

АНАЛИЗ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В РАМКАХ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

Хохлов Александр Александрович

Кафедра клинической фармакологии с курсом ИПДО ФГБОУ ВО ЯГМУ

Санкт-Петербург, 2018

Персонализированная медицина



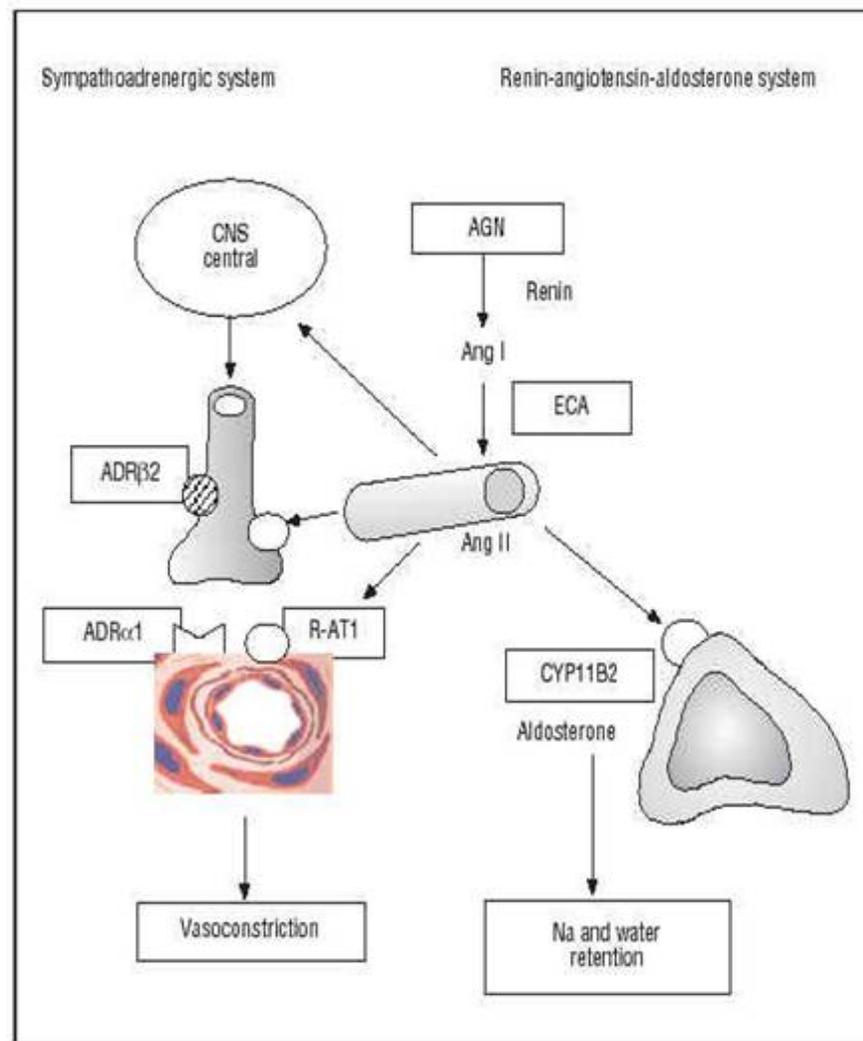
Об инициативе ВОЗ в области геномики человека и глобального здравоохранения

- ВОЗ признает роль исследований геномики человека связанных с ними биотехнологий для достижения целей общественного здравоохранения, таких как сокращение глобального неравенства в отношении здоровья, предоставление развивающимся странам эффективных, экономичных и надежных средств предотвращения, диагностики и лечения основных заболеваний (ВОЗ, 2017).



