

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.16>
УДК 615.015.33:615.015.35:615.065

МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ЗАСТОСУВАННЯ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ВУЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ. ОГЛЯД

Хайтович М.В. (<http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>)

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nik3061@gmail.com*

Актуальність. Сьогодні суттєво розширені можливості фармакотерапії багатьох захворювань. Однак при цьому зросла і кількість патологічних станів, пов'язаних із вживанням лікарських засобів (ЛЗ). Проблеми, пов'язані із ЛЗ, в деяких випадках призводять до летальних наслідків, а також збільшують витрати на охорону здоров'я. Необхідно вміти заздалегідь передбачати можливість розвитку таких станів, щоб їх не допустити. Тому аналіз причин і механізмів розвитку вказаних станів є актуальним.

Ціль. З'ясувати найбільш поширені причини патологічних станів, пов'язаних із вживанням ЛЗ. Розглянути механізми виникнення таких станів.

Методи. Аналіз наукових публікацій в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами за період 2001–2018 рр.

Результати. Терапевтичний індекс – це відношення дози, яка у 50% пацієнтів викликає токсичну дію, до дози, яка у 50% пацієнтів викликає очікуваний терапевтичний ефект. Терапевтичний індекс $d \geq 3$ є показником, який виділяє лікарські засоби із вузьким (малим) терапевтичним індексом. До них відносяться інсулін, дигоксин, варфарин, левотироксин, аміноглікозидні антибіотики, карбамазепін, літій, фенітоїн тощо. В огляді літератури представлено сучасні дані про ризики, пов'язані із їх застосуванням. До цих ризиків в першу чергу відносяться: використання генеричних препаратів вказаних ЛЗ із недостатньою біоеквівалентністю, фармакокінетична взаємодія та поліморфізм генів метаболізму ЛЗ. Розглянуто основні механізми їх фармакокінетичної взаємодії на етапах всмоктування (зміна моторики травного тракту, вплив на активність транспортеру ЛЗ глікопротеїну Р), розподілу (конкуренція за зв'язок із білками плазми крові та тканинними білками) та біотрансформації (інгібіція та індукція метаболізму). Представлено роль поліморфізму генів, що кодують активність ізоферментів цитохрому P450 2C9 та 1A2, а також глікопротеїну Р у розвитку побічних реакцій ЛЗ із вузьким терапевтичним індексом.

Висновок. Менеджмент ризиків при застосуванні лікарських засобів із вузьким терапевтичним індексом повинен включати терапевтичний лікарський моніторинг, особливо генеричних препаратів, оцінку ризиків фармакокінетичної взаємодії, широке впровадження у клінічну практику фармакогенетичних тестів для визначення поліморфізму генів ферментів метаболізму та транспортерів лікарських засобів.

Ключові слова: лікарські засоби, вузький терапевтичний індекс.

Актуальність. Розвиток фармацевтичної індустрії і дослідження в фармакології дозволили суттєво розширити можливості фармакотерапії багатьох захворювань. Однак при цьому зросла і кількість патологічних станів, пов'язаних із вживанням лікарських засобів (ЛЗ). Проблеми, пов'язані із ЛЗ (ППЛЗ, або DRPs – Drug Related Problems), в наш час досить поширені і спричиняють значну захворюваність пацієнтів, в деяких випадках призводячи до летальних наслідків, а також збільшують витрати на охорону здоров'я [29].

Запропоновано багато різних систем оцінки ППЛЗ [6, 9, 15, 28]. Наприклад, виділяють 6 основних категорій та 12 підкатегорій ППЛЗ: вибір ЛЗ, вибір дози, несприятливі побічні реакції (НПР), взаємодія ЛЗ, неправильне використання, поліфармація тощо [29]. Обстеження 200 пацієнтів дозволило виявити 172 ППЛЗ, при цьому у 63% це була взаємодія ЛЗ, у 10,5% – застосування ЛЗ не за показами, у 10,5% – НПР [19].

