



Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО



**Современные подходы к прогнозированию развития
межлекарственных взаимодействий**

А.В. Щулькин

10 ноября, Рязань, 2017

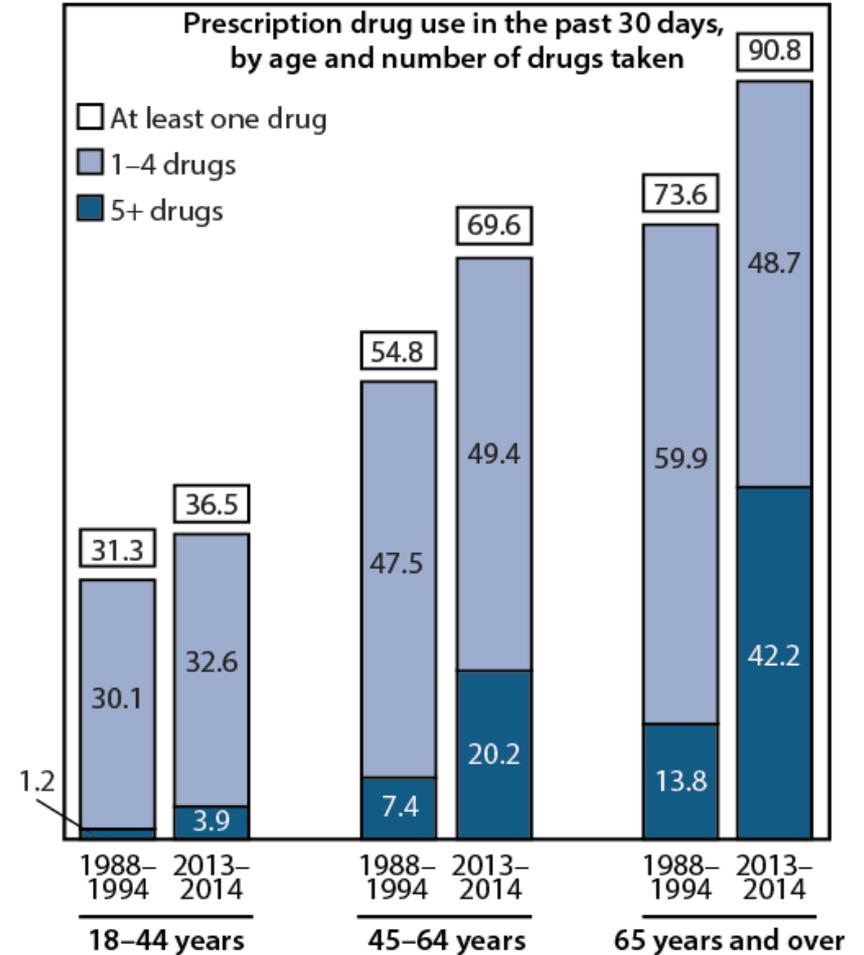
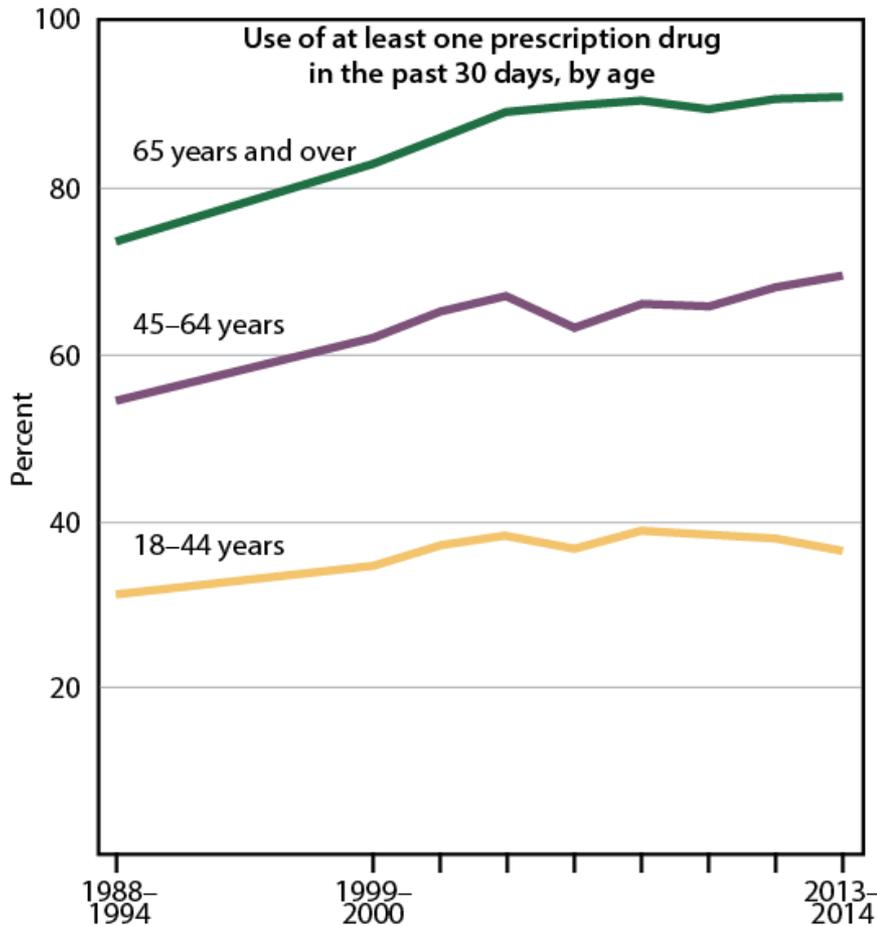


**«Homo sapiens
отличается от других
млекопитающих
страстью к
лекарствам»**

Уильям Ослер



Частота использования лекарственных препаратов в течение последних 30 дней



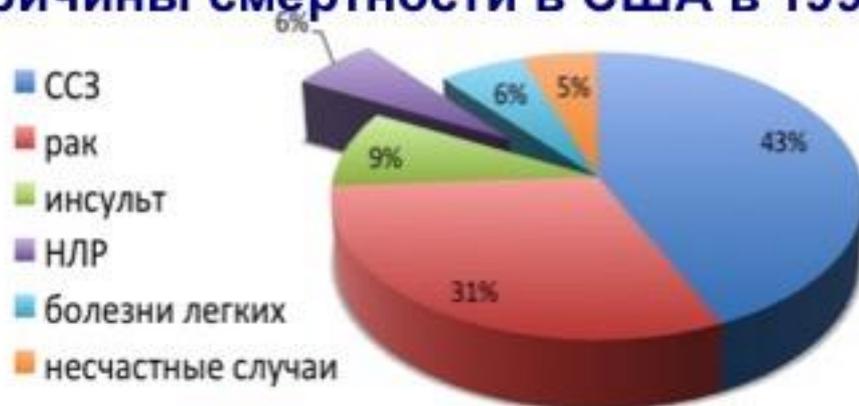
NCHS, *Health, United States, 2016*, Figure 15. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).



Актуальность

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) – это любой вредный, непреднамеренный и нежелательный эффект лекарственного препарата, который развивается в дозах, используемых для лечения, профилактики и диагностики заболеваний

Причины смертности в США в 1994 г

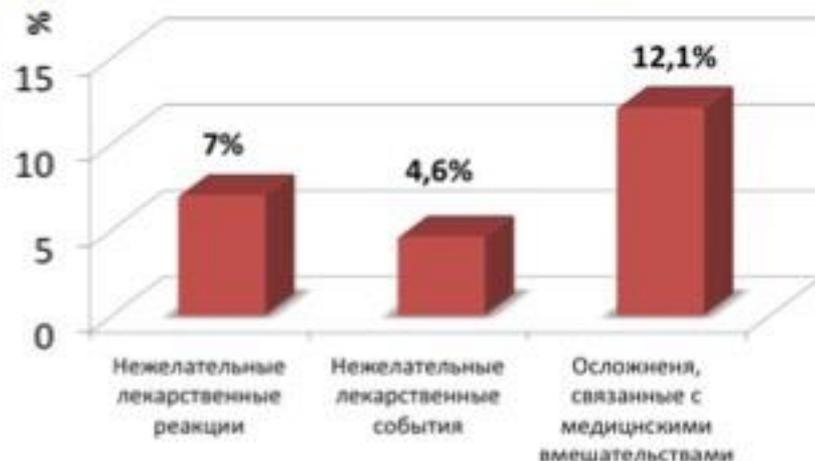


то есть, **106000** летальных исходов из-за НЛР

При этом **межлекарственные взаимодействия** являются причиной нежелательных лекарственных реакций в **12,14%-21,46%**

Частота серьезных НЛР составляет в среднем **6,7% (95% ДИ 5.2%-8.2%)**, а летальных НЛР **0.32% (95% ДИ, 0.23%-0.41%)** из всех госпитализированных пациентов.

Причины госпитализации 2014



J. Lazarou et al. *JAMA*. 1998;279(15):1200-1205

Shi QP et al. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014 May;52(5):392-401

A. Al Hamid et al. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 78(2); 202-217



Виды межлекарственных взаимодействий

- **Фармацевтические**
- **Фармакодинамические**
- **Фармакокинетические**



Фармацевтические взаимодействия (взаимодействие в одном шприце)

- **Физико-химические реакции**
- **Тестируются во время разработки лекарственного препарата фармкомпанией**
- **Разрешенные взаимодействия прописаны в инструкции**





Фармацевтические взаимодействия

АТХ

J01DD04 Цефтриаксон

Для в/м инъекции 1 г препарата разводят в 3,5 мл 1% раствора лидокаина.

Для в/в инъекции 1 г препарата разводят в 10 мл стерильной дистиллированной воды.

Для в/в инфузии 2 г порошка разводят в 40 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5, 10 % раствора глюкозы.

**Иногда лекарства убивают.
Антибиотик или анестетик — что
стало причиной смерти**

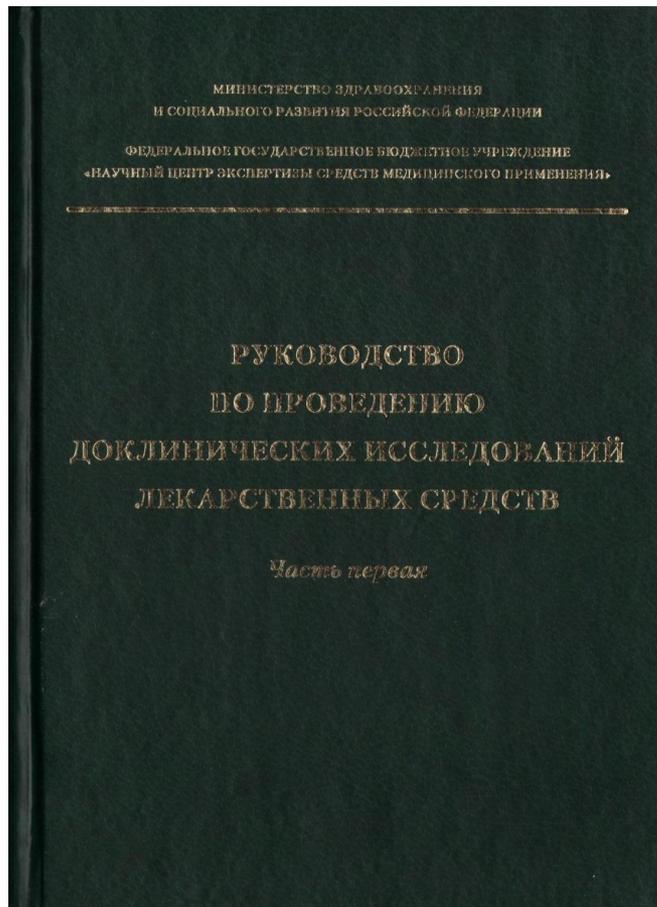
**Опять цефтриаксон и лидокаин. В
Ганцевичском районе девочка попала в
реанимацию после укола этих препаратов**

Признать Борисову Т.А. виновной в совершении преступления, предусмотренного ч.2 ст. [109 УК РФ](#) , и назначить ей наказание, с применением ст. [62 УК РФ](#) в виде двух лет ограничения свободы.



