідливим, є аналіз даних по C_{max} для усіх добровольців, що приймали участь у дослідженні, ранжируваних індивідуальних C_{max} від малого значення до великого і порівняння їх з концентрацією C_{max} біоеквівалентності (Рис.3 слайду 3) тобто йдеться про випадки, коли C_{max} пацієнта суттєво перевищує C_{max} біоеквівалентності, через що можна очікувати побічну реакцію, або зменшення ефективності при стандартній дозі - у разі коли C_{max} пацієнта суттєво нижче C_{max} біоеквівалентності. (Дивись слайд 4).

Якщо цей ряд пацієнтів поділити пополам, то виявиться, (таблиця слайду 4, де номери пацієнтів пофарбовані), що у зоні підвищених значень індивідуальних C_{max} - одні і ті ж пацієнти. А у другій групі - лише пацієнти з меншими C_{max} . Біоеквівалентність цих двох груп пацієнтів у яких C_{max} вище ніж C_{max} біоеквівалентності і для другої групи - маємо чітку різницю в фармакокінетиці, з якої виходить, що 50% пацієнтів потребують більш високих доз, ніж стандартна, а у других 50% - навпаки. Аналогічна ситуація і із концентрацією напіввиведення. Тобто, для цих двох груп пацієнтів маємо різні швидкості метаболізму амлодипіну.

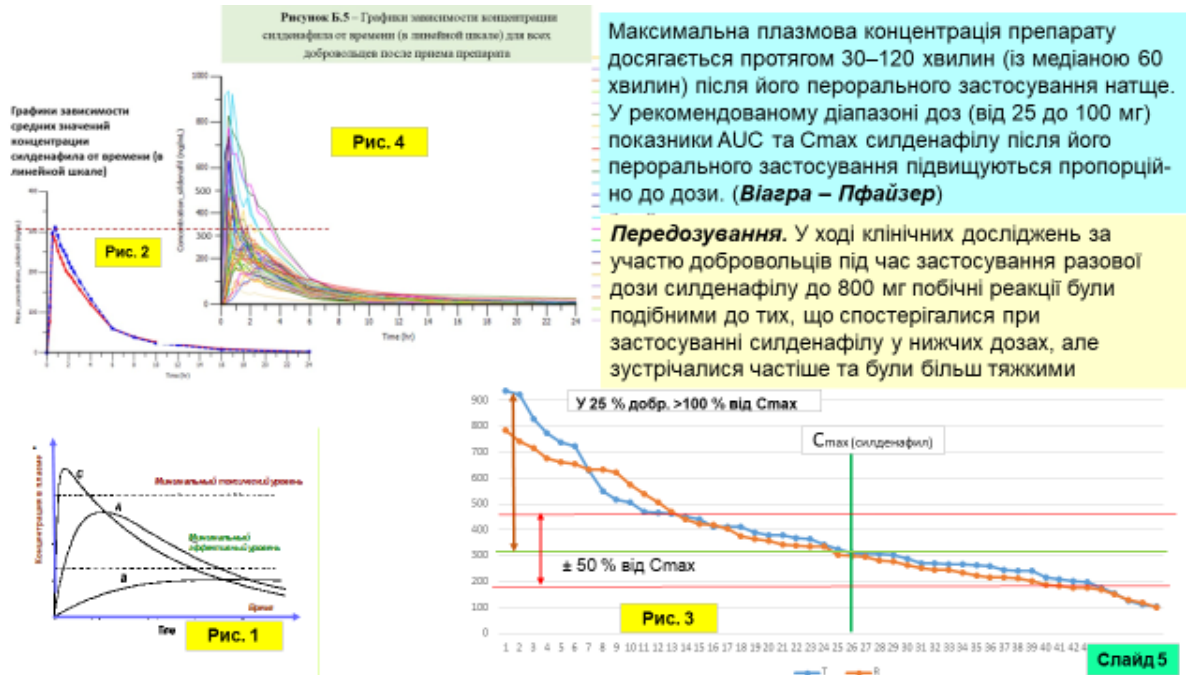


У інструкції по застосуванню наведено: «У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення тривалості періоду напіврозпаду та до збільшення AUC приблизно на 40-60 %». Далі ідуть розділи взаємодії з лікарськими засобами які є індукторами та інгібітори CYP3A4. Не кожен лікар може здогадатися, що йдеться про метаболізм за участю ферменту із класу CYP, що відбувається у печінці. А оскільки наводяться застереження що індукторів та інгібіторів CYP3A4, то очевидно він і є основним ферментом при біотрансформації молекули амлодипіну. Тобто цю частину інструкції треба викласти більш чітко.