Найчастіше ППЛЗ відмічаються при застосуванні ЛЗ із вузьким (малим) терапевтичним індексом (ВТІ). ЛЗ із ВТІ відрізняються малою різницею між дозою (або концентрацією в крові), що викликає очікуваний ефект, і дозою (концентрацією), що викликає побічний токсичний ефект [8], небезпечний для життя або такий, що спричиняє інвалідність [19]. Терапевтичний індекс розраховують як відношення дози, яка у 50% пацієнтів викликає токсичну дію, та дози, яка у 50% пацієнтів викликає очікуваний терапевтичний ефект (рис. 1). Терапевтичний індекс ≤ 3 є показником, який виділяє ЛЗ із ВТІ [7, 24], до них відносяться інсулін, дигоксин, варфарин, левотироксин, аміноглікозидні антибіотики, карбамазепін, літій, фенітоїн тощо [19]. Важливо враховувати, що у 92% випадків ЛЗ із ВТІ доступні без рецепту [25].

Для в'яснення ролі ЛЗ із ВТІ у Норвегії у чотирьох клініках було проаналізовано результати лікування 827 пацієнтів. Встановлено, що 292 пацієнти

(35%) отримували ЛЗ із ВТІ. Доведено, що у 40% випадків прийом ЛЗ із ВТІ (аміноглікозидів, циклоспорину, карбамазепіну, дигоксину, флекаїніду, літію, фенітоїну, фенобарбіталу, рифампіцину, теофіліну, варфарину) асоціювався із НПР, тоді як прийом ЛЗ з широким терапевтичним індексом (ШТІ) – лише у 19%. Виділено три основні категорії ППЛЗ із ВТІ – неадекватна доза, взаємодія ЛЗ, потреба в проведенні терапевтичного моніторингу [9].

Відношення ризику застосування ЛЗ (розраховується як кількість ППЛЗ, поділена на кількість разів застосування ЛЗ) при використанні ЛЗ із ВТІ та ЛЗ із ШТІ було, відповідно, 0,50 проти 0,20 [9]. За результатами інших дослідників, ЛЗ із ВТІ також асоціюються із більшим ризиком розвитку НПР, ніж ЛЗ із ШТІ – 0,22 проти 0,08 [19]. Найчастіше НПР виникали при вживанні карбамазепіну, фенітоїну, фуросеміду, дигоксину [10]. Серед ЛЗ із ШТІ частіше НПР викликали антипсихотичні (кветіапін, амісульпірид) і нестероїдні протизапальні (ацетилсаліцилова кислота) ЛЗ [19].

Як відомо, використання генеричних препаратів дозволяє зробити прихильність до лікування економічно більш обґрунтованим, і тому важливим є питання взаємозамінності лікарських препаратів [2]. Результати сучасних досліджень доводять, що саме застосування у клінічній практиці генеричних препаратів ЛЗ із ВТІ є особливо небезпечним. З генеричними ЛЗ із ВТІ може бути пов'язана або неефективність, або розвиток НПР [13]. Аналіз 2073 спонтанних повідомлень показав, що серед них переважають повідомлення про НПР при заміні інгібіторів кальциневрину (20,4% від усіх повідомлень були пов'язані із циклоспорином, 11,3% – такролімусом) і синтетичних гіпоглікемічних ЛЗ (у

16,5% випадках повідомлення були щодо глібенкламіду). Також значну питому вагу становили випадки неефективності при заміні левотироксину, глібенкламіду і варфарину. Переважно референтний лікарський препарат переносився добре, а заміна на генеричний призводила до неефективності лікування або розвитку НПР [1].

Слід зазначити велику поширеність генеричних засобів для лікування патології ЦНС [12], генеричні версії становлять 70% всіх психотропних засобів [26]. Особливо часто НПР пов'язані із застосуванням протисудомних генеричних препаратів [2].

Відомо, що поліфармація, як і тривалість терапії часто є ключовими факторами ризику розвитку НПР. Доведено, що частота НПР корелює із кількістю ЛЗ, і значно менше – із віком і статтю [21].

Так, біодоступність дигоксину при поєднанні з метоклопрамідом, знижується на 20 %, оскільки, в разі посилення моторики травного тракту, дигоксин, який у звичайних умовах повільно всмоктується, проходить ним надто швидко. Якщо ж дигоксин уживати разом із антихолінергічними ЛЗ (сповільнюють моторику травного тракту), то біодоступність дигоксину підвищується і зростає ризик розвитку дігталісної інтоксикації [3].