Фармакодинамические взаимодействия

- **Взаимодействие на уровне эффекта/механизма действия**



ГЛАВА 10

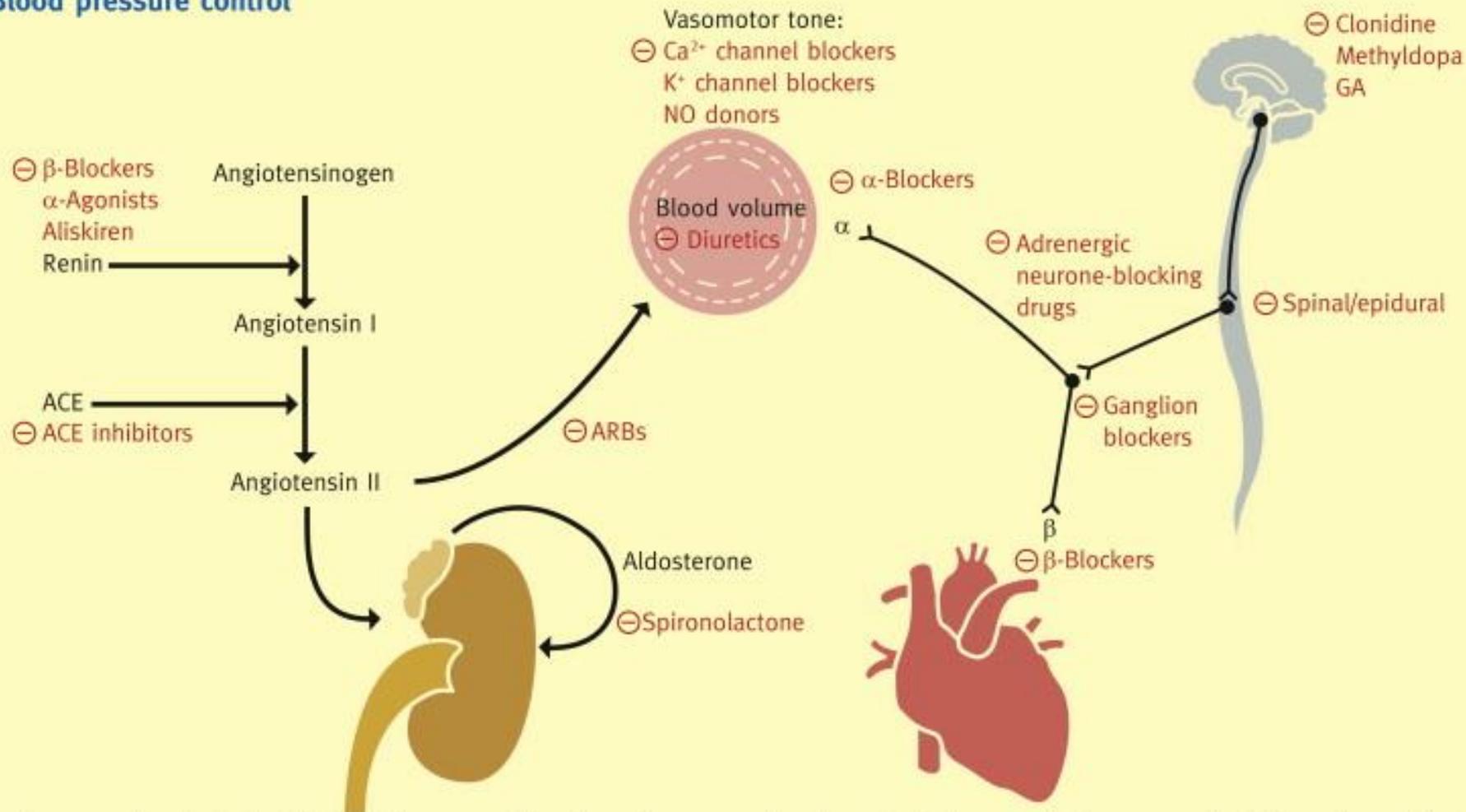
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Составитель: к. м. н. Р.Д. Сюбаев



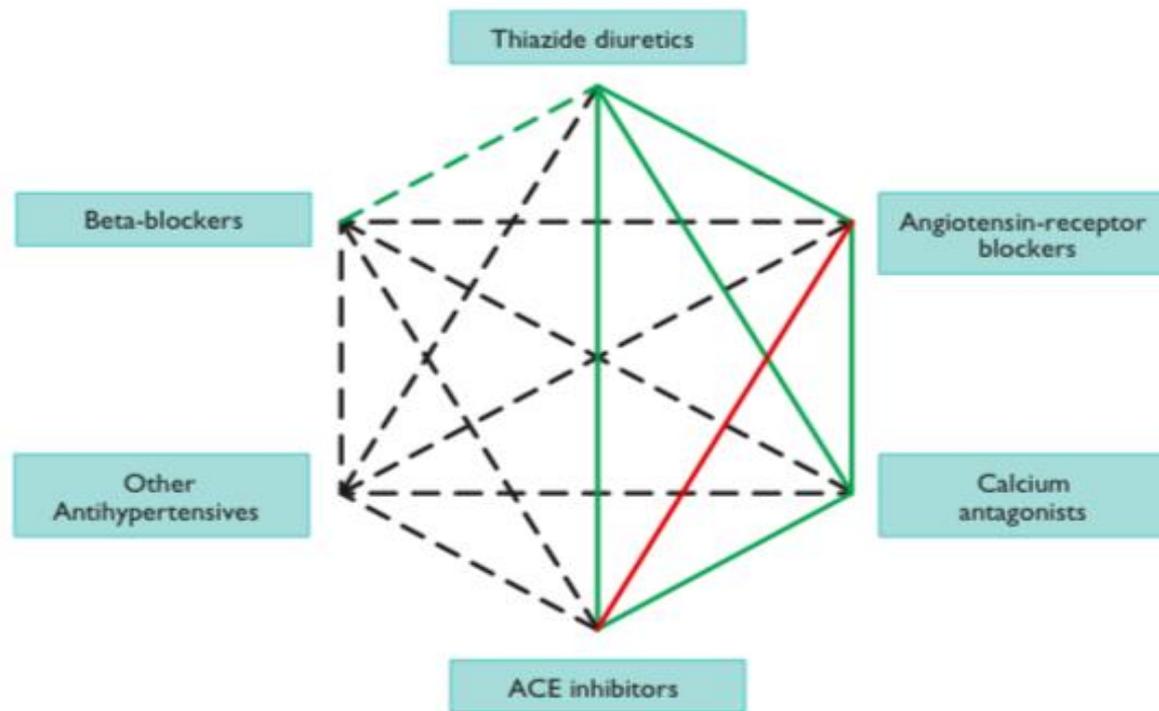
Фармакодинамические взаимодействия

Blood pressure control



Blood pressure is controlled by the interactions among the autonomic nervous system (in particular the sympathetic nervous system), the renin–angiotensin system (RAS), vascular tone and blood volume. These processes can be modulated at several sites to produce hypotension. ACE, angiotensin-converting enzyme; ARBs, angiotensin II receptor blockers; GA, general anaesthetic; NO, nitric oxide.

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

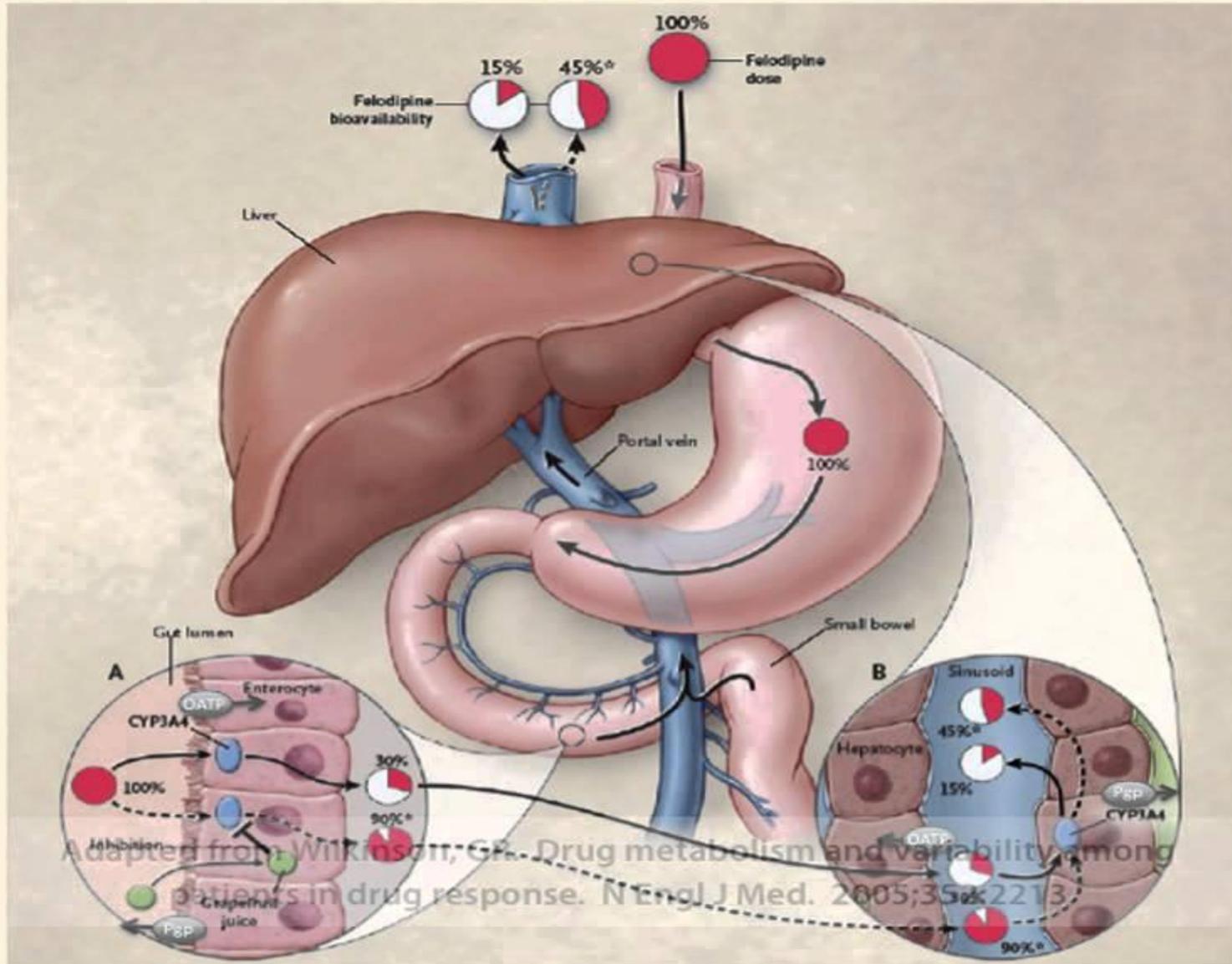


ACE = angiotensin-converting enzyme.