Полиморфизмы предрасполагающие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний

1. **ACE** – Одним из наиболее изученных полиморфизмов, играющих роль в развитии инфаркта миокарда и других сосудистых нарушений.
2. **CYP11B2** – Альдостерон-синтаза. Повышенные уровни мРНК альдостерон-синтазы в сердце у человека сопровождаются увеличением продукции внутрисердечного альдостерона, фиброзом и гипертрофией миокарда.
3. **eNOS3** - эндотелиальная NO-синтаза (Type III, NOS-3, eNOS), участвует в синтезе NO эндотелием и регуляции сосудистого тонуса. Исследования С. Fatini и соавт. в 2004 г., связь генотипа 4a/4a с возникновением острого коронарного синдрома.



Персонализированные подходы у пациентов, принимающих статины

Применение статинов ассоциировано с увеличением риска любого типа поражения мышечной ткани на 19%, риска дислокаций, растяжений, вывихов на 13%, риска развития мышечной боли на 9%¹.

НЛР, связанные с приёмом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы обусловлены²:

→ непосредственным действием статина

→ межлекарственным взаимодействием на уровне изофермента цитохрома P450 3A4;

→ влиянием полиморфизма гена SLCO1B1*5.

1_ Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. JAMA Ophthalmol. 2013 Nov;131(11):1427-34.

2_ Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, et al. Molecular basis of statin-associated myopathy. Atherosclerosis 2009 Jan; 202 (1): 18-28

Рекомендованная максимальная суточная доза отдельных представителей статинов в зависимости от аллельного варианта SLCO1B1*5

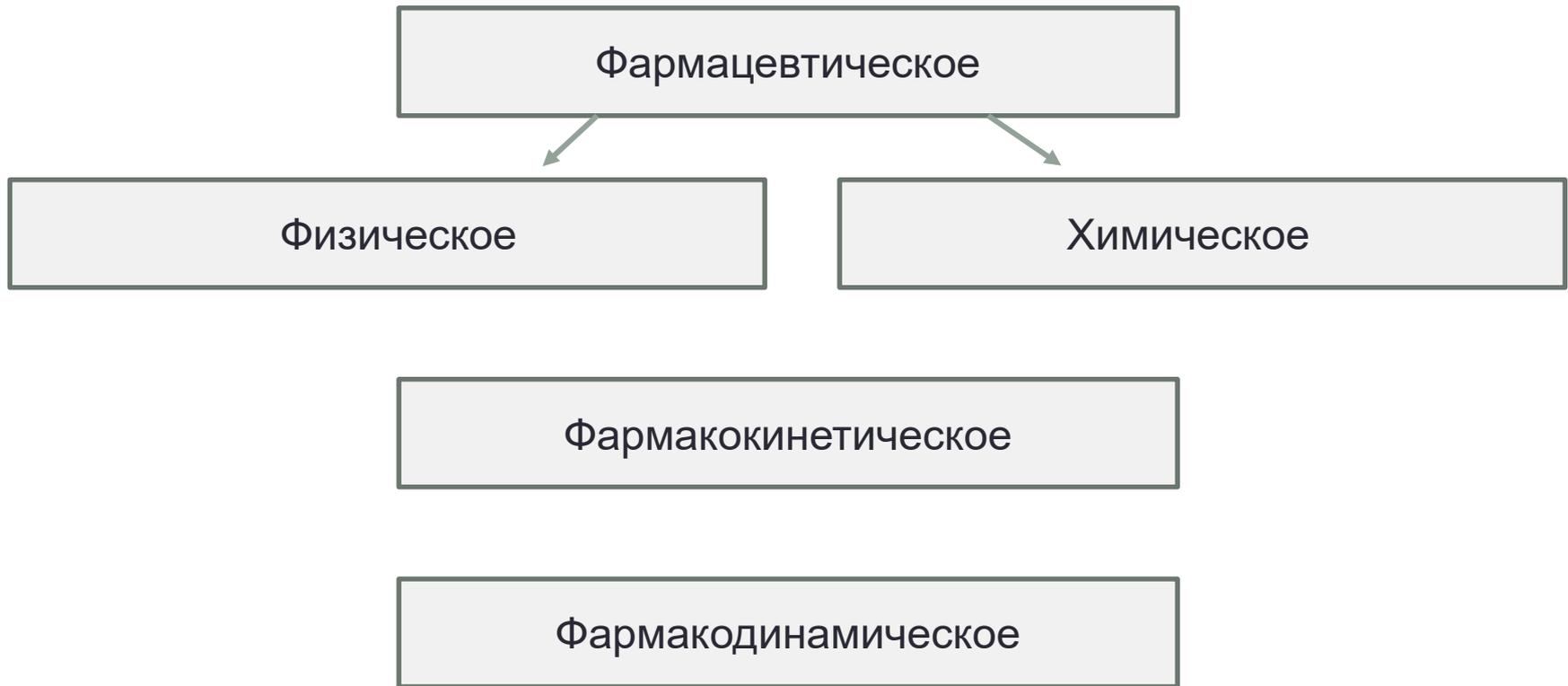
Генотипирование по SLCO1B1 рекомендовано к использованию экспертами Европейского научного фонда (ESF) и включено в рекомендации по фармакогенетическому тестированию с целью прогнозирования развития миопатий у пациентов, которым планируется назначение статинов, выбора индивидуальной максимальной дозы этих препаратов.