Як відомо, глікопротеїн-Р (вперше був виділений із ракових клітин із множинною лікарською стійкістю – multidrug resistance – MDR), є АТФ-залежним насосом, що експресується шляхом поляризації у плазматичній мембрані клітин бар'єрів та органів виділення, де здійснює протекторну та елімінаційну функції, забезпечуючи «викид» у позаклітинний простір різних ксенобіотиків, у т.ч. – ЛЗ [5]. До субстратів глікопротеїну-Р відносяться дигоксин, а також цитостатики, антиретровірусні препарати тощо. На активність глікопротеїну-Р можуть впливати наступні фактори: інші ЛЗ, фітопрепарати та продукти харчування, що відносяться до його індукторів або інгібіторів; генетичний поліморфізм гена MDR1. Так, верапаміл (інгібітор глікопротеїну Р) сприяє збільшенню біодоступності дигоксину, тоді як препарати звіробією (індуктор глікопротеїну Р) – знижують його біодоступність, а отже, і ефективність [3].

Похідні сульфонілсечовини та непрямі антикоагулянти у великій мірі зв'язуються із білками плазми крові (на 95–99%), а отже, основний ефект забезпечує незначна їх частка – вільна фракція (5–1%). У випадку гіпопротеїнемії або взаємодії на етапі розподілу ЛЗ із більш афінними до білків плазми крові засобами – сульфаніламидами або саліцилатами –

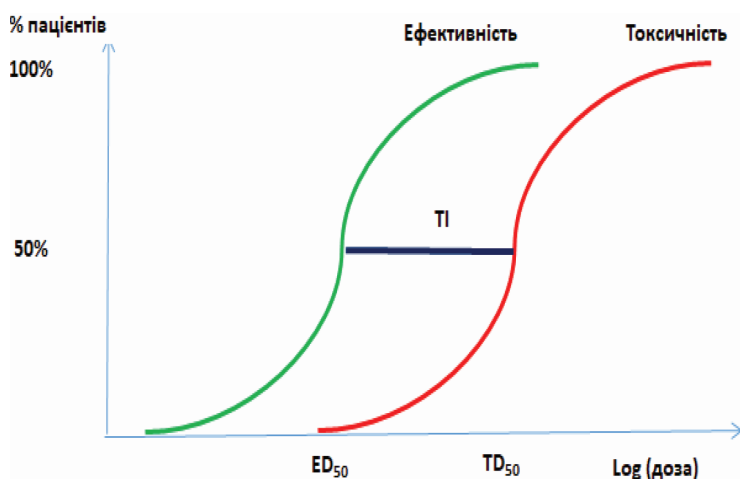


Рис. 1. Схематичне зображення терапевтичного індексу лікарського засобу: ED₅₀ – доза, яка у половини пацієнтів викликає очікуваний терапевтичний ефект; TD₅₀ – доза, яка у половини пацієнтів викликає токсичний ефект; ТІ – терапевтичний індекс = TD₅₀/ED₅₀.

відбувається зростання концентрація вільної фракції ЛЗ із ВТІ (наприклад, глібенкламіду або варфарину), що призводить до НПР (відповідно гіпоглікемії або кровотечі).

Взаємодія лікарських засобів може полягати і у конкурентному витісненню ЛЗ із ВТІ від зв'язку із тканинними білками. Так, хінідин витісняє дигоксин із зв'язку з тканинними білками. А оскільки хінідин також порушує екскрецію дигоксину нирками, це підвищує ризик токсичності дигоксину при поєднаному застосуванні.

Окремо треба зазначити значну клінічну роль взаємодії ЛЗ із ВТІ на етапі метаболізму, особливо через індукуючий або інгібуючий вплив інших ЛЗ, продуктів харчування, нікотину або алкоголю на ферменти першої фази метаболізму – ізоферменти цитохрому P450 (CYP) та глікопротеїн P (табл. 1).

Індукторами ізоферменту CYP1A2 є деякі продукти харчування, наприклад, броколі, брюссельська капуста, добре просмажене м'ясо (у тому числі, приготовлене на грилі). Ефективність теофіліну (субстрат CYP1A2) у пацієнтів, які регулярно споживають ці продукти, знижується за рахунок інтенсивного метаболізму. Тютюновий дим також індукує ізофермент цитохрому CYP1A2, а, отже, прискорює метаболізм теофіліну, що зумовлює зниження його концентрації в крові та фармакологічної ефективності. При відмові від тютюнокуріння спостерігається зниження кліренсу субстратів CYP1A2 (зокрема, теофіліну), що може зумовити підвищення його концентрації в крові і появи токсичних ефектів.