Figure 4 Possible combinations of classes of antihypertensive drugs. Green continuous lines: preferred combinations; green dashed line: useful combination (with some limitations); black dashed lines: possible but less well-tested combinations; red continuous line: not recommended combination. Although verapamil and diltiazem are sometimes used with a beta-blocker to improve ventricular rate control in permanent atrial fibrillation, only dihydropyridine calcium antagonists should normally be combined with beta-blockers.

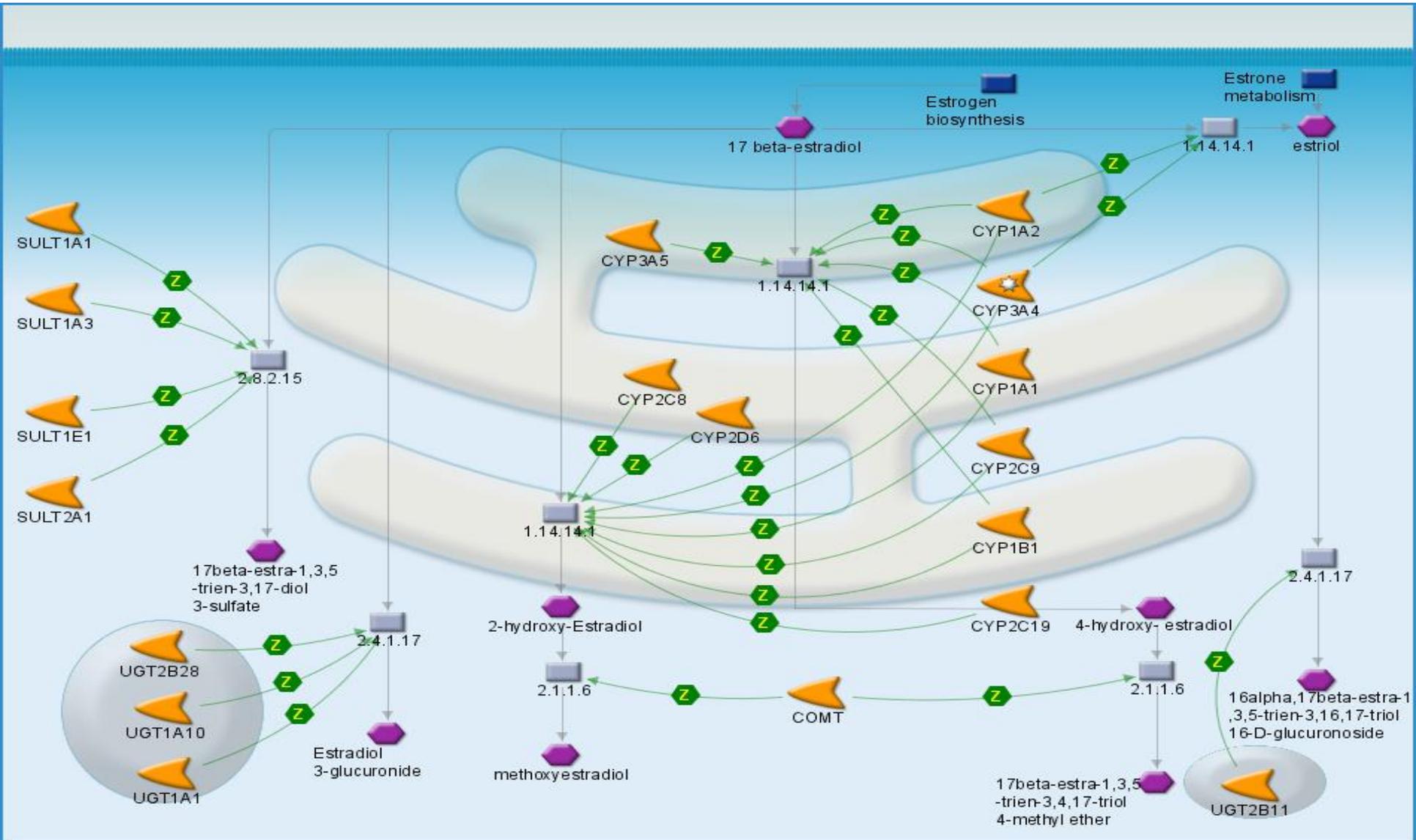


Фармакокинетические взаимодействия





Изоферменты цитохрома P 450



Номенклатура

СУР



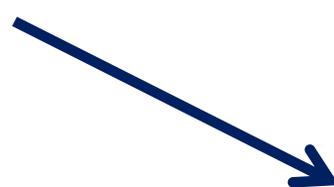
**Сокращенное
обозначение
цитохрома Р450**

1



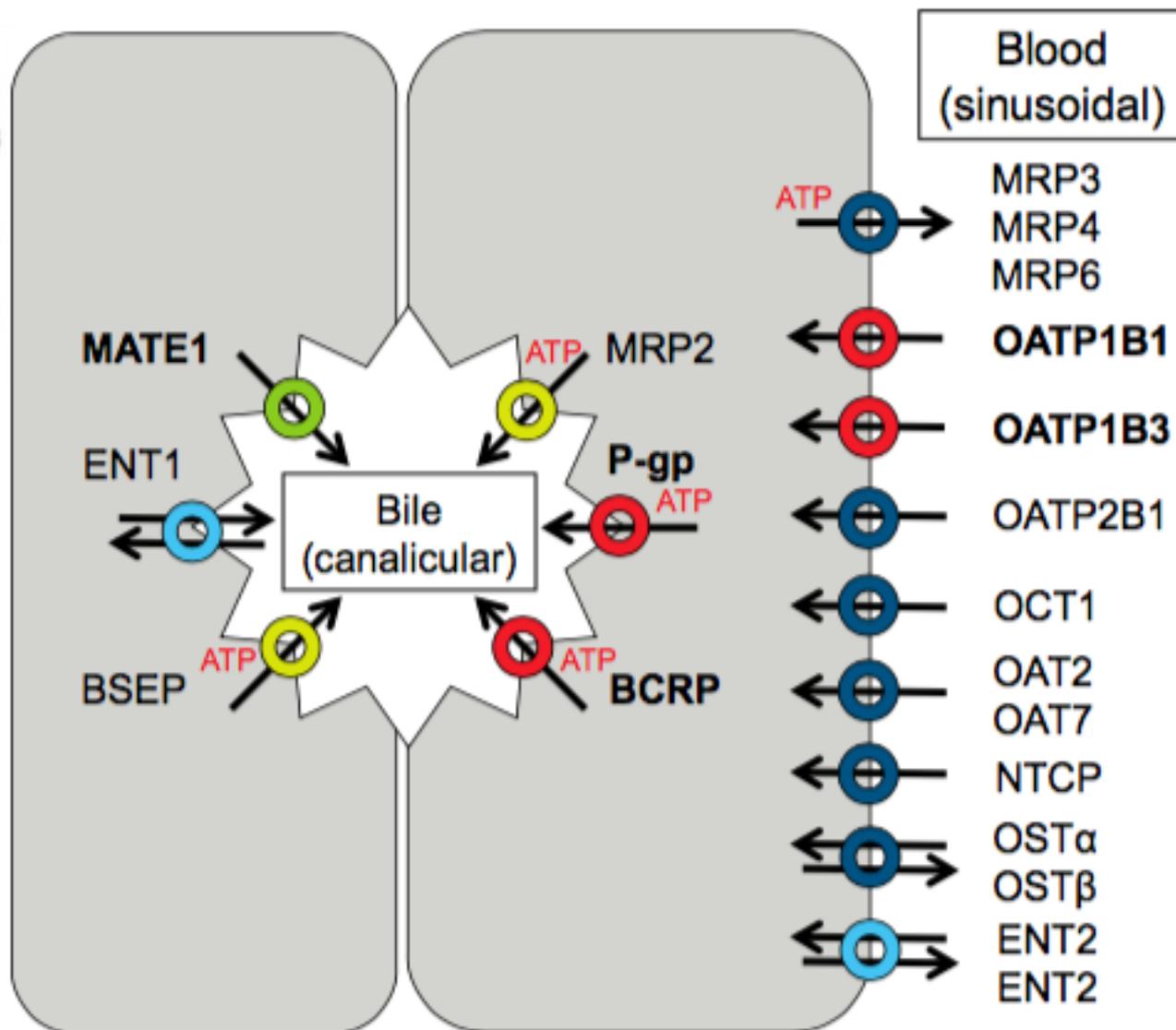
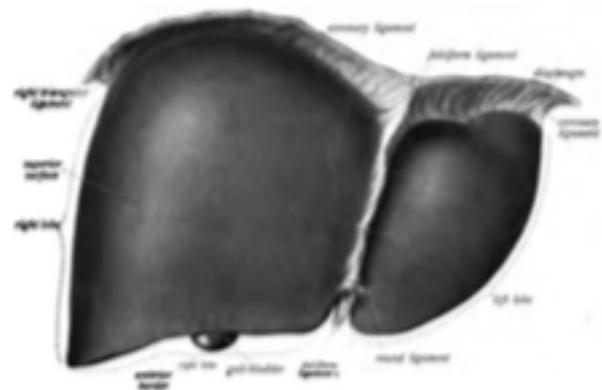
**Семейство
цитохромов**