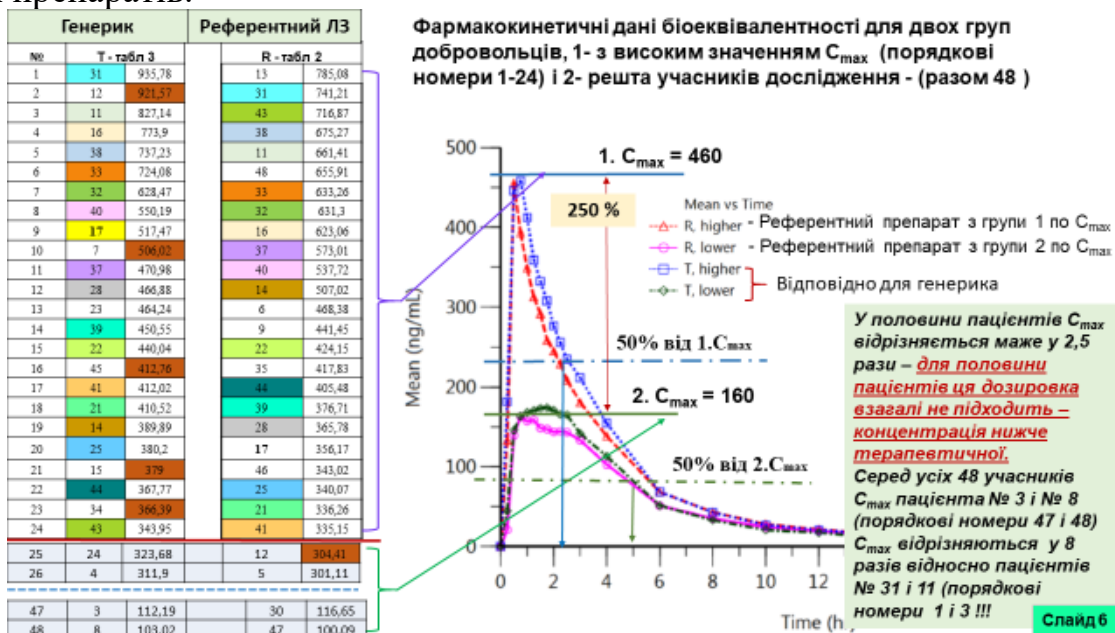
Ще цікавіше виглядають фармакокінетичні дані для препарату який має досить суттєву міжсуб'єктну варіабельність, наприклад, сілденафілу (слайд 5). Як показали

дослідження біоеквівалентності, фармакокінетичні параметри, що наведені у інструкції по їх застосуванню не суперечать даним які отримали дослідники (слайд 5).

Але звертає увагу дві речі, що впливають із рисунку 4 – висока міжсуб'єктна варіабельність, що потребує великої кількості добровольців – не менше 40, а то і більше. І по-друге, така міжсуб'єктна варіабельності по C_{max} для усіх добровольців, що приймали участь у дослідженні виглядає дуже яскраво, якщо ранжирувати індивідуальні C_{max} від малого значення до великого і порівняння їх з концентрацією C_{max} біоеквівалентності (рис. 3 Слайду 5). Ці дані потребують додаткових розрахунків по аналогії, як це робилося для амлодипіну (Слайд 6), а саме.



У разі міжсуб'єктної високої варіабельності, дані по біоеквівалентності, що наведені на слайді 6 показують, що C_{max} двох груп (половини) пацієнтів відрізняються майже у три рази і це мабуть треба наводити у інструкції по медичному застосуванні таких препаратів.