Інгібування ферментів біотрансформації знижує їх активність, що призводить до підвищення концентрації в крові ЛЗ, який є субстратом даних ферментів, і до подовження періоду його напіввиведення, сприяючи розвитку НПР. Інгібування розвивається швидше індукції, зазвичай його можна виявити вже через 24 год від моменту вживання інгібітора. На швидкість інгібування активності ферменту впливає також шлях уведення ЛЗ-інгі-

бітора: при внутрішньовенному введенні взаємодія розвивається швидше.

Ципрофлоксацин є інгібітором ізоферменту CYP1A2. Поєднане застосування теофіліну із ципрофлоксацином у 4-5 разів підвищує концентрацію теофіліну в крові і спричинює його кардіотоксичність.

Як відомо, ізоферменти сімейства CYP2C метаболізують близько 20% ЛЗ, що застосовуються у клінічній практиці [16], зокрема ізоформою CYP2C9 метаболізуються похідні сульфонілсечовини [17], варфарин, фенітоїн.

Середня добова доза варфарину становить близько 5 мг, тоді як потреба у варфарині дуже варіабельна (від 0,5 до 60 мг). Внаслідок вузького терапевтичного індексу варфарину, незначне підвищення його концентрації в плазмі крові може призводити до суттєвого посилення ефекту. Небезпечним є спільне застосування варфарину із такими інгібіторами CYP2C9, як протигрибкові препарати та метронідазол. Сік журавлини, імовірно, за рахунок інгібування ізоферменту CYP2C9 проантоціанідином, також посилює дію варфарину, підвищуючи тим самим ризик виникнення кровотеч [3]. Протигрибковий препарат флуконазол пригнічує активність ізоферменту CYP2C9 навіть у дозі 100 мг на добу. Крім того, що вища доза інгібітору, то швидше настає його дія і більш інтенсивні прояви. Потужними інгібіторами метаболізму є омепразол, циметидин, фамотидин, помірними – фторхінолони (табл. 2). Так, спільне застосування левофлоксацину із варфарином асоціюється із ризиком кровотечі [23].

Критичну роль у розвитку НПР при застосуванні ЛЗ із ВТІ, зокрема варфарину, можуть відігравати генетичні зміни активності ферментів фази I метаболізму [20] та транспортерів ЛЗ.

Так, наприклад, фенітоїн метаболізується ізоферментом CYP2C9. Ген, який визначає активність даного ізоферменту, може містити 2 поліморфізми CYP2C9*2 і CYP2C9*3. Активність ферментів у даному випадку становить лише, відповідно, 5% і 12%, порівняно із диким типом ензиму [10]. Доведено, що *внаслідок поліморфізму CYP2C9 знижується активність даного ізоферменту і виникають кровотечі, обумовлені уповільненням метаболізму варфарину, а також токсичність фенітоїну [32]. В китайській популяції поліморфізм CYP2C9 (відповідно, CYP2C9*1, CYP2C9*3 і CYP2C9*42 зустрічались у 98%, 1%, і 1% [14], тоді як у європейців генотип CYP2C9*1/*1 визначався у 67,0%, CYP2C9*1/*2 – у 9,9%, CYP2C9*1/*3 – у 11,0%, CYP2C9*2/*2 – у 2,2%, CYP2C9*2/*3 – у 8,8%, а CYP2C9*3/*3 – у 1,1% [18]. За результатами інших дослідників, у 18,7% населення виявлено гетерозиготний стан CYP2C9*2, у 14,1% – CYP2C9*3, тоді як 4,2% – гомозиготний стан за CYP2C9*2, а*

Таблиця 1
Лікарські засоби із вузьким терапевтичним індексом та ферменти метаболізму і транспортери лікарських засобів, які забезпечують їх елімінацію

Лікарський засіб із ВТІ	Фермент метаболізму та транспортер лікарських засобів
Циклоспорин	CYP2A5 і MDR1
Вашьпроева кислота	CYP2C9 і CYP 2A6
Фенітоїн	CYP2C9
Карбамазепін	CYP3A
Варфарин	CYP2C9
Дигоксин	MDR1
Дизопірамід	MDR1
Прокаїнамід	CYP2D6
Хінідин	CYP2D6
Теофілін	CYP1A2

