

# Доклиническая оценка безопасности лекарственного взаимодействия

Сюбаев Р.Д.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

11.06.2014

# Потенциально опасные комбинации ЛС являются серьезной клинической проблемой

- 17-23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными
- Нежелательные реакции развиваются у 6-8% больных, получающих потенциально опасные комбинации
- В 1/3 случаев причиной смерти от лекарственных осложнений явились взаимодействия ЛС
- Расходы на лечение осложнений, связанных с применением комбинаций ЛС, составляют половину затрат на терапию всех лекарственных осложнений

# Проблемы методологии

- **Подход 1:** Лекарственная комбинация – сочетание ЛС, свойства которого определяются простой суммой свойств его компонентов
- **Подход 2:** Лекарственная комбинация – сочетание ЛС, обладающее уникальными свойствами, которые не определяются только суммой свойств его компонентов

# «Актуальные» комбинации ЛС

- **новые комбинации ЛС**, которые могут широко применяться в медицинской практике
- **известные комбинации ЛС**, которые широко применяются в медицинской практике, но не имеют полноценной характеристики безопасности
- **комбинации повышенного риска** развития непредвиденных или неконтролируемых реакций,

в том числе:

- профилактическое применение
- безрецептурные препараты
- применение в педиатрии
- применение при беременности и лактации
- применение в геронтологии
- комбинации, содержащие высокоактивные и высокотоксичные вещества
- поликомпонентные комбинации

# Лекарственное взаимодействие

изменение профиля эффективности и/или безопасности одного ЛС при комбинированном (одновременном или последовательном) применении с другими ЛС

# Эффекты взаимодействия

## *Количественные*

- усиление или ослабление ожидаемых эффектов

## *Качественные*

- отсутствие ожидаемого эффекта
- развитие новых эффектов

# Механизмы лекарственного взаимодействия

- Фармакокинетический
- Фармакологический
- Токсикологический

# Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние одного ЛС на процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения другого ЛС

*(Результат: изменение концентрации ЛС)*



# Фармакодинамическое взаимодействие

Влияние одного ЛС на процессы, определяющие фармакологические эффекты другого ЛС, при этом концентрация ЛС в крови может не изменяться

*(Результат: изменение терапевтического или побочного фармакологического действия – профиля эффективности и безопасности ЛС)*

# Фармакодинамическое взаимодействие

*(продолжение 1)*

- **Антагонизм** – взаимодействие ЛС, которое приводит к ослаблению или устранению части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких ЛС
- **Синергизм** – однонаправленное действие ЛС, обеспечивающее более выраженный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности (*сенситизация, аддитивное действие, суммация, потенцирование*)

# Фармакодинамическое взаимодействие

(продолжение 2)

## Результаты синергического взаимодействия

- **сенситизирующее действие** – эффект ЛС усиливается другим ЛС, собственно не обладающим данным эффектом
- **аддитивное действие** – эффект комбинации больше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы
- **суммация действия** – эффект комбинации ЛС примерно равен их сумме
- **потенцирование** – конечный эффект комбинации ЛС больше суммы эффектов всех компонентов комбинации

# Токсикологическое взаимодействие

Токсикологическое взаимодействие – количественное и/или качественное изменение прогнозируемого суммарного спектра токсичности лекарственных средств при их комбинированном применении

*(Результат: изменение профиля безопасности ЛС)*

# Факторы риска токсикологического взаимодействия

- количество взаимодействующих ЛС
- доза и широта терапевтического действия ЛС
- степень сопряженности мишеней токсического действия ЛС
- индивидуальные характеристики пациента (основное и сопутствующее заболевание, возраст и др.)

# Прогрессия комбинаторного фактора

Количество компонентов	Количество $N$ -парных комбинаций
1	0
2	1
3	7
4	63
<b>5</b>	<b>1 023</b>
6	32 767
7	2 097 115
8	268 000 000
9	68 700 000 000
10	35 200 000 000 000

# Методологический подход

# Принципы доклинической оценки безопасности комбинаций ЛС

- прогнозирование токсикологического взаимодействия ЛС в комбинации
- экспериментальное исследование комбинации



# Методические рекомендации

- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.- М.: Гриф и К., 2012 (с.177)
- ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; January 2009.