А1



**Подсемейство
цитохромов**

Drug transporters in the hepatocytes

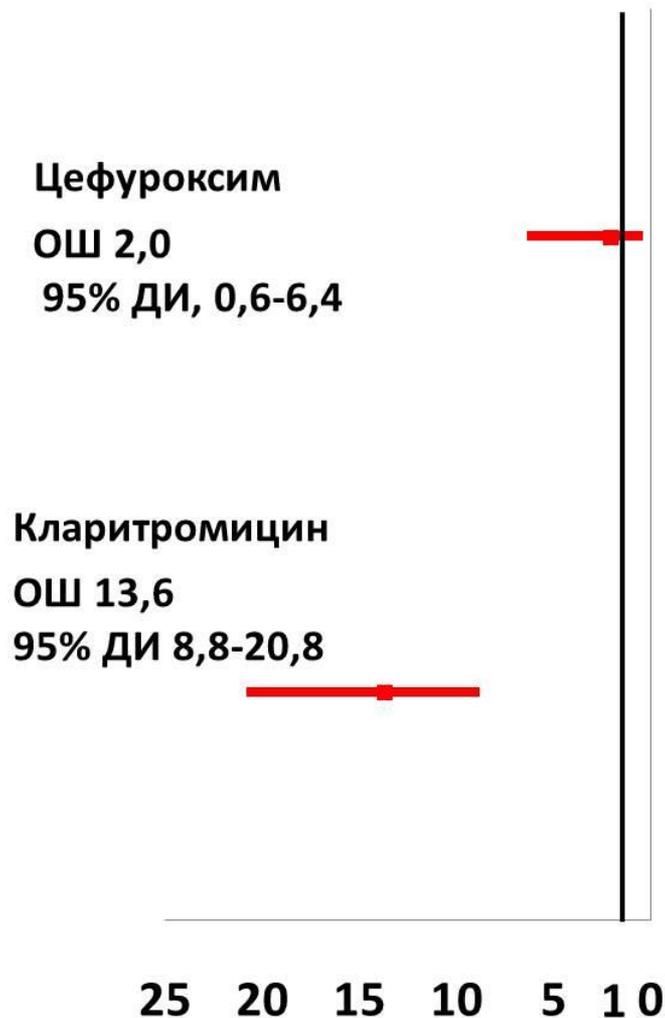


Clinical relevance

- Liver uptake transport basis for subsequent drug metabolism
- Inhibition of liver uptake => increased plasma exposure of substrate
- Drug inhibition of MRP or BSEP => DILI risk
- Canalicular MRP with sinusoidal salvage



Влияние назначения кларитромицина на развитие гликозидной интоксикации

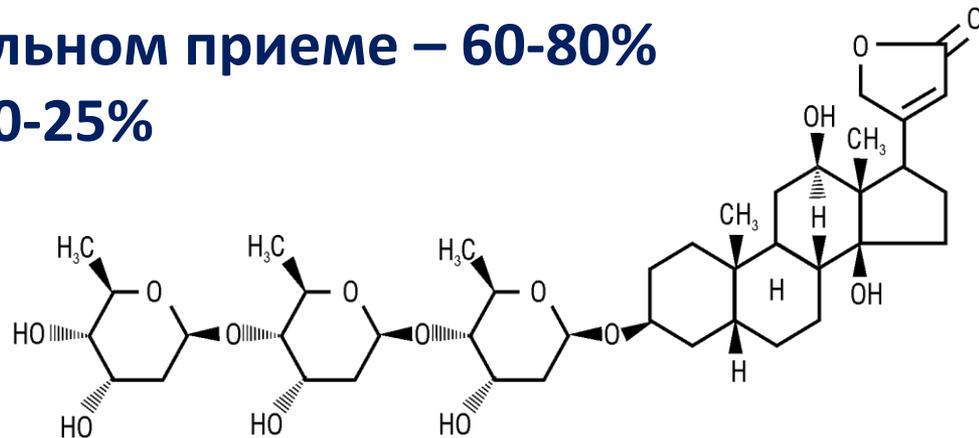


- Популяционное исследование, n=231257, старше 65 лет, Онтарио (Канада)
- Период охвата популяции 7 лет (с 1 января 1994 по 31 декабря 2000 года)
- Медиана возраста 77,4 (71,5-83,4) лет
- 54% женщины
- 1051 пациентов были госпитализированы из-за гликозидной интоксикации
- Медиана времени приема дигоксина у этих пациентов составила 1,1 (0,2-3,0) года
- Медиана пребывания в стационаре из-за гликозидной интоксикации 5 (3-8) дней
- 33 пациента (3%) умерли в больнице



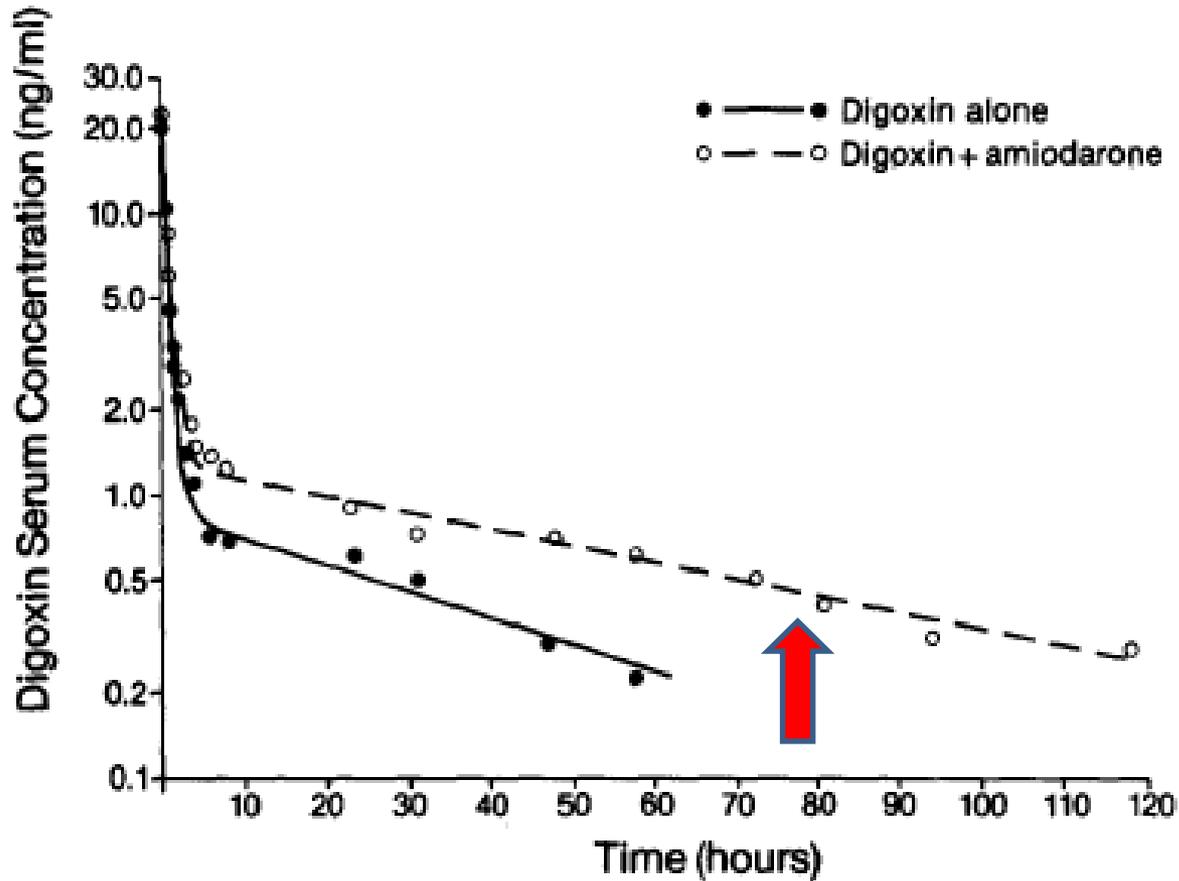
Дигоксин – субстрат гликопротеина-Р

- Биодоступность при пероральном приеме – 60-80%
- Связь с белками плазмы – 20-25%
- Период полувыведения 30-40 ч
- Выводится преимущественно почками
- Частично дигоксин метаболизируется в печени до дигидродигоксина и дигидродигоксигенина. У ряда индивидуумом (около 10% американской популяции) метаболизму подвергается 30-40% дигоксина
- 37% дигоксина, содержащегося в организме, ежедневно экскретируется
- Экскреция дигоксина не зависит от скорости клубочковой фильтрации у здоровых добровольцев





Фармакокинетика дигоксина при приеме ингибитора P_{pg}



Greiner B. et al. // J. Clin. Invest. – 1999. - Vol. 104(2). – Pp. 147-53.

Fenster P.E. et al. // JACC. – Vol. 5, N. 1. – Pp. 108-112.



Информация о гликопротеине-Р в инструкции препарата дигоксин

Некоторые препараты могут повысить концентрацию дигоксина в сыворотке крови, например, хинидин, блокаторы "медленных" кальциевых каналов (особенно верапамил), амиодарон, спиронолактон и триамтерен.

Абсорбция дигоксина в кишечнике может быть снижена под действием колестирамина, колестипола, алюминий-содержащих антацидов, неомицина, тетрациклинов. Имеются данные, что одновременное применение спиронолактона не только изменяет концентрацию дигоксина в сыворотке крови, но также может влиять на результаты метода