Таблиця 2

Ізоформи цитохрому P450, їх субстрати, індуктори та інгібітори

Ізоформи CYP	Субстрати – ЛЗ із ВТІ	Індуктори	Інгібітори
1A2	Теофілін	Тіопінокуриння Омепразол Броколі Їжа, смажена на грилі	Ципрофлоксацин Макроліди Циметидин Аміодарон Флувоксамін
2C9	Фенітоїн Варфарин Карбамазепін Глібенкламід	Карбамазепін Загальні індуктори*	Ципрофлоксацин Левефлоксацин Флуконазол Флуоксетин
2C19	Фенітоїн Пропранолол	Загальні індуктори*	Омепразол Ритонавір Толбутамід Флувоксамін Кетоназол Флюоксетин
2D6	Кодеїн Галоперидол Метопролол	Не відомий	Галоперидол Хінідин Пароксетин Циметидин Аміодарон
2E1	Етанол Ізоніазид Теофілін	Етанол Ізоніазид	Алкалоїди червоного перця, цибулі й часнику

Примітки: * – загальні індуктори: протисудомні (барбітурати, фенітоїн, карбамазепін), антибіотики (рифампіцин), глюкокортикоїди, регулярне вживання алкоголю.

** – загальні інгібітори: противірускові препарати (циметидин, фамотидин, омепразол), антибіотики (хлорамфенікол, макроліди), протигрибкові препарати (кетоназол), одноразове вживання великої кількості спиртних напоїв.

частота алелей з поліморфізмами CYP2C9*2 і CYP2C9*3 становить 11,3% і 9,3% [11].

У пацієнтів із гомозиготним чи гетерозиготним станом поліморфізму 163C>A rs762551 гена CYP1A2, навпаки, виявлена висока активність ферментів, порівняно із диким типом генотипу, особливо це виражено у курців [22].

У 48,3% здорових людей визначається алель Т гена MDR1 [30]. Поліморфний алель Т гена MDR1 у дітей із резистентною до лікарських засобів епілепсією зустрічається достовірно рідше, ніж серед здорових однолітків та серед дітей із епілепсією із адекватною реакцією на лікарські засоби (відповідно, у 49%, 65% та 63%) [31].

З метою менеджменту ризиків застосування ЛЗ із ВТІ рекомендують застосовувати терапевтичний лікарський моніторинг (ТЛМ), що дозволяє встановити, наскільки концентрація в крові ЛЗ відповідає контрольним цифрам. ТЛМ необхідно проводити при значній міжіндивідуальній варіації фармакокінетичних параметрів ЛЗ, особливо у дітей, вагітних жінок і осіб похилого віку; при нелінійній кінетиці ЛЗ, коли немає прямої залежності між дозою ЛЗ і його концентрацією в крові (наприклад, в разі застосування фенітоїну); при порушеннях функції нирок, печінки або шлунково-кишкового тракту, що впливають на фармакокінетичні параметри; при

поліфармації, коли не можна виключити фармакокінетичної взаємодії ЛЗ; в разі сумнівів у регулярності прийому ЛЗ пацієнтом [4].

Важливо забезпечити контроль за біоеквівалентністю генеричних ЛЗ із ВТІ, вона повинна становити 90,0–111,11% від референтного ЛЗ [33].

У разі використання у комплексі фармакотерапії індукторів метаболізму (рифампіцину, барбітуратів тощо) для попередження зниження фармакологічної ефективності таких ЛЗ із ВТІ, як непрямі антикоагулянти, гіпоглікемічні похідні сульфонілсечовини чи теофілін, потрібно коригувати режим дозування цих ЛЗ у бік підвищення дози. У невисоких дозах фенітоїн та карбамазепін можуть стимулювати власний метаболізм (аутоіндукція), що також потребує корекції дози. При відміні індуктора ферментів біотрансформації слід знизити дозу ЛЗ, який метаболізується цими ферментами. Так, якщо пацієнт, який перестав уживати фенобарбітал, продовжує лікування варфарином, необхідно знизити його дозу.

Вживання інгібіторів метаболізму повинно супроводжуватись зміною дози субстратами ізоферментів, що пригнічуються. Так, при прийомі ципрофлоксацину потрібно знижувати дози теофіліну [27] та варфарину чи фенітоїну, оскільки вони є субстратами ізоферментів відповідно CYP1A2 та CYP2C9.