# Цель прогнозирования

Оценка вероятности и характера потенциального токсикологического взаимодействия ЛС в комбинации:

- оптимизация экспериментальных программ
- разработка новых комбинаций ЛС
- специальные аналитические исследования

# Цель экспериментального исследования комбинации ЛС

- Формальная характеристика токсичности комбинации ЛС (характер и обратимость токсических эффектов)
- Оценка эффектов токсикологического взаимодействия (механизм и возможность коррекции эффектов)

# План экспериментального изучения

- Острая токсичность

- Субхроническая токсичность

- Специфическая токсичность

*(мутагенность, репродуктивная токсичность, аллергенность, иммунотоксичность, канцерогенность)*

# Оптимизация доклинических исследований комбинаций ЛС

Оптимизация доклинических исследований комбинаций ЛС – компромисс между теорией и практикой:

- регламентация токсикологических исследований новых ЛС

VS

- практика применения комбинированной фармакотерапии без доклинических исследований

# Выбор программы экспериментального исследования комбинации

- **Стандартная программа**

Исследование токсических свойств комбинации ЛС и отдельных компонентов в полном объеме, включающее изучение общетоксического действия и специфических видов токсичности (риск превышает пользу)

- **Оптимизированная программа**

Исследование токсических свойств комбинации ЛС и отдельных компонентов в сокращенном объеме с учетом результатов прогнозирования (польза превышает риск)

# Планирование оптимизированного исследования

- Комбинации из ЛС, разрешенных для совместного применения (стандартные схемы комбинированной терапии)
- Комбинации из ЛС, разрешенных к медицинскому применению в качестве монотерапии
- Комбинации ЛС, содержащие одно или несколько новых активных веществ

# Задачи экспериментального исследования

- Изучить токсичность комбинации ЛС
- Изучить токсичность отдельных компонентов комбинации ЛС



# Общетоксическое действие

## Стандартная программа

- Острая токсичность комбинации и отдельных компонентов
- Субхроническая токсичность (до 3 мес) комбинации и отдельных компонентов

## Варианты оптимизированных программ

- Изучение комбинации без сравнения с действием отдельных компонентов (*\*не позволяет анализировать эффекты взаимодействия*)
- Изучение комбинации только в субхроническом эксперименте без оценки острой токсичности

# Специфическая токсичность

- Изучение специфических видов токсичности проводится стандартными методами
- Оптимизация заключается в сокращении общего количества используемых тестов с учетом результатов прогнозирования
- В некоторых случаях дополнительные исследования комбинации могут быть нецелесообразны

# Анализ результатов ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

# Анализ токсикологического взаимодействия по острой токсичности

- Сравнение ожидаемых и фактических значений ЛД50 комбинации
- Характер и динамика симптомов интоксикации

# Качественные эффекты токсикологического взаимодействия («наложение спектров»)

- Спектр токсичности вещества А:  $T_A$
- Спектр токсичности вещества В:  $T_B$
- Прогнозируемый спектр токсичности комбинации:  $T_A + T_B$
- Фактический спектр токсичности комбинации:  $T_{AB}$
- Качественные эффекты:  $T_{AB} - (T_A + T_B)$

# Оценка риска токсикологического взаимодействия по результатам токсикологического изучения комбинации

- Характер и выраженность изменений ожидаемых эффектов комбинации (аддитивность, антагонизм, потенцирование)
- Характер и выраженность новых непредвиденных эффектов

# Оценка степени риска токсикологического взаимодействия в эксперименте

	<u>Вещество А</u> Доза I	Доза II	Доза III
<u>Вещество В</u> Доза I	5	4	3
Доза II	4	3	2
Доза III	3	2	1