У інструкції щодо силденафілу у розділі «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*» наведено досить великий обсяг інформації: «*Метаболізм силденафілу відбувається переважно за участю ізоформи 3A4 (головний шлях) та ізоформи 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP)*. Тому інгібітори цих ізоферментів можуть знижувати кліренс силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищувати кліренс силденафілу», тоді як для амлодипіну – така інформація фрагментарна.

Якщо будемо звертати увагу на такі речі, то буде зрозуміло про що йдеться у даних, що наведені на слайді 7, фрагмент якого колись показував В.І. Мальцев, а

“Одно лечение прилично мужчинам, а другое женщинам, которые чувствительнее и слабее первых. Одно лечение нужно младенцу, другое - мужу, третье - старцу, одно - девице, другое - матери, третье - женщине преклонных лет...” **МУДРОВ МАТВЕЙ ЯКОВЛЕВИЧ (1776-1831)**, - в 20-м веке это назовут фармако-генетическими аспектами фармакотерапии и **заговорят** о Терапевтическом лекарственном мониторинге (ТЛМ).

Несмотря на большой арсенал качественных и эффективных Лекарственных Средств (ЛС), по данным ВОЗ (2003 г.), для ряда заболеваний, одно и то же **ЛС не эффективно в стандартных дозах** у:

<https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-farmakogenetika-perspektivnyy-instrument-personalizirovannoy-medsitsiny>



- До 60 % у больных: шизофренией; артериальной гипертензией; сахарным диабетом; бронхиальной астмой; больных с гиперлипидемиями.
- 60 % больных язвенной болезнью.
- 50 % больных с мигренью.
- 50% больных артрозами.
- 40 % больных депрессиями.

<https://internist.ru/publications/detail/personalizirovannaya-medicina---novyy-vzglyad-na-pacienta-s-poziciei-ego-geнома/>



Исходя из фундаментального принципа доза/эффект, имеем:

ДОЗА одного и того же препарата одинакова, а ЭФФЕКТ у разных пациентов РАЗНЫЙ!?

Слайд 7

а саме – «Несмотря на большой арсенал качественных и эффективных Лекарственных Средств (ЛС), по данным ВОЗ (2003 г.), для ряда заболеваний, одно и то же ЛС не эффективно в стандартных дозах» – і далі іде перелік захворювань і відсоток хворих для яких якісний препарат ні є ефективним.

Як і у попередньому слайді 6, тільки для половині популяції буде коректно призначати стандартну дозу, решта потребують індивідуального підходу, тобто, для 25% треба збільшувати дозу удвічі, а для решта 25 % - навпаки.

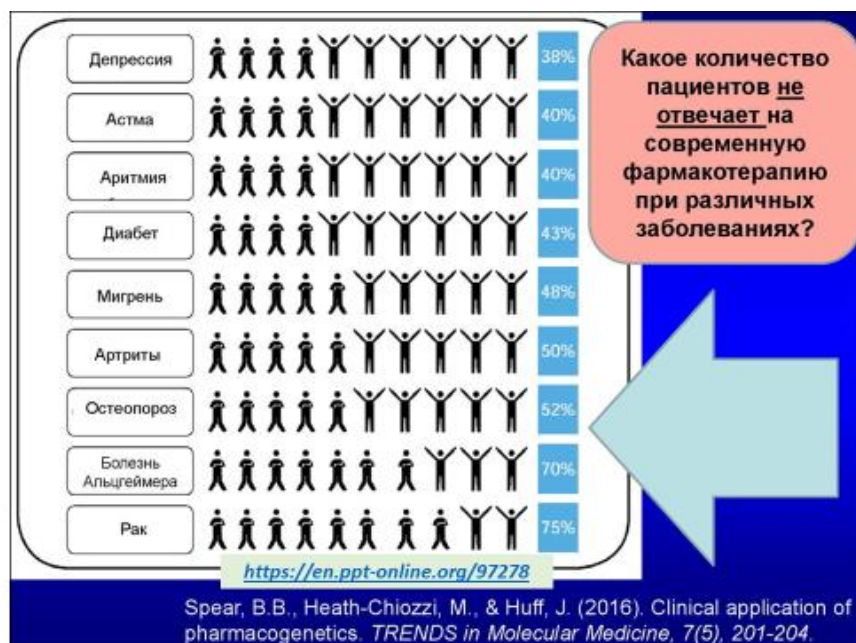
Не зважаючи на те, щодо індивідуального підходу при лікуванні говорили ще у 19- сторіччі, на це не завжди звертається увага сьогодні через те, що регуляторні акти та стандарти щодо застосування лікарських засоби, включаючи інструкцію по медичному застосуванню, спрямовані на середньостатистичного пацієнта (слайд 8), питома вага яких серед певних захворювань коливається у дуже великому інтервалі (слайд 9).