Серед сучасних напрямів зменшення ППЛЗ – це використання фармакогенетичного тесту, за результатами якого можна скоректувати дозу ЛЗ із ВТІ [10].

ВИСНОВОК

Отже, серед проблем пов'язаних із ЛЗ, особливе місце посідає ризик розвитку несприятливих побічних ефектів від застосування ЛЗ із ВТІ, що обумовлено широким використанням генеричних ЛЗ із недостатньою біоеквівалентністю, фармакокінетичною взаємодією та поліморфізмом генів метаболізму ЛЗ. Для менеджменту даних ризиків важливо забезпечити терапевтичний лікарський моніторинг ЛЗ із ВТІ, особливо генеричних препаратів, здійснювати оцінку ризиків взаємодії ЛЗ (зокрема, фармакокінетичної), а також ширше впроваджувати у клінічну практику фармакогенетичні тести для визначення поліморфізму генів ферментів метаболізму та транспортерів ЛЗ.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCE

- Zatolochina K.E., Pasternak E.Yu., Alyautdin R.N., Snegireva I.I., Romanov B.K., Polivanov V.A., Olefir Yu.V. The problem of interchangeability of drugs with a narrow therapeutic range // *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2017; 51(8): 51-4. [in Russian]. URL: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/4013>.
- Zyiryayev S.K., Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V. Drug interchangeability – clinical efficacy, safety // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017; 1: 4-10. [in Russian]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimozamenyaemost-preparatov-klinicheskaya-effektivnost-bezopasnost>
- Mazur I.P., Khaitovych M.V., Holopykho L.I. Clinical pharmacology and pharmacotherapy in dentistry. – 2018, K.: VSV “Medicine”. 376 p. [in Ukrainian]. URL: <https://www.medpublish.com.ua/klinichna-pharmakologija-ta-pharmakoterapija-v-stomatologiyi-navchalnij-posibnik-vnz-v-r-a-p-mazur-mv-hajtovich-l-golopih/p-858.html?language=ru>
- Sokolov A.V. Therapeutic drug monitoring // *Qualitative Clinical Practice*. 2002; 1: 78-88. [in Russian]. URL: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/252/260>.
- Khaitovych M.V. Drug transporter glycoprotein-P: clinical relevance // *Medical Science of Ukraine*. 2016; 12 (1-2): 86-93. [in Ukrainian]. URL: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/115/100>.
- Adusumilli P., Adepu R, Drug related problems: an over view of various classification systems // *Asian J Pharm Clin Res*. 2014; 7(4): 7-10. <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/2728/1122>.
- Abernethy D.R., Woodcock J., Lesko, L.J. Pharmacological mechanism-based drug safety assessment and prediction // *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011; 89 (6), 793-7. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.55>
- Baumgartel C., Godman B. Bioequivalence of narrow therapeutic index drugs and immunosuppressives // *Genetics and Biosimilars initiative Journal*. 2015; 4 (4):159-160.<https://doi.org/10.5639/gabij.2015.0404.035>
- Blix H.S., Viktil K.K., Moger T.A., Reikvam A. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalized patients // *Pharmacy Practice (Granada)*. 2010; 8 (1): 50-5. doi: 10.4321/s1886-36552010000100006
- Bukaveckas L. Adding Pharmacogenetics to the Clinical Laboratory Narrow Therapeutic Index Medications as a Place to Start // *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128: 1330-3. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<1330:APTTCL>2.0.CO;2
- Buzoianu A.D., Trifa A.P., Muresanu D.F., Crisan S. Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 - 1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe // *J Cell Mol Med*. 2012; 16(12): 2919-24. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x.
- Carbon M., Correll C.U. Rational use of generic psychotropic drugs // *CNS Drugs*. 2013; 27 (5): 353-65. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-013-0045-2>
- Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review // *CNS Neurosci Ther* 2011; 17 (6): 750-60. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x.
- Ding Y., Yang D., Zhou L., He P., Yao J., Xie P. et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) polymorphisms in Chinese Li population // *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(11): 21024-33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26885033>.
- Maharani D.D., Syafhan N.F., Hersunaryati Y. Drug-related problems in hospitalized geriatric patients with diabetes mellitus. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018; 10 (1): 142-7. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018.v10s1.30>
- Goldstein J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (4): 349-55. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01499.x>
- Elliot D. J., Suharjono S., Lewis B. C., Gillam E.M., Birkett D.J., Gross A.S., Miners J.O. Identification of the human cytochromes P450 catalysing the rate-limiting pathways of gliclazide elimination // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 64 (4): 450-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02943.x.
- Ivashchenko D., Rusin I., Sychev D., Grachev A. The Frequency of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 Poly-