определения концентрации дигоксина поэтому требуется особое внимание при оценке

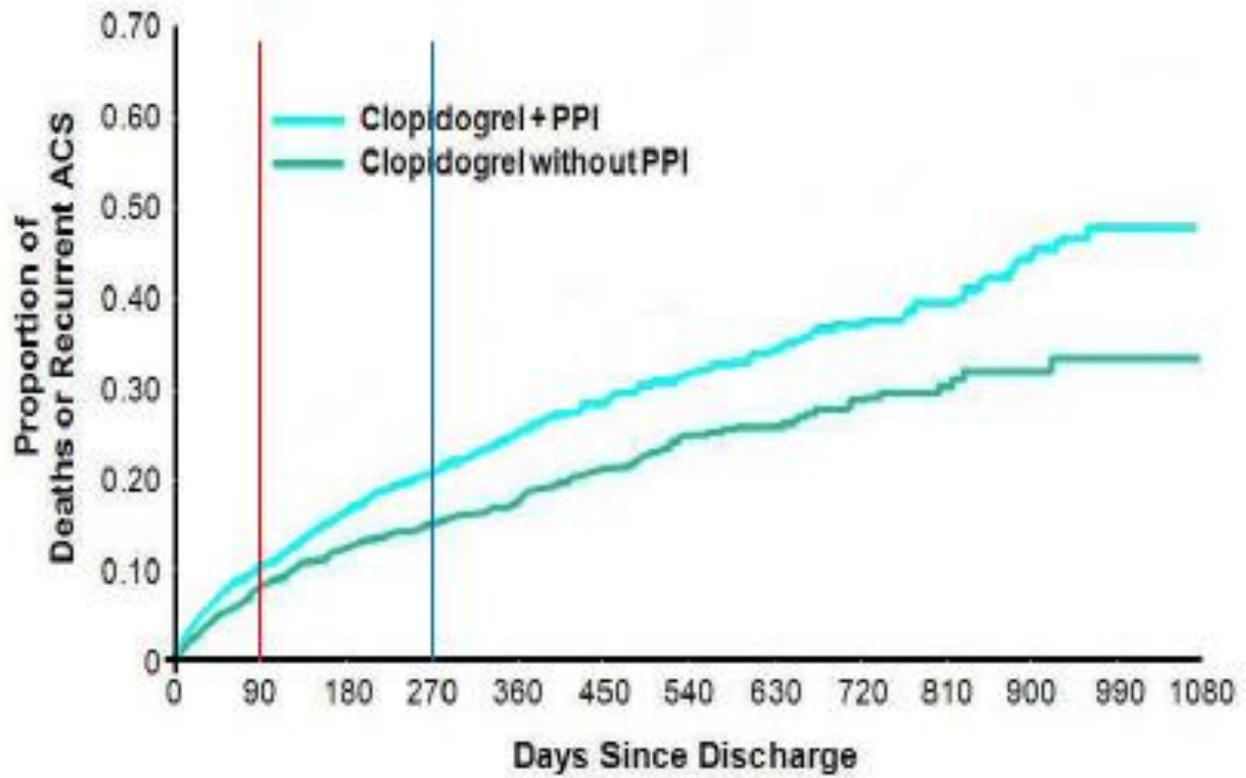


RESEARCH ARTICLE

Open Access

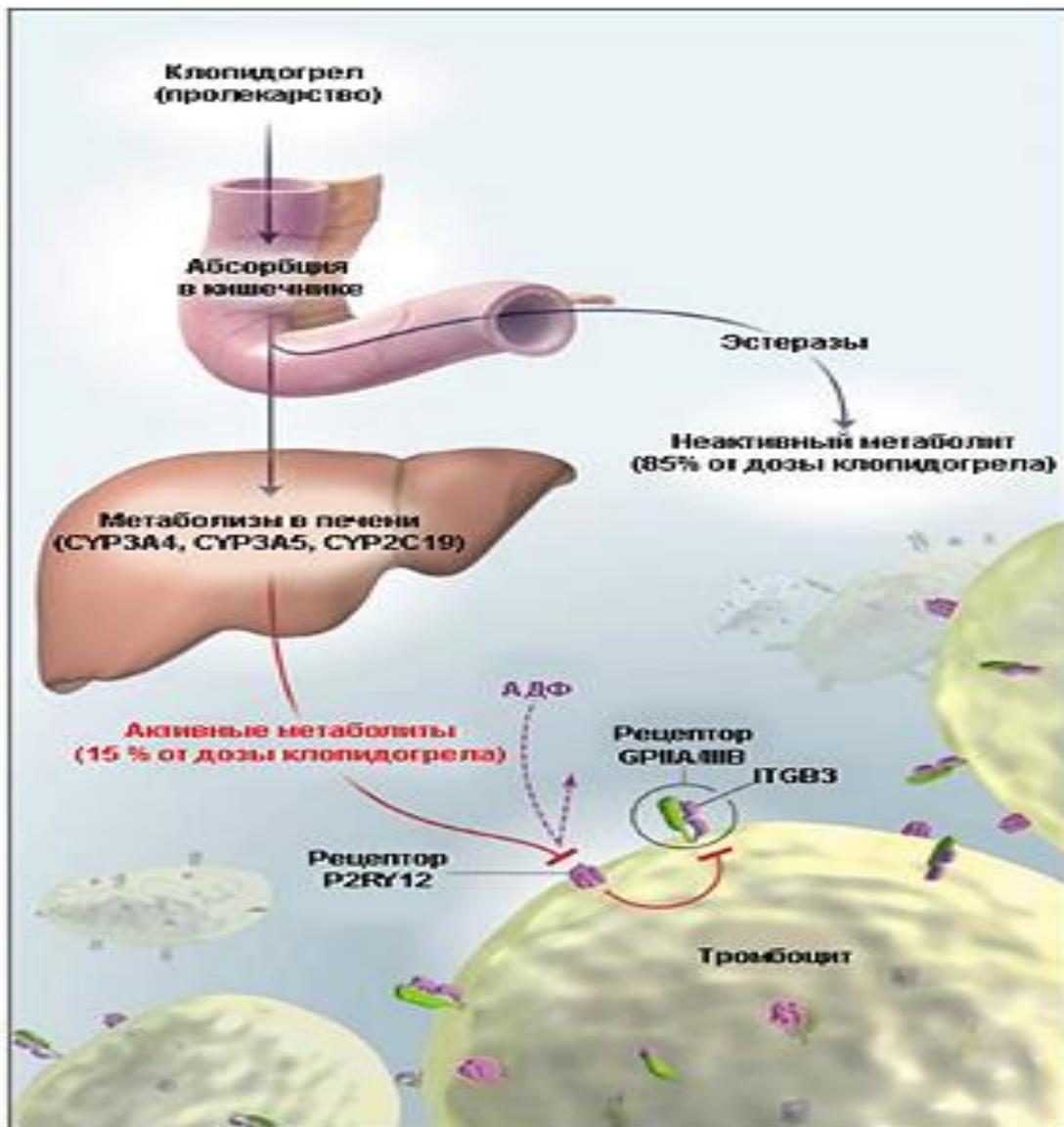
The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review

Joao Paulo de Aquino Lima¹, James M Brophy^{2*}





Фармакокинетика клопидогрела



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Плавикс®

Другая комбинированная терапия

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Одновременный прием препаратов, ингибирующих систему CYP2C19 (например, омепразол), не рекомендуется.

Проблемы с безопасностью, связанные с изменением активности ферментов биотрансформации стали причиной снятия с регистрации

Фенфлурамин 1973-1997

Дексфенфлурамин 1996-1997

Мибефрадил 1997-1998

Бромфенак 1997-1998

Терфенадин 1985-1998

Астемизол 1988-1999

Грепафлоксацин 1997-1999

Алосетрон 2000-2000

Цизаприд 1993-2000

Троглитазон 1997-2000

Церивастатин 1997-2001

Репакурония бромид 1997-2001



SEARCH

Search the FDA Archive

- Home
- Food
- Drugs
- Medical Devices
- Radiation-Emitting Products
- Vaccines, Blood & Biologics
- Animal & Veterinary
- Cosmetics
- Tobacco Products

Drugs

Home Drugs

Development & Approval (Drugs)

Development Research

Drug Interactions

Drug Development Interactions

Guidance for Industry

Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations



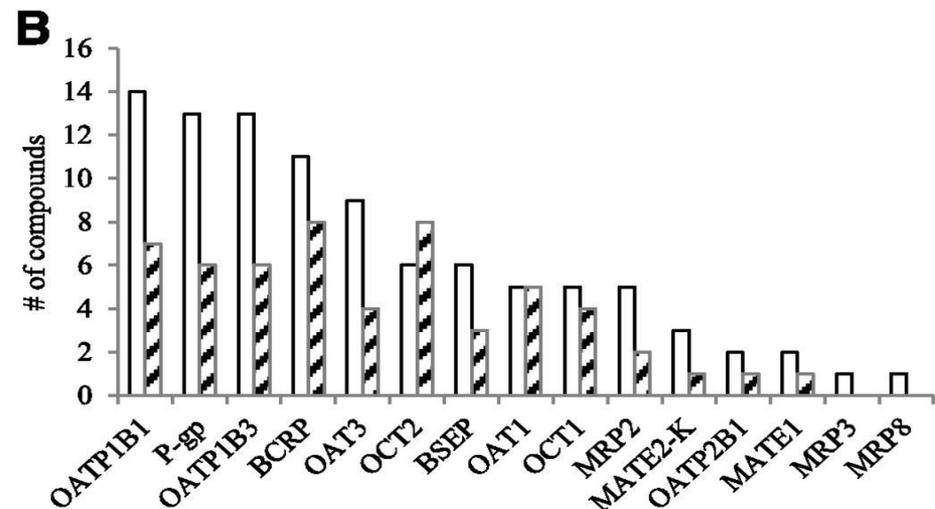
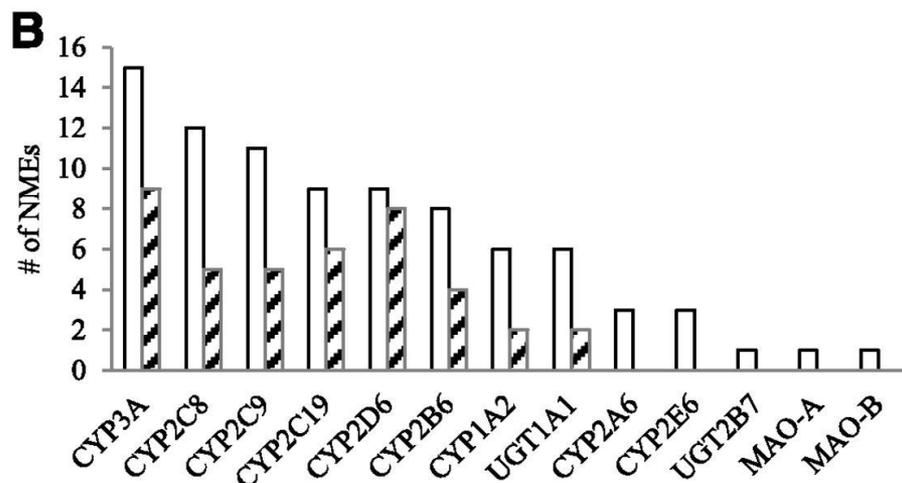
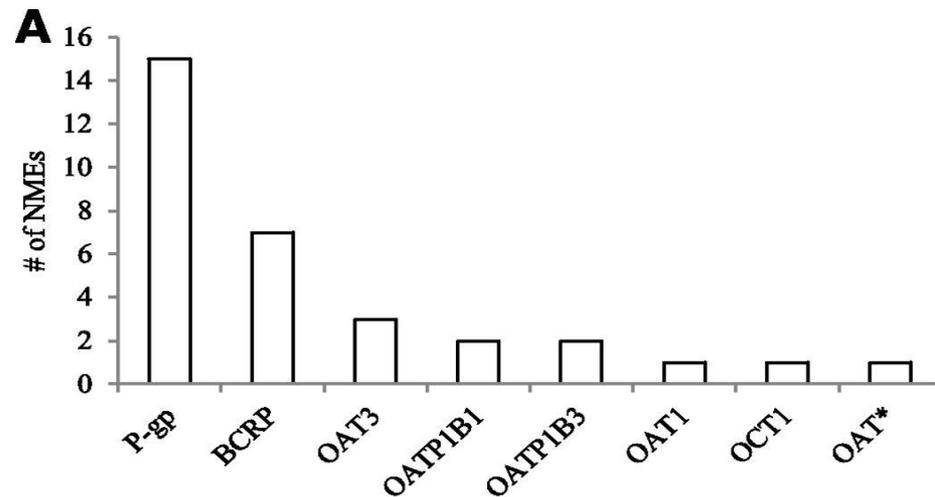
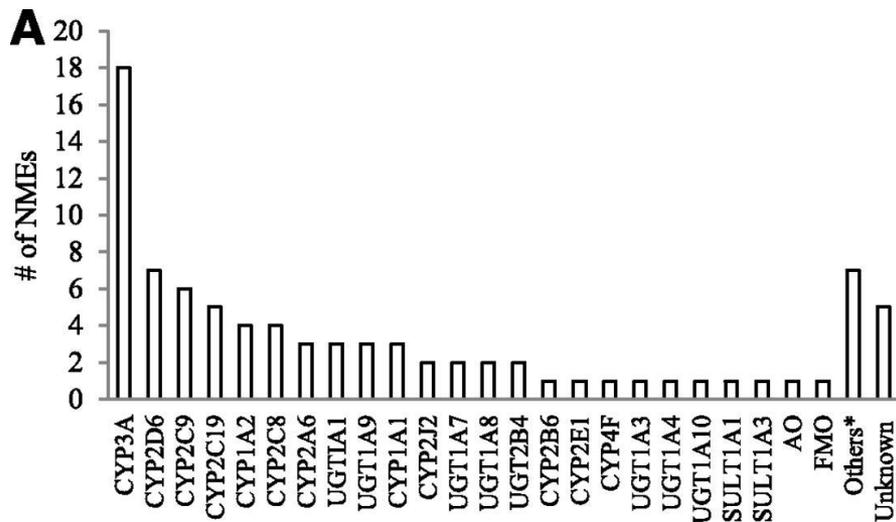
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 June 2012
CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.*
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Guideline on the Investigation of Drug Interactions



