

**Биотрансформация
лекарственных средств: значение
информации для инструкций по
медицинскому применению и
клинические аспекты**

Д.м.н. Сычев Д.А.

Центр клинической фармакологии НЦЭСМП МЗ РФ,

Москва, Россия



- **Клиническая фармакология** изучает воздействие лекарственных средств на организм больного человека.
- Развитие клинической фармакологии началось с 60-х годов, когда во многих странах резко повысились требования к испытанию новых фармакологических средств.
- Появилась необходимость разработки принципов и методов всестороннего изучения действия фармакологических препаратов в клинических условиях.

Для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии необходимо поддерживать равновесную концентрацию ЛС в пределах терапевтического диапазона

Концентрация



Минимальная токсическая концентрация

Терапевтический
диапазон

C_{ss}

Минимальная эффективная концентрация

Время

Что организм
пациента делает с
лекарством?

Что лекарство
делает с
организмом
пациента?

ФАРМАКИКИНЕТИКА

ФАРМАКОДИНАМИКА

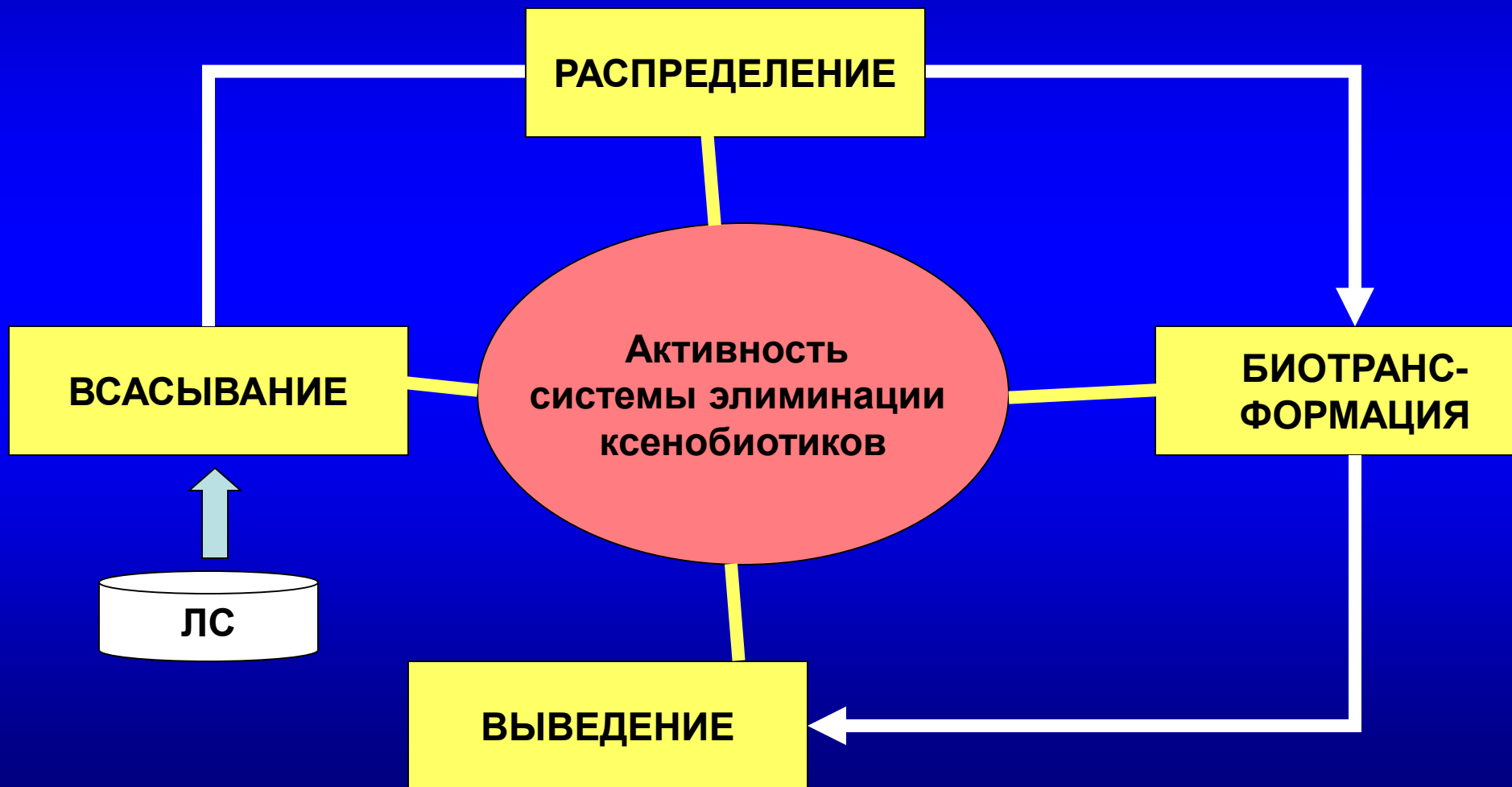
**ФАРМАКОЛОГИ-
ЧЕСКИЙ ОТВЕТ**

**Всасывание
Распределение
Биотрансформация
Выведение**

**Механизм действия
Локализация действия
Виды действия**

**Эффективность
Безопасность**

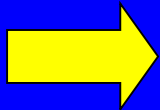
Активность системы элиминации ксенобиотиков определяет концентрацию ЛС в плазме крови, в области мишеней и, в итоге, фармакологический ответ