- morphisms in Russian Patients With High Thrombotic Risk *Medicina (Kaunas)* 2013; 49 (12): 517-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858991>.
19. Iyer K., Dilipkumar N., Vasaya S.I., Pawar S., Diwan A. Comparison of Drug Related Problems Associated with Use of Narrow Therapeutic Index Drugs and Other Drugs in Hospitalized Patients // *Journal of Young Pharmacists*. 2018; 10 (3): 318-21. doi:10.5530/jyp.2018.10.70.
 20. Johnson J.A. Warfarin pharmacogenetics: a rising tide for its clinical value // *Circulation*. 2012; 125 (16): 1964-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100628.
 21. Koh Y., Kutty F.B., Li S.C. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2005;1(1):39-48. DOI:10.2147/tcrm.1.1.39.53597
 22. Koonrungsesomboon N., Khatsri R., Wongchompoo P., Teekachunhatean S. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacogenomics J*. 2018; 18 (6): 760-8. doi: 10.1038/s41397-017-0011-3.
 23. Lane M.A., Zeringue A., McDonald J.R. Serious Bleeding Events due to Warfarin and Antibiotic Co-Prescription in a Cohort of Veterans // *Am J Med* 2014; 127 (7): 657-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.044.
 24. Li X.X., Yin J., Tang J., Li Y., Yang Q., Xiao Z. et al. Determining the Balance Between Drug Efficacy and Safety by the Network and Biological System Profile of Its Therapeutic Target // *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1245. doi: 10.3389/fphar.2018.01245.
 25. Liang B.A., Mackey T.K., Lovett K.M. Illegal “No Prescription” Internet Access to Narrow Therapeutic Index Drugs // *Clin Ther*. 2013; 35 (5): 694-700. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.03.019.
 26. Mark T.L., Kassed C., Levit K., Vandivort-Warren R. An analysis of the slowdown in growth of spending for psychiatric drugs, 1986-2008 // *Psychiatr Serv*. 2012; 63: 13-8. doi: 10.1176/appi.ps.201100564.
 27. Meyer J.M., Proctor J., Cummings M.A. et al. Ciprofloxacin and Clozapine: A Potentially Fatal but Underappreciated Interaction // *Case Rep Psychiatry*. 2016; 2016: 5606098. doi: 10.1155/2016/5606098.
 28. Roshanzamiri S., Eslami K., Najmeddin F., Izadpanah M., Hadidi E., Ganji R. Validating a Drug-Related Problems Classification System in Outpatient Setting in Iran // *J Res Pharm Pract*. 2018; 7 (3): 117-22. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_17.
 29. Ruths S., Viktil K.K., Blix H.S. Classification of drug-related problems // *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007; 127 (23): 3073-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18049498>.
 30. Schwab M., Schaeffeler E., Marx C., Fromm M.F., Kaskas B., Metzler J. et al. Association Between the C3435T MDR1 Gene Polymorphism and Susceptibility for Ulcerative Colitis // *Gastroenterology* 2003; 124: 26-33. DOI:10.1053/gast.2003.50010.
 31. Stasiolek M., Romanowicz H., Polatynska K., Chamielec M. et al. Association between C3435T polymorphism of MDR1 gene and the incidence of drug-resistant epilepsy in the population of Polish children // *Behav Brain Funct*. 2016; 12: 21. doi: 10.1186/s12993-016-0106-z.
 32. Van der Weide J., Steijns L.S., Van Weelden M.J., De Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement // *Pharmacogenetics* 2001; 11: 287-91. DOI:10.1097/00008571-200106000-00002.
 33. Yu L.X., Jiang W., Zhang X., Lionberger R., Makhlof F., Schuirman D.J. et al. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015r; 97 (3): 286-91. doi: 10.1002/cpt.28.

Отримано: 02.12.2019

МЕНЕДЖМЕНТ РИСКОВ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЗКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ.