# Выводы

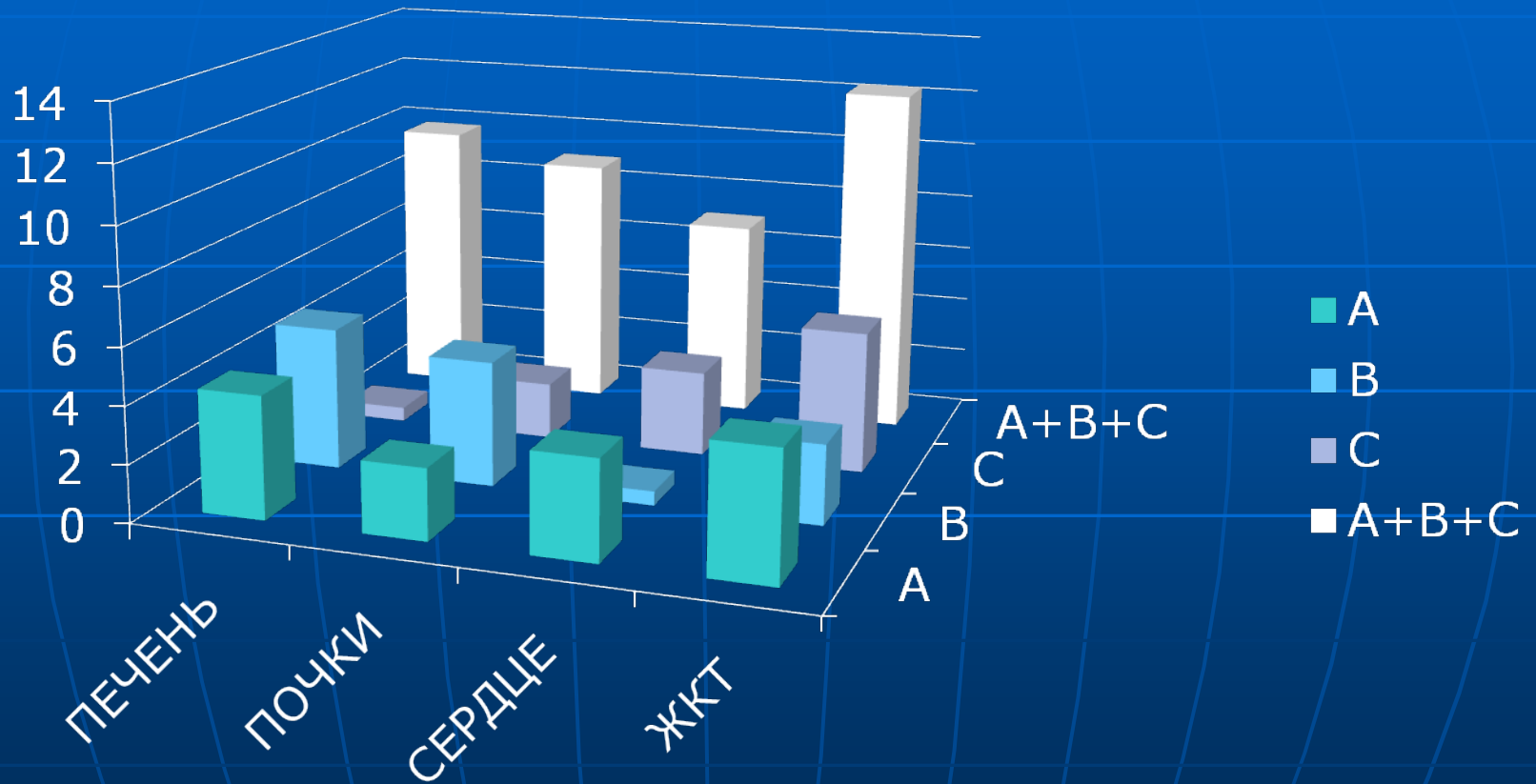
- Доклиническая оценка безопасности комбинаций ЛС включает прогнозирование и экспериментальное изучение токсикологического взаимодействия
- Прогнозирование позволяет оценить *a priori* значение факторов риска взаимодействия и токсикологическую адекватность комбинаций ЛС конкретного состава
- Доказательной основой доклинической оценки безопасности комбинаций ЛС является экспериментальное токсикологическое изучение
- Оценка токсикологического взаимодействия возможна только при сравнительном дизайне экспериментального исследования – «Компоненты/Комбинация»