Статин	c.521TT	c.521TC	c.521CC
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

Персонализированные подходы у пациентов, принимающих статины.

- В настоящее время, с клинической точки зрения, интересным является изучение влияния на безопасность и эффективность фармакотерапии белка убиквитина (от англ. ubiquitous – вездесущий) – небольшой (8,5 кДа) участвующий в регуляции процессов внутриклеточной деградациии других белков, а также их функций.
- Роль убиквитина в фармакокинетики лекарств проявляется в регуляции их транспортеров и метаболизирующих ферментов. Было показано, что некоторые представители транспортеров органических анионов (в том числе ОАТР1В1) регулируются с помощью убиквитинирования. Один из представителей семейства цитохромов Р450 3А4, также разрушается при участии убиквитина. Стоит отметить, что в обоих случаях повышалась экспрессия протеин-киназы С, которая участвует в промоции убикитинирования.

Виды межлекарственных взаимодействий



Guideline on the investigation of drug interactions (EMA, June 2012) [1]

1. Introduction

Drug-drug interactions are a common problem during drug treatment and give rise to a **large number of hospital admissions** as a result of medically important, sometimes **serious or even fatal adverse events.**

Drug-drug interactions can also cause partial or complete abolishment of treatment efficacy. The ageing European population, where **polypharmacy is more frequent**, increases the likelihood of such interactions and underlines the importance of a scientifically sound **understanding of the potential for drug-drug interactions for all new chemical entities.** A number of drugs have been withdrawn from the market as a result of drug-drug interactions that were only discovered post-marketing. The potential for drug-drug interactions is considered in the benefit-risk evaluation of a medicinal product and can negatively impact on this balance either through increased incidence of adverse events or reduced efficacy.

Drug Interactions: Relevant Regulatory Guidance and Policy Documents (FDA)

Руководства:

In vivo

- Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>)

In vitro

- In Vitro Metabolism and Transporter Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM581965.pdf>)

Другие рекомендации по клинической фармакологии:

- Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses— Format and Content Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM531207.pdf>)
- Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072109.pdf>)
- Population Pharmacokinetics (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072137.pdf>)
- Pharmacogenomic Data Submissions (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079849.pdf>)

Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry (FDA, October 2017) [1].

III. Timing of Clinical DDI Studies

After conducting in vitro drug metabolism and drug transporter studies, sponsors should determine the need for and timing of clinical DDI studies with respect to other studies in their clinical development program. Sponsors should evaluate DDIs before the product is administered to patients who are likely to take concomitant medications that could interact with the investigational drug. **Furthermore, sponsors should collect enough DDI information to prevent patients from being unnecessarily excluded from any clinical study because of their concomitant medication use. Unnecessary restrictions on patient enrollment can result in clinical study populations that are not representative of the indicated patient population.** Inadequate studies of DDIs can hinder the FDA's ability to determine the benefits and risks of an investigational drug and could result in restrictive labeling, postmarketing requirements or commitments, and/or delayed approval until sufficient information on DDIs is available.