Обзор

Хайтович М.В.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
nik3051@gmail.com*

Актуальность. В наше время существенно расширены возможности фармакотерапии многих заболеваний. Однако при этом выросло и количество патологических состояний, связанных с употреблением лекарственных средств (ЛС). Проблемы, связанные с ЛС, в некоторых случаях приводят к летальному исходу, а также увеличивают расходы на здравоохранение. Необходимо уметь заранее предусматривать возможность развития таких состояний, чтобы их не допустить. Поэтому анализ причин и механизмов развития указанных состояний является актуальным.

Цель. Выяснить наиболее распространенные причины патологических состояний, связанных с употреблением ЛС. Рассмотреть механизмы возникновения таких состояний.

Методы. Анализ научных публикаций в международной электронной наукометрической базе данных PubMed по ключевым словам за период 2001–2018 гг.

Результаты. Терапевтический индекс – это отношение дозы, которая у 50% пациентов вызывает токсическое действие, к дозе, которая у 50% пациентов вызывает ожидаемый терапевтический эффект. Терапевтический индекс $d'' 3$ является показателем, который выделяет ЛС с узким (малым) терапевтическим индексом. К ним относятся инсулин, дигоксин, варфарин, левотироксин, аминогликозидные антибиотики, карбамазепин, литий, фенитоин и др. В обзоре литературы представлены современные данные о рисках, связанных с их применением. К этим рискам в первую очередь относятся: использование генерических препаратов указанных ЛС с недостаточной биоэквивалентностью, фармакокинетическое взаимодействие и полиморфизм генов метаболизма ЛС. Рассмотрены основные механизмы их фармакокинетического взаимодействия на этапах всасывания (изменение моторики пищеварительного тракта, влияние на активность транспортера ЛС гликопротеина Р), распределения (конкуренция за связь с белками плазмы крови и тканевыми белками) и биотрансформации (ингибирование и индукция метаболизма). Представлена роль полиморфизма генов, кодирующих активность изоферментов цитохрома P450 2C9 и 1A2, а также гликопротеина Р в развитии побочных реакций ЛС с узким терапевтическим индексом.

Вывод. Менеджмент рисков при применении ЛС с узким терапевтическим индексом должен включать терапевтический лекарственный мониторинг особенно генерических препаратов, оценку рисков фармакокинетического взаимодействия, широкое внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов для определения полиморфизма генов ферментов метаболизма и транспортеров лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственные средства, узкий терапевтический индекс.

RISK MANAGEMENT OF USE DRUGS WITH NARROW THERAPEUTIC INDEX IN CLINICAL PRACTICE. Review

Khaitovych M.V.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
nik3051@gmail.com*

Relevance. Today, the pharmacotherapy of many diseases is significantly expanded. However, the amount of pathological conditions associated with the use of drugs has increased. Drug related problems in some cases can be fatal and increase health care costs. It is necessary to be able to anticipate in advance the possibility of developing such conditions, to prevent them. Therefore, the analysis of the causes and mechanisms of development of these conditions is relevant.

Objective. To find out the most common causes of drug related problems and consider the mechanisms of such states.

Methods. Analysis of scientific publications in PubMed by keywords for the period 2001-2018.

Results. The therapeutic index is the ratio of the dose that causes toxic effects in 50% of patients to the dose that causes the expected therapeutic effect in 50% of patients. The therapeutic index $d'' 3$ is an indicator that defines drugs with narrow (small) therapeutic index. These drugs include insulin, digoxin, warfarin, levothyroxine, aminoglycoside antibiotics, carbamazepine, lithium, phenytoin, etc.

The risks associated with these drugs are: the use of generic drugs with insufficient bioequivalence, pharmacokinetic interaction and polymorphism of genes of drug metabolism. The main mechanisms of their pharmacokinetic interaction at the stages of absorption (alteration of digestive tract motility, influence on the activity of P-glycoprotein), distribution (competition for blood plasma proteins and tissue proteins), and biotransformation (inhibition or induction of metabolism). The role of polymorphism of genes encoding the activity of isoenzymes cytochrome P450 2C9 and 1A2 and glycoprotein P in the development of adverse drug reactions of drugs with a narrow therapeutic index is presented.

Conclusion. Risk management of using drugs with a narrow therapeutic index should include therapeutic drug monitoring of especially generic drugs, assessment of the risks of pharmacokinetic interaction, widespread introduction pharmacogenetic tests for determine the polymorphism of the genes of metabolism enzymes and drug transporters in the clinical practice.

Key words: drugs, narrow therapeutic index.