Така ситуація вимагає розвиток робіт по фенотипуванню та терапевтичного лікарського моніторингу, що наведе лад не лише у сфері якості медичної допомоги, але і доступності та стане суттєвим кроком до персональної медицини.

У свій час В.І. Мальцев звертав увагу на прикладі онкології (слайд 9), що при високі ціні онкопрепаратів, що сягає до 1 тис. дол., із чотирьох хворих він буде лікувати лише одного, тоді як вартість фенотипування чуть більше 100 дол, після чого можна рекомендувати препарат, який підходить до конкретного пацієнта. Теж стосується і призначення відповідних доз. Нажаль, після уходу Володимира Івановича, у цьому напрямку не проводиться робота.



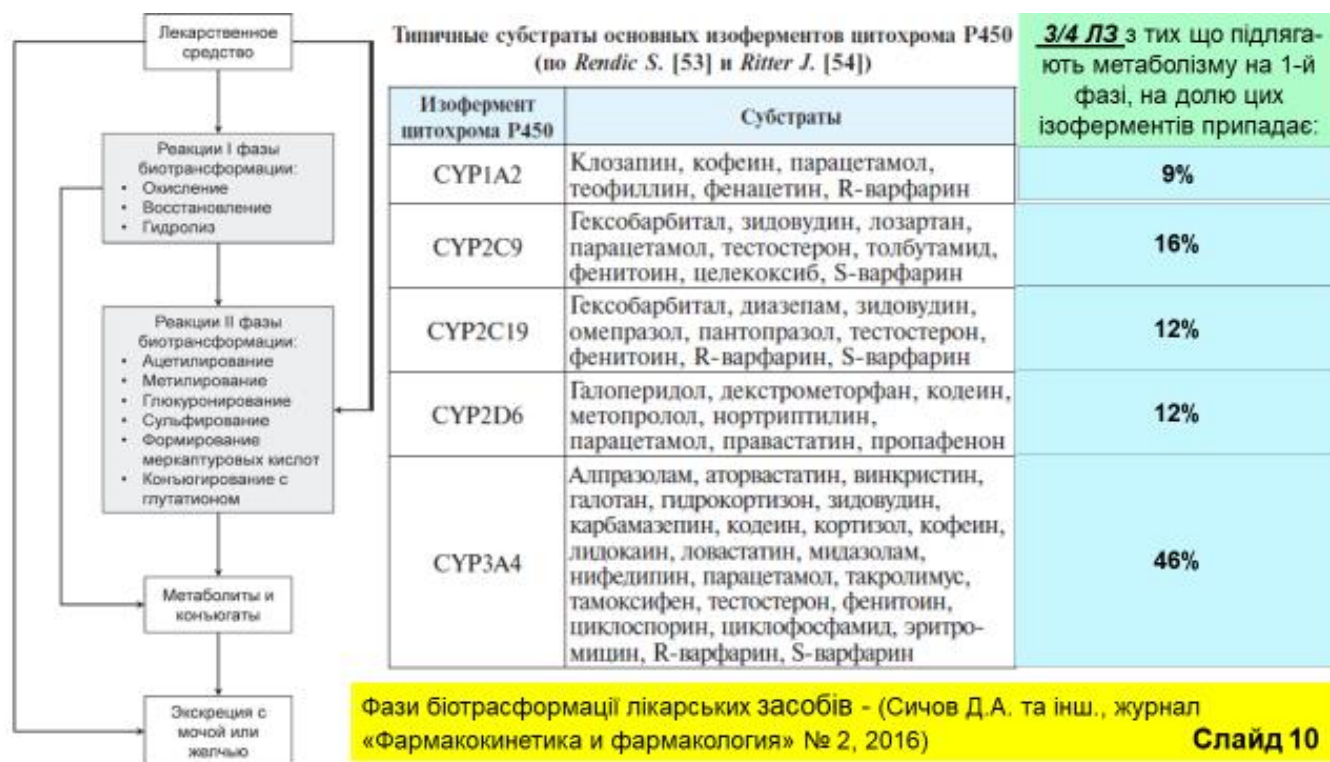
Слайд 8



Слайд 9

Таким чином, ми по фармакокінетичним даним, які отримуємо при дослідженнях біоеквівалентності маємо чітку інформацію по причинам такого міжсуб'єктного коливання щодо ефективності та безпеки лікарського засобу, тобто про фармакогенетичні аспекти пацієнта щодо метаболізму лікарських засобів. А зміна фенотипу у наслідок тривалого використання ліків і не лише їх, зокрема, у хронічно хворих, викликають реакцію, що ліки раніше були краще. І ця тема має розвиватися у нас у контексті індивідуальної медицині, про яку говорили ще у 19 сторіччі .

Через обмеження у часі та великого обсягу інформації, ми зупинимося на розгляді, що відбувається лише на перші фазі метаболізму лікарського засобу у контексті даних що наведені на попередніх слайдах 7,8,9.