Триггерные точки фармакокинетических DDI

Гликопротеин-P (P-gp) – продукт гена MDR1, представляет собой АТФ- зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различные ксенобиотики, в том числе и ЛС.

- А. Субстраты
- Б. Индукторы
- В. Ингибиторы

Система цитохрома Р450 (СYP450) – отвечает за биотрансформацию ЛС в печени.

- А. Субстраты
- Б. Индукторы
- В. Ингибиторы

Транспортеры органических анионов, осуществляющие выведение ЛС в желчь – полипептид С, транспортирующий органические анионы (OATP-C), протеин 2, локализованный на апикальной мембране гепатоцитов и ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2).

Тригирные точки фармакокинетических DDI

По данным FDA можно выделить три типа ингибиторов [1].

- ✓ **Strong inhibitor (сильный ингибитор)** – вызывает больше чем пятикратное увеличение плазменных концентраций, или уменьшение клиренса более чем на 80%.
- ✓ **Moderate inhibitor (умеренный ингибитор)** - вызывает больше чем двукратное увеличение плазменных концентраций, или уменьшение клиренса от 50% до 80%.
- ✓ **Weak inhibitor (слабый ингибитор)** - вызывает увеличение плазменных концентраций от 1,25 до 2 раз, или уменьшение клиренса от 20% до 50%.

Тригирные точки фармакокинетических DDI



INDIANA UNIVERSITY



[Eskenazi Health](#) | [IU Health](#) | [Directory](#)

SCHOOL OF MEDICINE

Department of **Medicine**

Clinical Pharmacology

[HOME](#)

[ABOUT](#)

[PROSPECTIVE FACULTY](#)

[SUBSPECIALTIES](#)

[RESEARCH](#)

[MEDICAL EDUCATION](#)

[About](#)

[Our Faculty](#)

[Fellowship](#)

[Seminar](#)

[Drug Interactions](#)

[Main Table](#)

[Clinical Table](#)

[Home](#) / [Section](#)

Flockhart Table TM

P450 Drug Interaction Table

SUBSTRATES

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
amitriptyline caffeine₂	artemisinin bupropion cyclophosphamide	amodiaquine cerivastatin doxycycline paclitaxel	NSAIDs: diclofenac ibuprofen	PPIs: esomeprazole lansoprazole	tamoxifen : TAMOXIFEN GUIDE	Anesthetics: enflurane halothane	Macrolide antibiotic

Он-лайн ресурсы по оценке потенциальных DDI

1. Ресурс **drugs.com**, разработан на основании рекомендаций FDA - https://www.drugs.com/drug_interactions.html.
2. Он-лайн портал для врачей **Medscape** - <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
3. Портал **WebMD** - <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>.
4. Ресурс **University of Liverpool** - <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.
5. Портал **RxList** - <https://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm>.
6. **KEGG MEDICUS Drug Interaction Checker** - http://www.kegg.jp/medicus-bin/select_drug?lang=en

Оценка спонтанного сообщения о развитии НЯ (аторвастатин)

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение C _{max} ^{&}
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 8,7	↑ 10,7
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ 9,4	↑ 8,6
Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ 7,88	↑ 10,6
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 2,30	↑ 2,66
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	20 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 5,9	↑ 4,7
⁴ Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней	40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,9	↑ 4,3
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг один раз в сутки, в течение 8 дней	↑ 4,4	↑ 5,4
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,4	↑ 2,25
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ 3,3	↑ 20 %
Фосампренавир 700 мг два раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,53	↑ 2,84
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,3	↑ 4,04
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 0,74	↑ 2,2