Принадлежность новых лекарственных препаратов, зарегистрированных FDA в 2014 к субстратам и ингибиторам ферментов метаболизма и белкам-транспортерам (n=35)



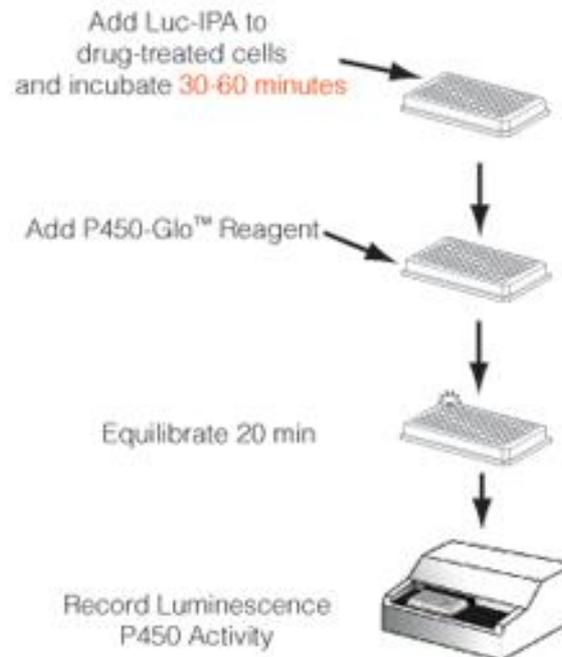
Исследования in vitro



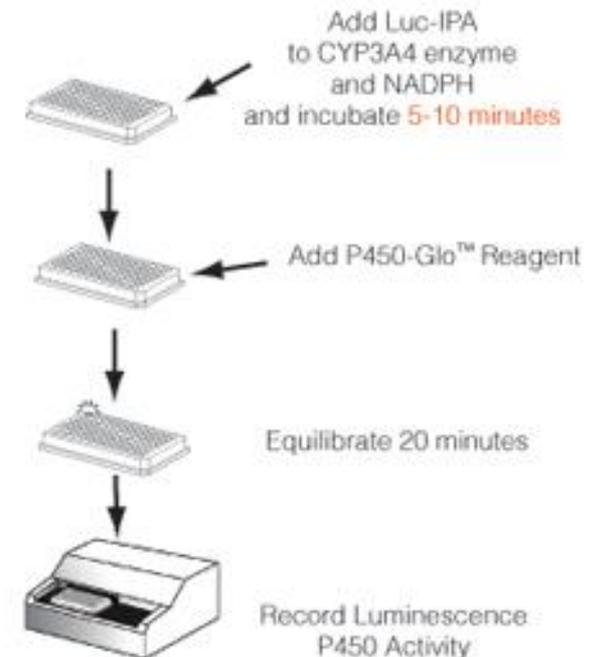
Изоферменты цитохрома P 450 тестирование in vitro



Cell-based 3A4 Assay



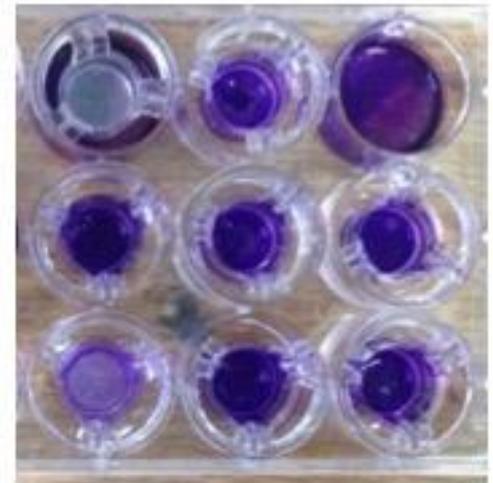
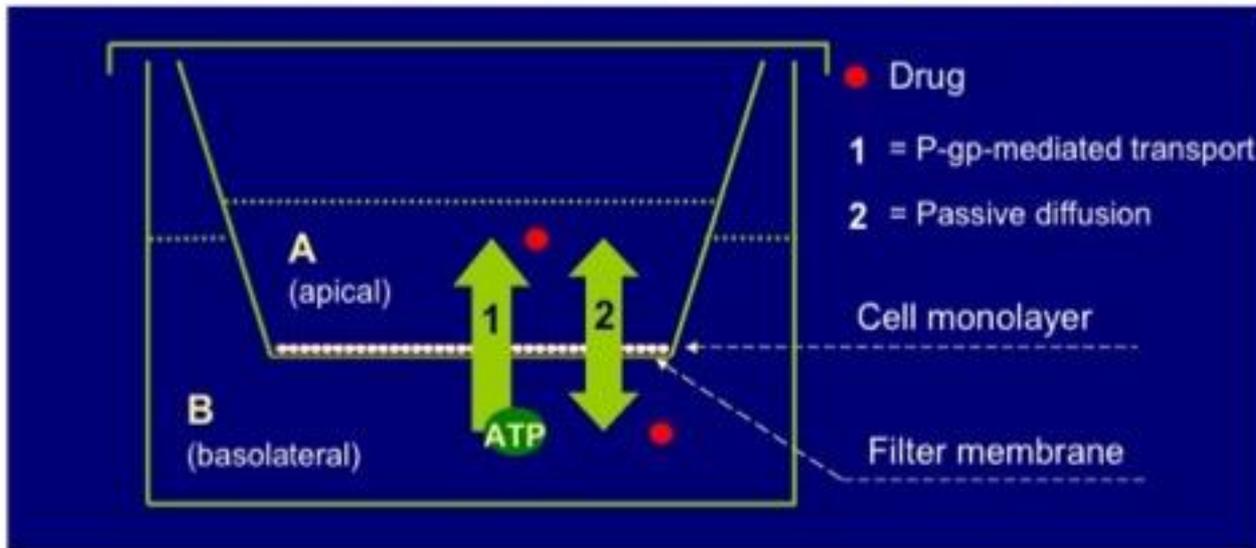
Recombinant 3A4 Assay



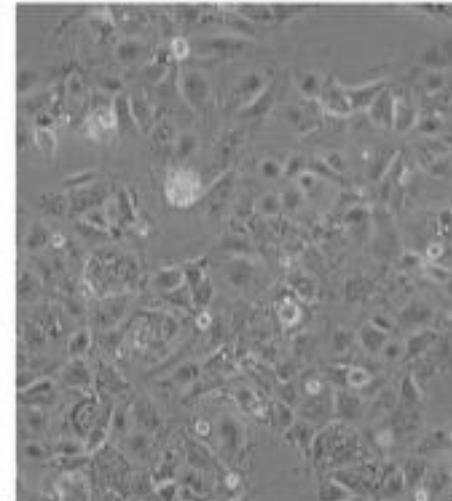
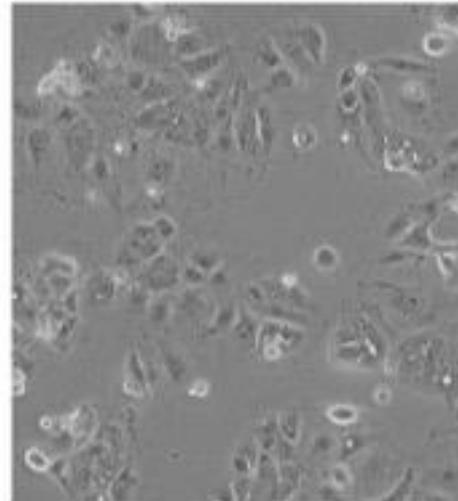


Исследования in vitro

- Культуры клеток, гиперэкспрессирующие Pgp: **Caco-2**



Культивирование проводят при температуре 37°C, при 90% влажности и 5% CO₂ в среде DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) с L-глутамином, 10% фетальной бычьей сывороткой, 1% незаменимых аминокислот.



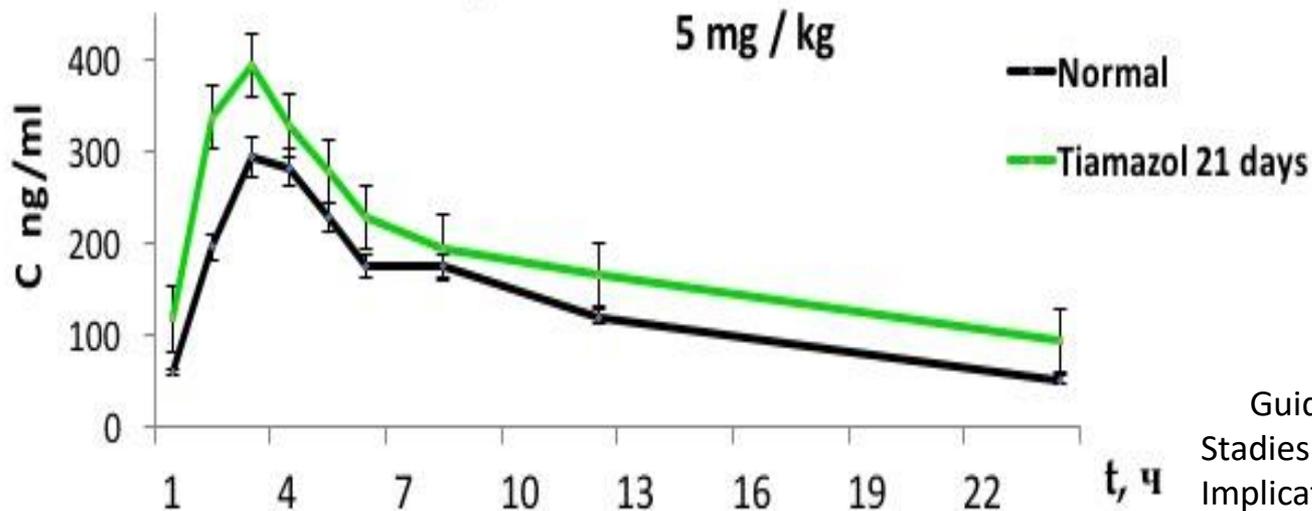
Исследования in vivo



Исследования in vivo

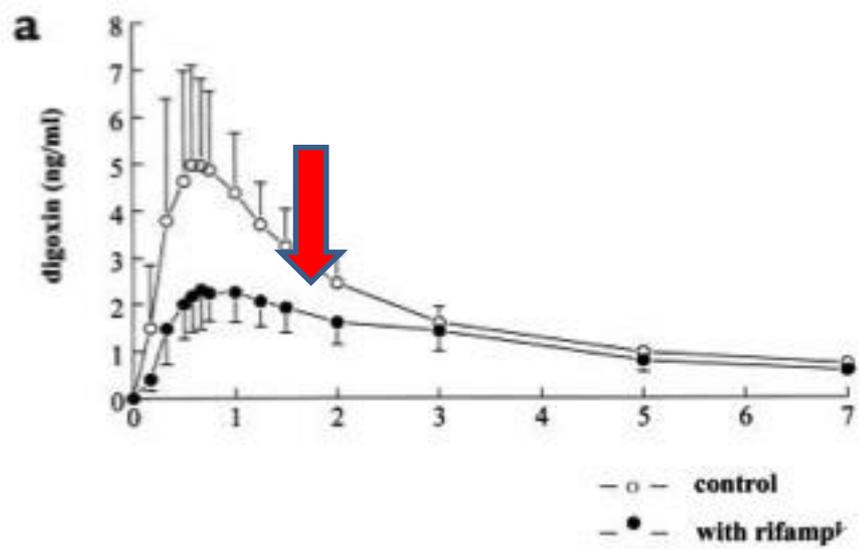
- Максимальная концентрация – C_{max}
- Площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время – AUC
- Время достижения максимальной концентрации - T_{max}
- Клиренс – Cl
- Константа элиминации – K_{el}