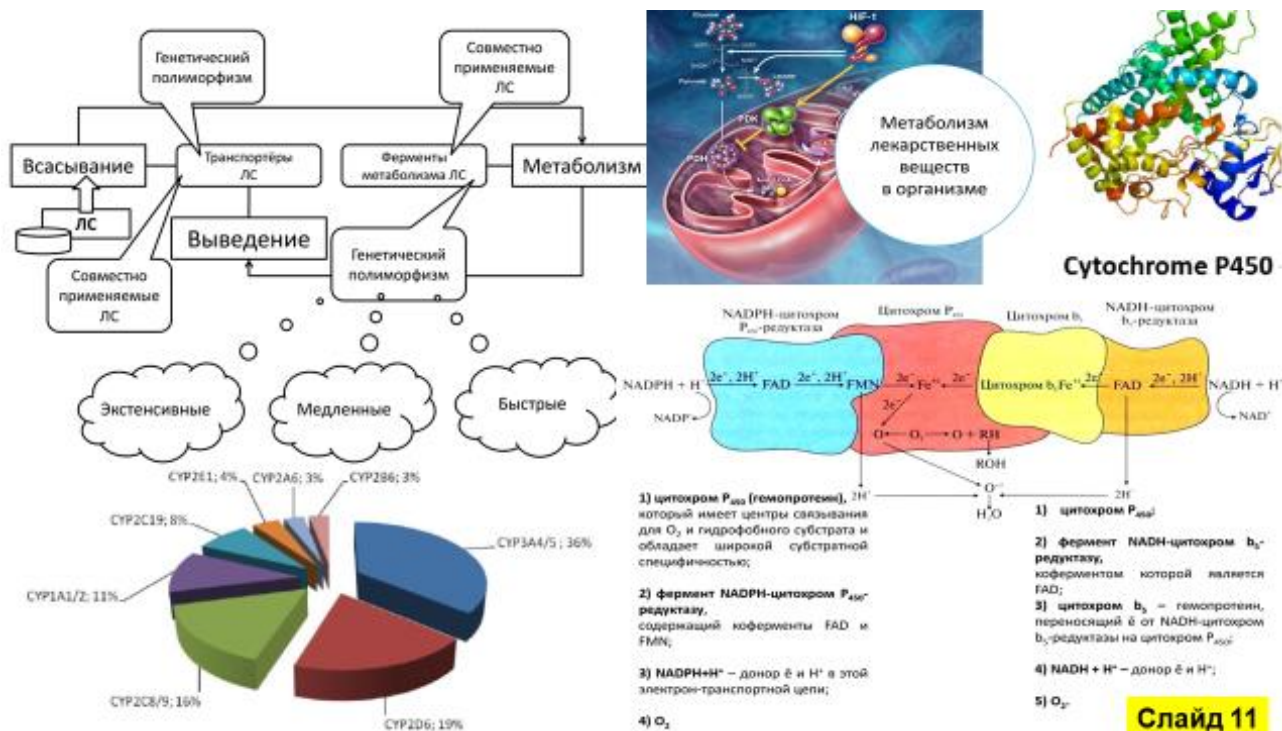


Чому метаболізму? За даними аналізу 200 самих часто призначаємих лікарських засобів у США (2002 р.), доведено, що метаболізму підлягають 73%, решта виводяться із організму практично без метаболізму. Фермент цитохром Р-450 має декілька підкласів і взагалі має більше 1000 ізоферментів, з яких на долю цих 5 ізоферментів, що наведені на слайді припадає більше 90% з розподілом, що наведений на слайді, але основні наведені на слайді 11 з пропорціями, притаманними для середньостатистичного пацієнта.

На перші фазі метаболізму, де протікають реакції окислення, хімічного відновлення та гідролізу, у якості каталізатора виступають різні класи ферментів, найбільший впливовим серед яких є ферменти класу цитохром Р-450, які домінують серед других ферментів по вкладу у біотрасформацію ліків (Слайд 10).

Для прикладу, дані, що наводилися на другому слайді щодо генетичного поліморфізму, можна представити у вигляді Слайду 11, де наведена схеми, яким чином реалізуються фармакогенетичний вплив на реакцію організму на лікарських засіб. Середньостатистичне співвідношення основних ферментів у середньостатистичного пацієнта і наведена ще одна важлива річ – вплив інших лікарських засобів на метаболізм препарату, про який йдеться. Такі системи прийнято називати швидкими, повільними і екстенсивними метаболітами.