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение C _{max} ^{&}
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ 0,37	↑ 0,16
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	40 мг, однократно	↑ 0,51	0
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ 0,33	↑ 0,38
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	↑ 0,15	↓ 0,12
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 недель	10 мг один раз в сутки, в течение 2 недель	↓ 0,001	↓ 0,11
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 28 недель	40 мг один раз в сутки, в течение 28 недель	Не установлено	↓ 0,26 **
Маалокс TC [®] 30 мл один раз в сутки, в течение 17 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	↓ 0,33	↓ 0,34
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки, в течение 14 дней	10 мг, в течение 3 дней	↓ 0,41	↓ 0,01
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение) [†]	40 мг, однократно	↑ 0,30	↑ 2,7
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием) [†]	40 мг, однократно	↓ 0,80	↓ 0,40
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 0,35	↓ менее 1 %
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 0,03	↑ 0,02

Потенциальное DDI

Enter a drug, OTC or herbal supplement: Print

verapamil **2 Interactions Found**

Patient Regimen Clear All

atorvastatin

verapamil

Monitor Closely

verapamil + atorvastatin

verapamil will increase the level or effect of atorvastatin by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Use Caution/Monitor.

verapamil + atorvastatin

verapamil will increase the level or effect of atorvastatin by P-glycoprotein (MDR1) efflux transporter. Use Caution/Monitor.

[Back to top](#)

Потенциальное DDI

Interactions between your drugs

Moderate

verapamil < > atorvastatin

Applies to: verapamil, atorvastatin

Verapamil may increase the blood levels of **atorvastatin**. This can increase the risk of side effects such as liver damage and a rare but serious condition called rhabdomyolysis that involves the breakdown of skeletal muscle tissue. In some cases, rhabdomyolysis can cause kidney damage and even death. You may need a dose adjustment or more frequent monitoring by your doctor to safely use both medications. Let your doctor know immediately if you have unexplained **muscle pain**, tenderness, or weakness while taking these medications, especially if these symptoms are accompanied by **fever** or dark colored urine. You should also seek immediate medical attention if you develop fever, chills, **joint pain** or swelling, unusual bleeding or bruising, **skin rash**, itching, loss of appetite, fatigue, **nausea**, **vomiting**, dark colored urine, and/or yellowing of the skin or eyes, as these may be signs and symptoms of liver damage. It is important to tell your doctor about all other medications you use, including **vitamins** and herbs. Do not stop using any medications without first talking to your doctor.

Потенциальное DDI



MONITOR CLOSELY

Significant interaction possible
(monitoring by your doctor required)

ATORVASTATIN ORAL AND VERAPAMIL ORAL

atorvastatin oral will increase the level or effect of verapamil oral by affects how the drug is eliminated from the body (via what is known as the P-glycoprotein [MDR1] transporter).