Fexofenadine pharmacokinetic after tiamazol administration

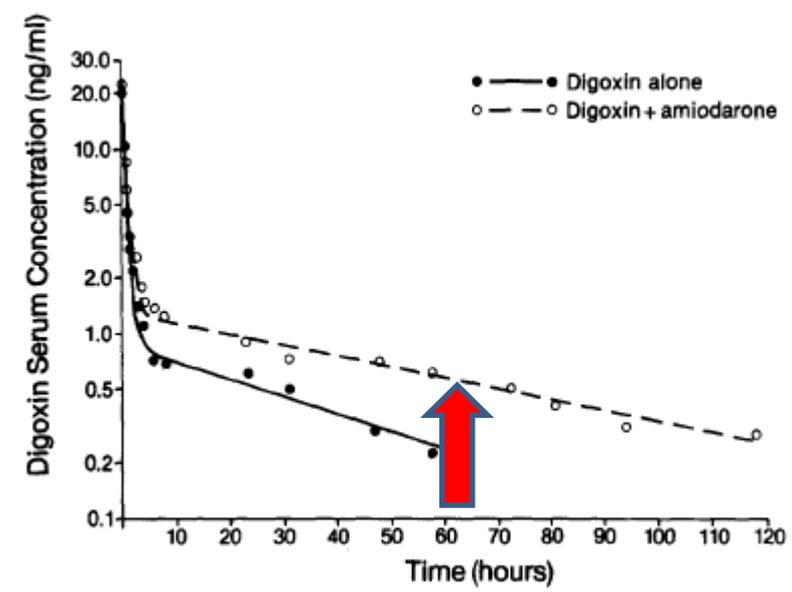




Влияние индукторов и ингибиторов гликопротеина-P на фармакокинетику дигоксина



n=8, дигоксин 1 мг, рифампицин 600 мг/день десять дней



n=10, дигоксин 1 мг, амиодарон 400 мг в день, 3 недели

Greiner B. et al. // J. Clin. Invest. – 1999. - Vol. 104(2). – Pp. 147-53.
Fenster P.E. et al. // JACC. – Vol. 5, N. 1. – Pp. 108-112.



Оценка влияния лекарственных веществ на транспортеры или цитохромы семейства CYP 450

• параллельное исследование



• повторное исследование



• перекрестное исследование



Сравнение фармакокинетики субстрата у **всех животных** на фоне введения плацебо и на фоне введения тестируемого препарата



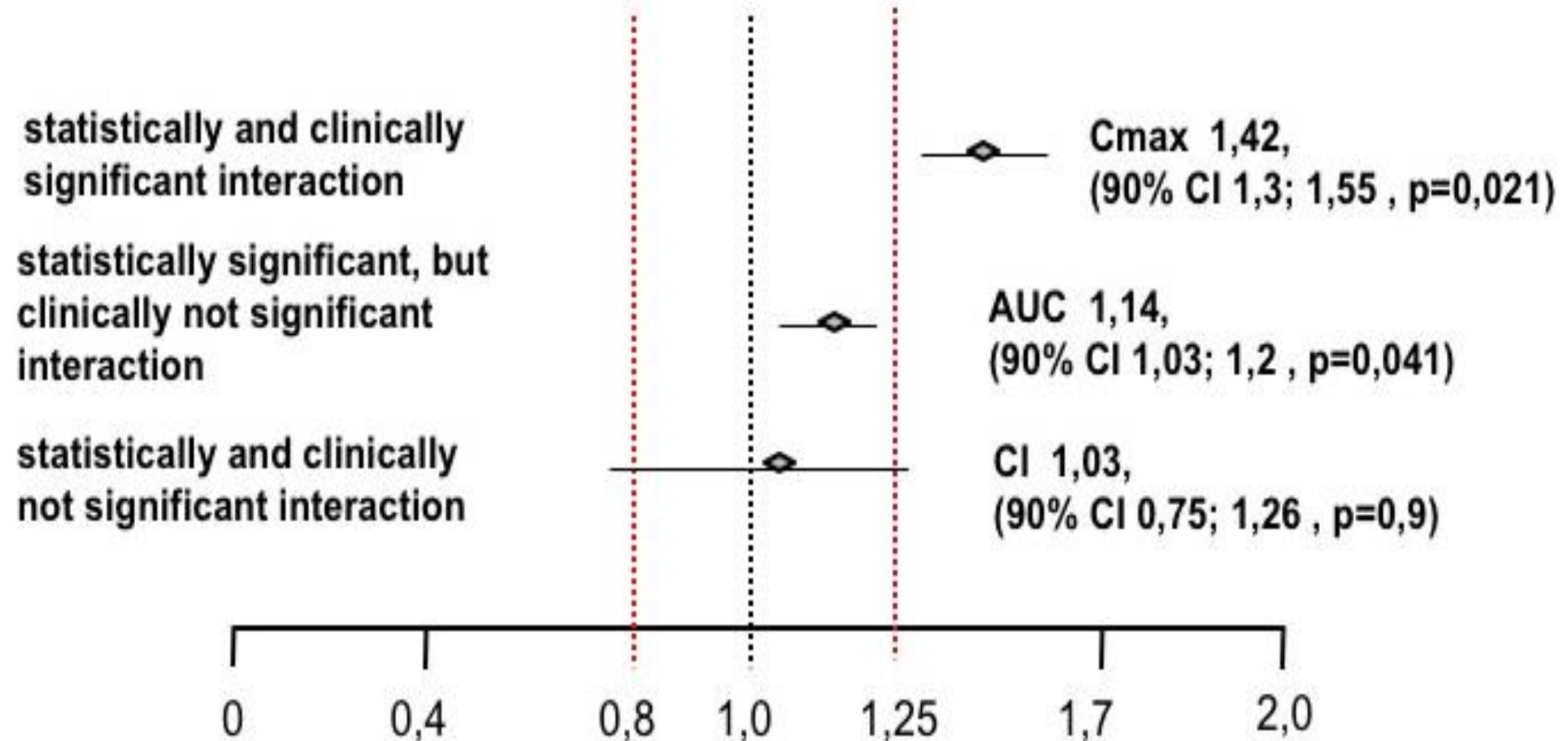
Статистическая обработка результатов

- При параллельном дизайне исследования используется критерий **Стьюдента** или **Манна-Уитни** (в зависимости от типа распределения данных)
- При повторном дизайне – критерий **Стьюдента повторных измерений** или критерий **Вилкоксона**
- При перекрестном дизайне – **многофакторный дисперсионный анализ** или критерий **Вилкоксона**
- Дополнительно оценивают **90-процентный доверительный интервал** отношения геометрических средних фармакокинетических параметров. Значимым считается взаимодействие лекарственных препаратов если 90%-й доверительный интервал изменения фармакокинетических параметров не укладывается в диапазон **80–125%**.



Статистическая оценка полученных результатов

80-125% Confidence Interval of Geometric Mean



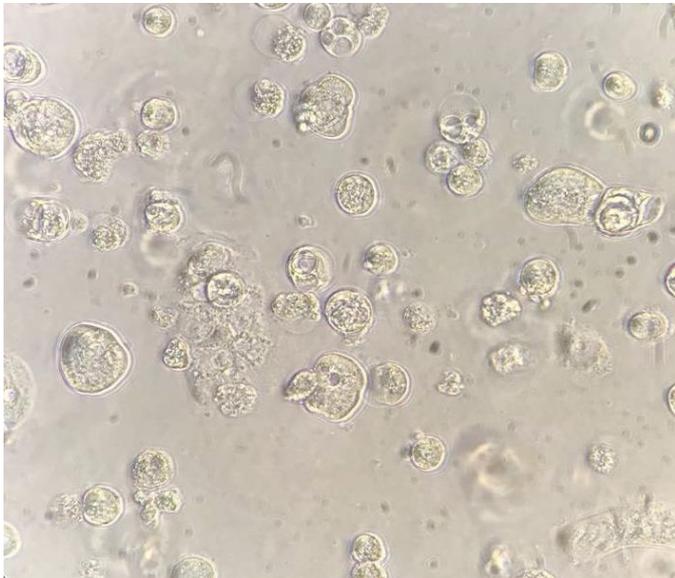
**Научное направление кафедры фармакологии
РязГМУ –**

**тестирование лекарственных препаратов на
принадлежность к субстратам, индукторам и
ингибиторам белка-транспортера гликопротеина-P**

ингибиторам белка-транспортера гликопротеина-P
принадлежность к субстратам, индукторам и
тестирование лекарственных препаратов на

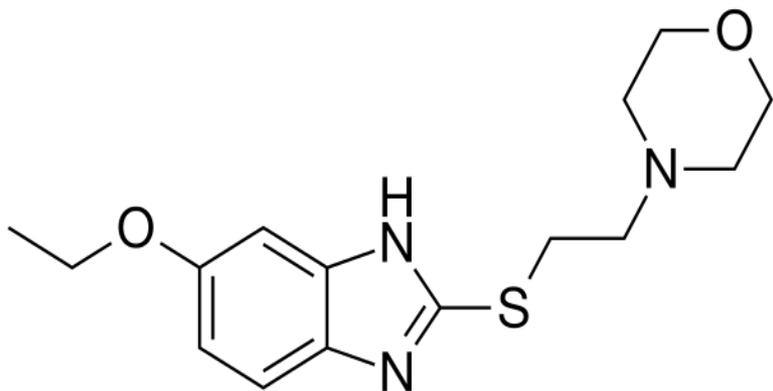


Исследования in vitro





Афобазол



Афобазол (фабомотизола дигидрохлорид) – оригинальный отечественный селективный анксиолитик с нейропротекторной активностью.



Безрецептурный отпуск из аптек и широкий спектр показаний к применению повышает вероятность его комбинации с другими лекарственными средствами а, значит, и **межлекарственных взаимодействий**.

Клинические исследования *in vivo*



Дизайн исследования

- Одноцентровое, простое слепое, плацебоконтролируемое, рандомизированное, перекрестное, двухэтапное исследование функциональной активности гликопротеина-Р по фармакокинетике фексофенадина
- Исследование осуществлялось на клинической базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и было одобрено ЛЭК.
- Все добровольцы подписали информированное согласие.