Тобто йдеться про лікарські засоби, які включаються препарат, що досліджується і інший, що прискорює метаболізм (індуктори), гальмують метаболізм (інгібітори), або не впливають на його швидкість і маємо екстенсивну систему спільного одночасного застосування декілька препаратів.



На слайді 12 наведено основні 5 ізоферментів, що наведені на слайді 10 та на який клас ліків вони впливають при фармакокінетиці у контексті даних попередніх слайдів. Цей слайд у 2006 році показував В.І. Мальцев, який товаришував з академіком В. Кукесом, але після їх уходу, нажаль, відповідного розвитку робіт у цьому плані в Україні не відбулося.



Ці ефекти мають відстежуватися через систему фармаконагляду, щодо побічних реакцій та ефективності лікарських засобів у разі відхилення у пацієнта щодо наявності

у його організмі вищенаведених ізоферментів або впливу інших ліків чи їжі, зокрема у разі поліпрагмазії, тощо (Слайд 13).



На сьогодні є великий обсяг інформації, на яку реакцію і якого ферменту впливають інші субстрати у ролі інгібіторів, у наслідок чого відбувається аномальне зростання концентрації препарату у крові і як наслідок може мати місце побічна реакція, або навпаки, виступає індуктором і прискорює виведення препарату із організму, і ми маємо для таких пацієнтів відсутність ефективності препарату, але у цьому випадку не через якість самого препарату, а через взаємодію ферментів його метаболізму з іншим препаратом, оскільки монотерапія ні є розповсюдженим лікуванням (Сл. 13-15) .