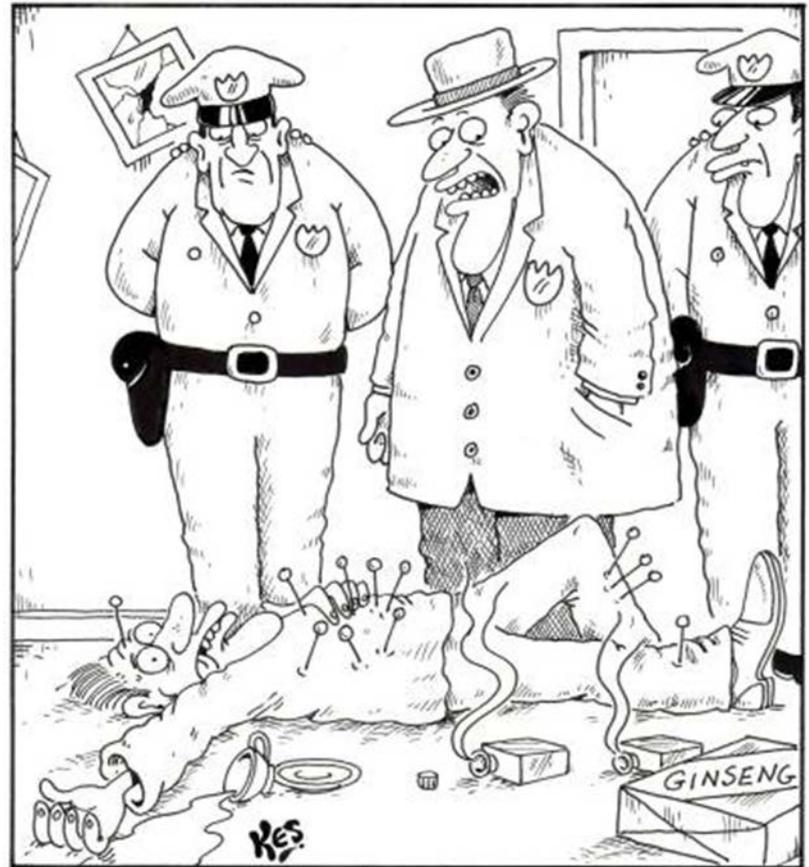
Patient Drug Interactions Source: RxList
© 2018 RxList, Inc.

Взаимодействие БАД с лекарственными средствами



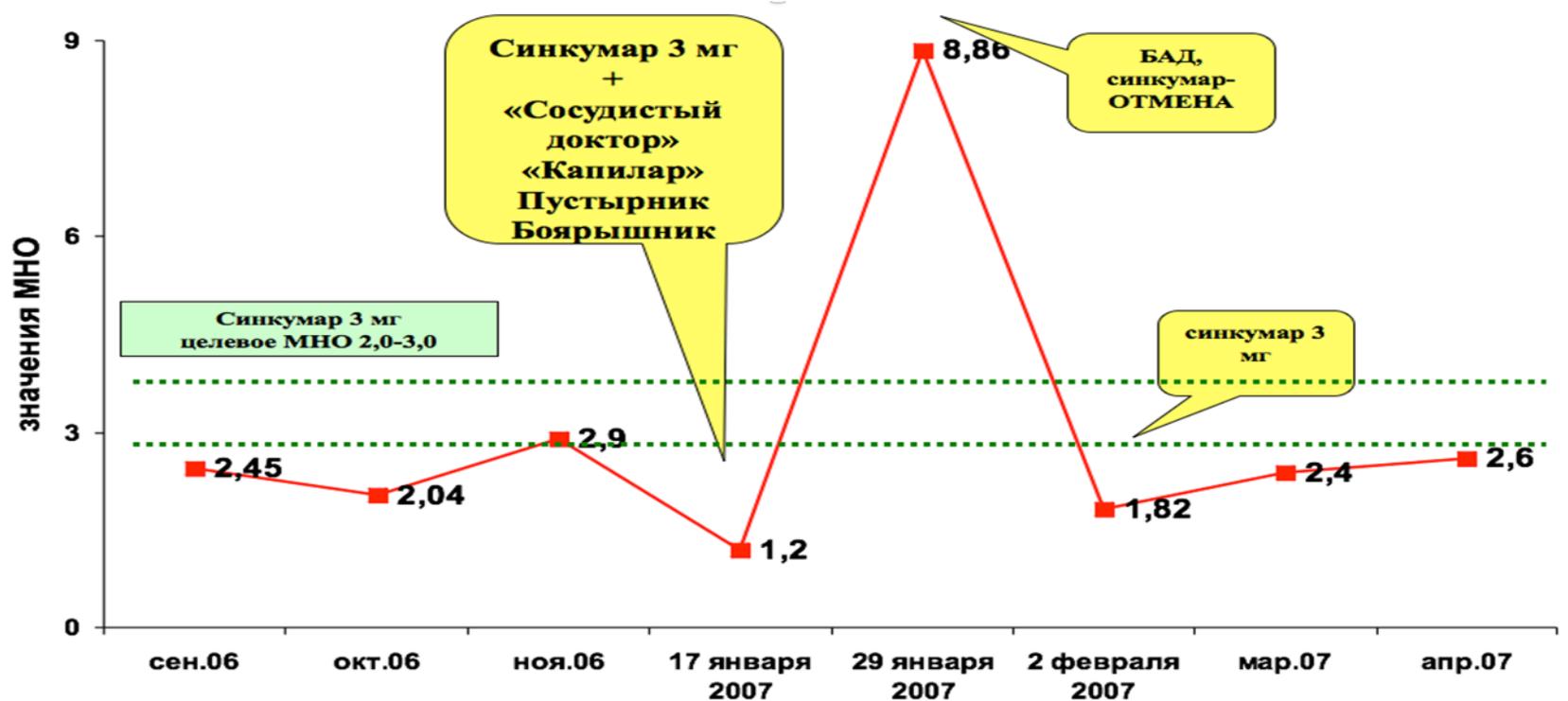
Результаты исследования Health Interview Survey (2002)