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ**



# Профиль безопасности



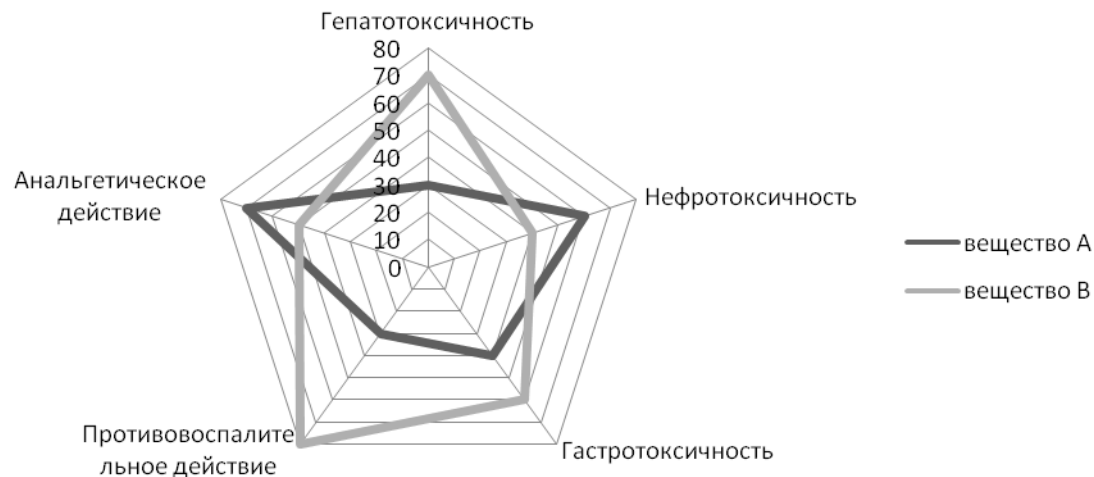


Рис.1. Спектр активности комбинации А+В (соотношение 1:1)

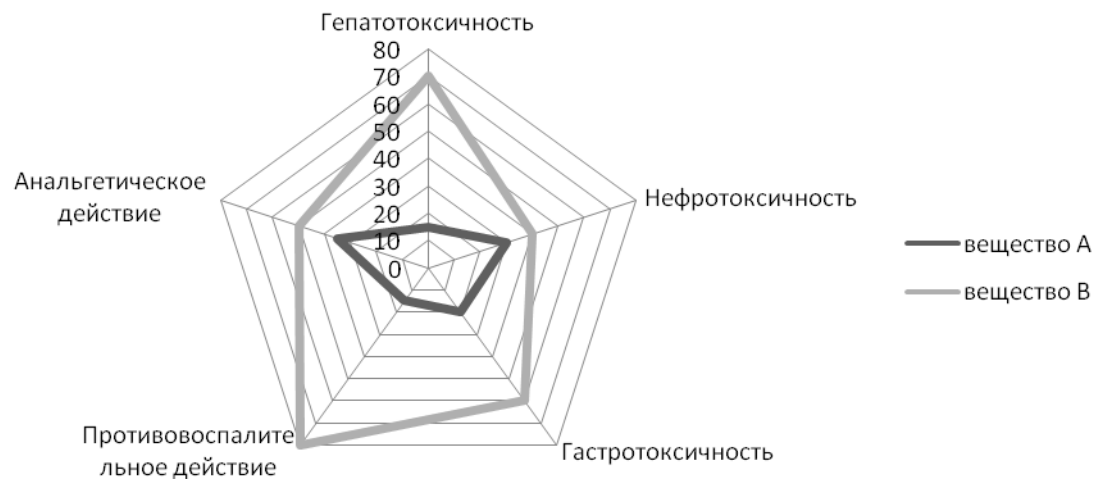


Рис.2. Спектр активности комбинации А+В (соотношение 1:2)

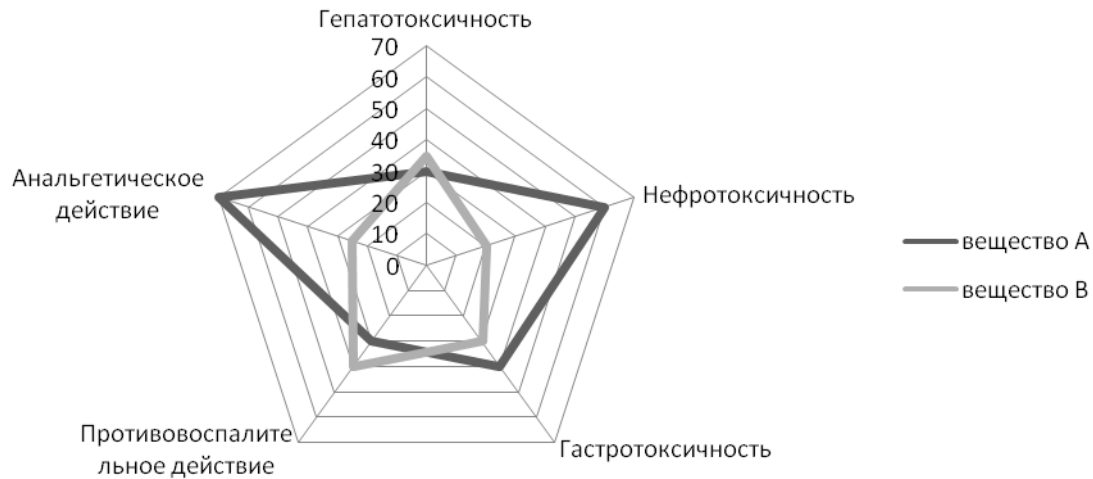


Рис.3. Спектр активности комбинации А+В (соотношение 2:1)