Субстраты, индукторы и ингибиторы клинически значимых изоформ цитохрома P450

Изоформа цитохрома P450	Субстрат	Индуктор	Ингибитор
CYP3A4\5	Диклофенак, Азитромицин, Эритромицин, Кортизон, Гестоден, Аторвастатин, Доксорубицин, Галоперидол, Амлодипин...	Токоферол, Зверобой, Дексаметазон, Карбамазепин, Рифампин, Сульфинпиразон...	Кетоконазол, Итраконазол, Метронидазол, Имидазол, Продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, Индинавир...
CYP2C9	S-варфарин, Диклофенак, Ибупрофен, Аценокумарол, Гексобарбитал...		Амиодарон, Анастрозол, Дисульфирам, Изониазид...
CYP2C19	R-варфарин, S-мефенитоин, Вальпроевая к-та, Дронабинол, Индометацин	Карбамазепин, Преднизон...	Кетоконазол, Пароксетин, Ритонавир,

Слайд 14

<https://en.ppt-online.org/97278>

Субстраты, индукторы и ингибиторы клинически значимых изоформ цитохрома P450

Изоформа цитохрома P450	Субстрат	Индуктор	Ингибитор
CYP2D6	Амфетамин, Буфуролол, Венфлаксин, Дебризохин, Доксепин, Морфин...		Амиодарон, Бупиприон, Галоперидол, Дезипрамин, Доксорубицин, Кокаин, Метадон...
CYP1A2	Амитриптилин, Ацетаминофен, Галоперидол, Дезипрамин, Диазепам, Золмитриптан...	Албендазол, Бета-нафтофлавон, Интерферон, Инсулин, Метилхолантрен, Никотин, Омепразол, Фенитоин...	Амиодарон, Дилтиазем, Кларитромицин, Мексилетин, Метотрексат, Эритромицин...
CYP1A1	Бензопирен		https://en.ppt-online.org/97278

Слайд 15

Усі ці речі мають пряме відношення до системи фармаконагляду, яка, нажаль, в Україні побічні реакції пов'язує в основному з якістю лікарських засобів, а не з фармакогенетичними факторами популяції населення, що мешкає в Україні, а тому не всі інофірми наводять такі дані у інструкціях по медичному застосуванню, а оскільки ринок ліків в Україні є генеричним, то маємо те що маємо – усі відмінності у терапевтичному плані списуємо на якість або фальсифікати. У цьому плані введення 2D кодування, при відсутності контролю за поліморфізмом АФІ та фенотипів пацієнтів, викриє дуже неочікувані факти по питанню хто випускає на ринок фальсифікати.

Зверніть увагу про що йдеться у визначенні, що є фармаконагляд ВООЗ, і що визначено у законодавстві України, яке створила наша система фармаконагляду (Слайд 16).

НАСТАНОВА СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2018

Слайд 16

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ Належні практики фармаконагляду

Фармаконагляд (див. ВООЗ): Наука і діяльність, направлені на виявлення, оцінку, розуміння та запобігання побічних ефектів або будь-яких інших проблем, пов'язаних з лікарськими засобами.

Процес, пов'язаний із виявленням, збором, оцінкою, вивченням та запобіганням виникненню побічних реакцій, несприятливих подій після імунізації/туберкулінодіагностики та будь-яких інших питань, пов'язаних з безпекою та ефективністю застосування лікарських засобів, вакцин, туберкуліну (Порядок здійснення фармаконагляду).

Згідно з цим загальним визначенням основною метою фармаконагляду *відповідно до чинного законодавства України є:*

- запобігання шкоди від побічних реакцій у людей, що виникають внаслідок застосування зареєстрованих лікарських засобів відповідно або невідповідно до інструкції для медичного застосування або внаслідок трудової діяльності; та
- сприяння безпечному й ефективному застосуванню лікарських засобів, зокрема, шляхом надання своєчасної інформації про безпеку лікарських засобів пацієнтам, працівникам з медичною та фармацевтичною освітою і населенню.

А тому нагадаю про ще один слайд, який був у В.І. Мальцева у 2006 році (Сл. 17), який я перевантажив інформацією про яку йшлося раніше.