Каждый пятый пациент,
получающий ЛС в течение
последнего года,
принимал фитопрепарат
(без учета витаминов).



"Look at this: Acupuncture, aromatherapy, herbal tea. We could be dealing with a homeopathic killer."

Изменения МНО у больного, принимающего аценокумарол (синкумар) на фоне БАДов (наблюдение Михеевой Ю.А., Сычева Д.А., 2009)



Влияние лекарственных растений, применяемых пациентом М., на активность изоферментов цитохрома Р-450, участвующих в биотрансформации аценокумарола (синкумара)

Фитопрепарат	Лекарственное растение	Изофермент цитохрома Р-450	Характер влияния	Источники
«Капилар»	Лиственница сибирская <i>Larix sibirica</i>	CYP2C9	Ингибирование (кверцетин*)	Si D и соавт. [15]
«Сосудистый доктор»	Зверобой <i>Hypericum perforatum</i>	CYP3A4	Индукирование	Gurley BJ и соавт. [16], Gutmann H и соавт. [17]
			Ингибирование (гиперфорин)	Obach RS и соавт. [18]
			Ингибирование (ацилфлороглоцинол)	Lee JY и соавт. [19]
		CYP2C9	Индукирование Ингибирование (гиперецин)	Xu H и соавт. [20] Obach RS и соавт. [18]
	CYP2C19	Индукирование	Wang LS и соавт. [21]	
	CYP1A2	Не влияет	Gurley BJ и соавт. [16]	
	Валериана <i>Valeriana officinalis</i>	CYP3A4	Ингибирование	Danovan JL и соавт. [22]
			Не влияет	Gurley BJ и соавт. [23]
Экстракт пустырника	Пустырник <i>Leonurus cardiaca</i>	CYP3A4	Ингибирование	Liu KH и соавт. [24]
		CYP2C9	Ингибирование	
		CYP2C19	Ингибирование	
		CYP1A2	Ингибирование	

*- в состав Капилара входит не сам кверцетин, а его производное- дигидрокверцетин.

Резюме

- При обработке сигналов о выявлении нежелательных лекарственных реакций тщательно анализировать сопутствующую лекарственную терапию применение БАД пациентов
- Создать аналитическую группу специалистов (клинических фармакологов) в подразделении PV компании держателя регистрационного удостоверения по выявлению потенциальных межлекарственных взаимодействий и возможных генетических факторов, влияющих профиль эффективности и безопасности ЛС.
- В программном обеспечении, предназначенном для сбора и анализа спонтанных сообщений предусмотреть автоматическую синхронизацию с on-line checkers потенциальных межлекарственных взаимодействий, разработанными по рекомендациям FDA.