Критерии включения

- Возраст 18-45 лет
- Индекс массы тела от 18,5 до 30,0 кг/м²
- **Генотип СТ по полиморфным маркерам С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P**
- Способность выполнять требования протокола исследования
- Низкая тревожность оцененная по шкале Спилбергера-Ханина
- Поллиноз в анамнезе



Критерии невключения

- Гиперчувствительность к афобазолу и фексофенадину
- Заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови
- Острые инфекционные заболевания
- Прием веществ, влияющих на активность гликопротеина-Р, гемодинамику и функцию пищеварительной системы в течение 4 недель до включения в исследование
- Наличие на скрининге отклонений от норм показателей инструментальных и лабораторных методов исследования
- Потеря более 450 мл крови менее чем за 2 месяца до начала исследования



Расчет количества добровольцев

Eur J Clin Pharmacol (2010) 66:721–725
DOI 10.1007/s00228-010-0797-2

PHARMACOKINETICS AND DISPOSITION

Effect of metronidazole on the pharmacokinetics of fexofenadine, a P-glycoprotein substrate, in healthy male volunteers

Kyoung-Ah Kim • Ji-Young Park

Table 1 Pharmacokinetic parameters of fexofenadine after a single dose of fexofenadine 120 mg in 12 healthy subjects, following 7 days pretreatment with placebo or 500 mg metronidazole three times daily

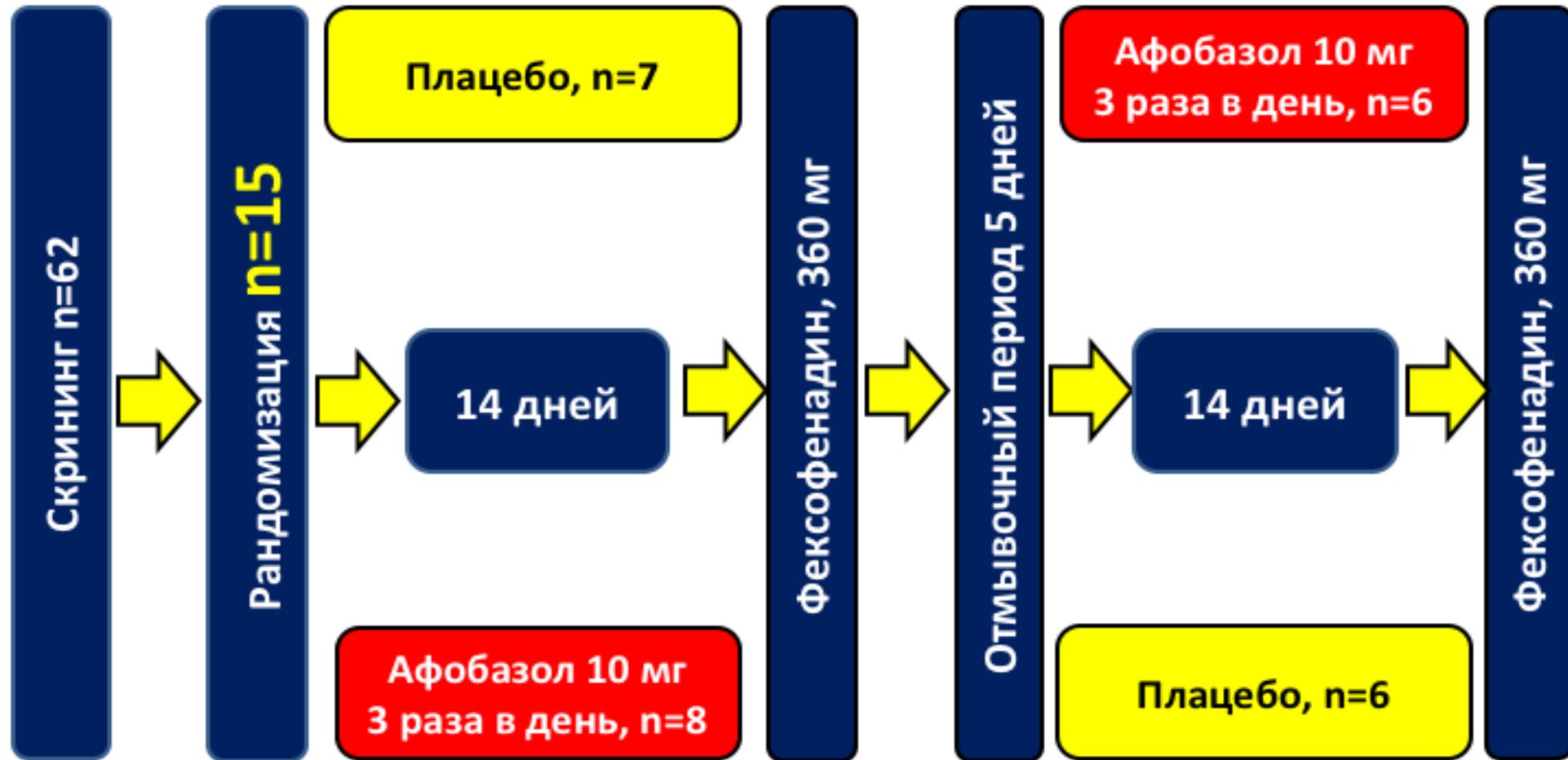
Parameters	Placebo phase (R)	Metronidazole phase (T)	T/R ratio	90% CI	P value
t_{\max} (h)	2.2±1.1	2.4±1.1	1.106	(0.862, 1.419)	0.295
C_{\max} (ng/mL)	304.4±139.6	293.2±137.7	0.965	(0.908, 1.027)	0.423
K_e (h^{-1})	0.15±0.02	0.14±0.03	0.935	(0.823, 1.062)	0.573
Half-life (h)	4.7±1.0	5.4±2.8	1.070	(0.942, 1.215)	0.314
AUC_{all} (ng h/mL)	2075.7±557.1	1999.2±397.3	0.978	(0.920, 1.039)	0.356
AUC_{inf} (ng h/mL)	2159.2±573.0	2141.7±538.2	0.998	(0.924, 1.078)	0.882
CL/F (L/h)	60.1±19.7	59.7±17.5	1.002	(0.928, 1.083)	0.891

$CV_{\text{intra}} AUC_{0-24} - 11\%$, а $C_{\max} - 12,75\%$

При отношении геометрических средних AUC_{0-24} и C_{\max} в пределах 0,90-1,10, для достижения статистической мощности 80% с уровнем значимости $\alpha=5\%$ достаточно 12 добровольцев



Дизайн исследования

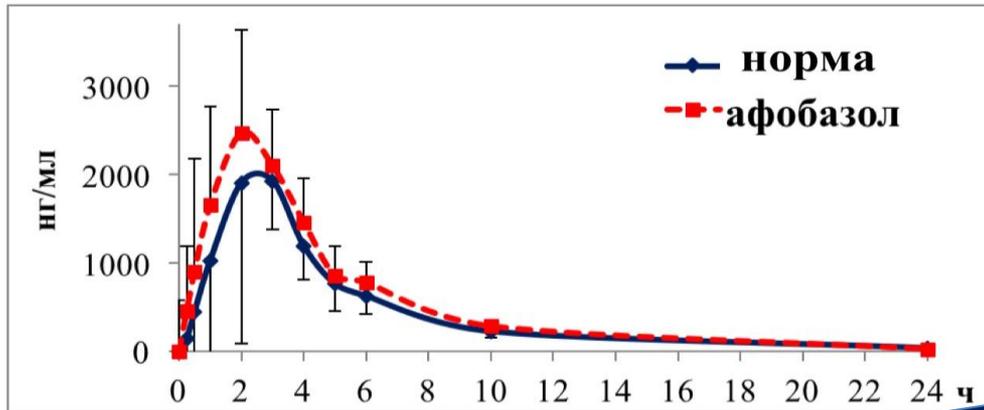


- два добровольца выбыли из исследования из-за развития ОРВИ,
- один доброволец отказался от участия после завершения первого периода исследования.



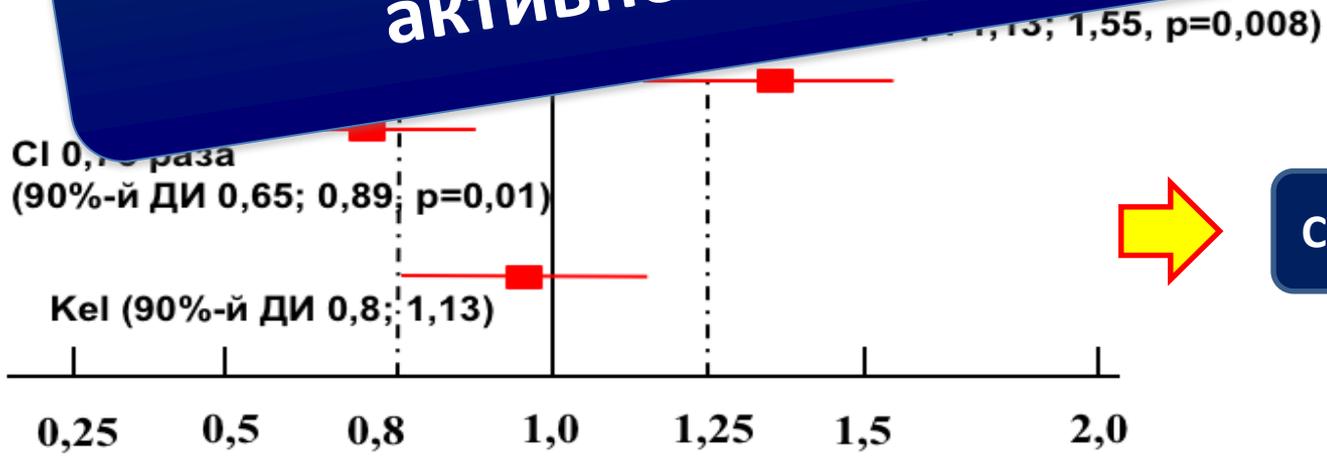
Результаты

Фармакокинетика фексофенадина



Учитывали влияние таких факторов, как **последовательность** приема афобазола или плацебо, **период исследования**, различия между **ИСПЫТА**

Афобазол – ингибитор функциональной активности гликопротеина-P



CV_{intra} AUC_{0-t} – 21,5%



Субстраты, индукторы, ингибиторы гликопротеина-P

Субстраты	Карбамазепин, пароксетин, респеридон, фенитоин, фенобарбитал, хлорпромазин, amitриптилин, бромокриптин, метадон, алискирен, колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин, фексофенадин, сиролimus, талинолол, домперидон, эдоксабан
Ингибиторы	Амиодарон, азитромицин, каптоприл, карведилол, кларитромицин, циклоспорин, дилтиазем, дронедазон, кетоконазол, ритонавир, хинидин, ранолазин, верапамил, amitриптилин, галоперидол, хлорпромазин
Индукторы	Карбамазепин, фенитоин, рифампин, зверобой (гиперфорин), фенотиазин

Е.Н. Якушева и соавт. Успехи физиологических наук. 2014; 45 (4); 90-99

В.Г. Кукес и соавт. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.

Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, USA 2012