Тобто уся робота системи фармаконагляду в Україні звелася до збору інформації і відповідного оформлення у вузькому сенсі, без аналізу і розуміння причин побічних реакцій при застосуванні якісних лікарських засобів та запобігання побічних ефектів або будь-яких інших проблем, пов'язаних з лікарськими засобами, на що звертає увагу ВООЗ. Тобто, збір інформації це важлива річ, але має невеликий вплив на запобігання небезпеки через відсутність розуміння, що є причиною негативних явищ при застосуванні ліків і на що звернути увагу лікарю.

У свій час, проф. В. Мальцев та О. Вікторов звертали увагу, якщо винен препарат, то ідуть масові повідомлення і є ознака отруєння, а коли ідуть спонтанні повідомлення, наприклад по лідокаїну, якого використовують 15 млн упаковок щороку і помирає 3-4 людини, то це проблема генетики цих 3-4 людей, а не якості лідокаїну.

Вимушений нагадати, що система фармаконагляду була створена при Фармакологічному центрі і має розглядати ефективність і безпеку ліків з точки зору фармакології, тобто відповіді організму пацієнта на якісний лікарський засіб, тоді як фармацевтика контролює протилежний напрямок – дії лікарського засобу на організм і відстежується фармацевтична безпека ліків, наприклад, стерильність внутрішньовенного препарату.

Але, де брати дані, щодо фармакогенетичних аспектів, які мають бути наведені у інструкції по медичному застосуванню виробникам генериків, якщо оригінатор не наводить їх у своїй інструкції. Інофірми наводять ці дані у матеріалах на своїх сайтах, для прикладу дивись матеріал на сайті фірми Abbot (Слайд 18). Це пов'язано з тим, що ми прив'язані статтею 12 застарілого Закону Про лікарські засоби до інструкції по медичному застосуванню, яка кладеться в упаковку до препарату і має

обмежену площу для такої інформації, а у світі існують сайти фірм, де наведена доступна лікарю «коротка характеристика» на десятки сторінок про лікарський засіб та його правильне застосування у лікувальні практики.

Будемо сподіватися, що поки наша фарма блокує новий Закон Про лікарські засоби, наш ДЕЦ створить такий сайт і фірми на добровільних засадах будуть там наводити таку інформацію.



DIAGNOSTICS

<https://www.corelaboratory.abbott/us/en/learning-guides>

Therapeutic Drug Monitoring

Clinical Guide
FOURTH EDITION



Терапевтический.Лекарственный Мониторинг

https://www.corelaboratory.abbott/sal/learningGuide/ADD-00061347_TDM_Learning_Guide.pdf

Виробнику генерика, який довів біоеквівалентність свого препарату до оригінального, нічого не заважає ці дані наводити у себе у досьє або на власному сайті, з посиланням на літературні дані, що знаходяться у вільному доступу і які є дуже потрібними для лікаря, щодо правильного призначення препарату.

Ця теза впливає с того, що у разі наявності фармакокінетичних даних для генерика, які збігаються з такими для оригінального препарату, тобто вони біоеквівалентні, то дані оригінатора другої і третьої фази клінічних випробувань, автоматично приписуються такому генерику, чому і вимагає ДЕЦ, щоб у генерика була така ж інструкція по застосуванню, як і для оригінального препарату, чого не можна робити для генериків з невідомими фармакокінетичними даними.

Думаю, що ДЕЦ теж віднесеться з розумінням і дозволить ці необхідні для лікаря дані, наводити у їх інструкціях по медичному застосуванні для генериків.

І останній слайд 19. Проблеми, які наводилися, сьогодні дуже актуальні ще і за декілька інших причин, зокрема, поліпрагмазії, яка, за дослідженнями команди професора І.А. Зупанця у 2016 році, є досить поширеним явищем.

З іншого боку, в Україні так і не знайшлося місця у системі охорони здоров'я України клінічним фармацевтам, до компетенції яких відноситься проблема правильного застосування лікарських засобів, тобто ефективною та доступною фармакотерапії.

І третя поширена проблема - наше населення вкрай погано відносився до свого здоров'я і поки не отримає декілька захворювань не звертається до лікаря, а звідціля і поліпрагмазія.



Дякую за увагу.