Активность системы элиминации ксенобиотиков определяет концентрацию ЛС в плазме крови, в области мишеней и, в итоге, фармакологический ответ

- предотвращение проникновения ксенобиотиков (и в частности ЛС) в организм человека (в системный кровоток, органы и ткани в т.ч. и через гистогематические барьеры и, прежде всего гематоэнцефалический);
- снижение биологической (а точнее, фармакологической) активности ксенобиотиков (а точнее ЛС), хотя существуют ЛС с активными метаболитами и пролекарства;
- снижение липофильности и повышение гидрофильности ксенобиотиков (и в частности, ЛС) для «облегчения» их выведения путем фильтрации в почках;
- выведение ксенобиотиков (и в частности ЛС) из организма пациента.

Генетические
особенности
пациента



50%

Пол

Возраст

Тяжесть течения
основного
заболевания

Сопутствующие
заболевания,
особенно печени и
почек

Совместно
применяемые ЛС и
БАД

Особенности питания

Вредные привычки:
курение, алкоголь,
наркотики

50%

Комбинированное назначение ЛС- предпосылки

*Наличие
нескольких
заболеваний*

Самолечение

*Недостаточная
эффективность
и безопасность
фармакотерапии
при монотерапии*

Комбинации лекарственных средств

РАЦИОНАЛЬНЫЕ
КОМБИНАЦИИ

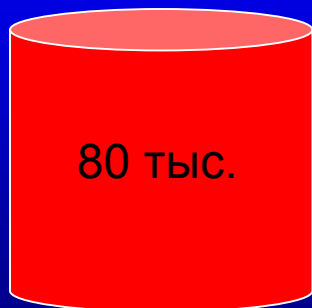
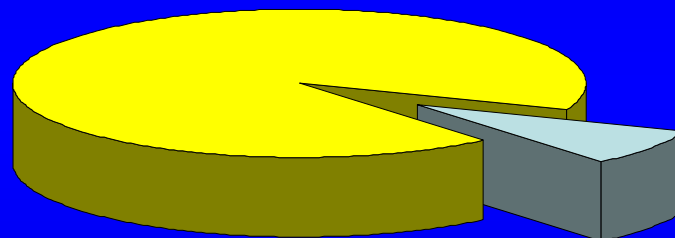
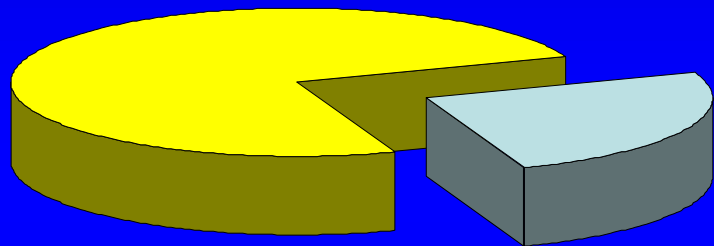
НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ
КОМБИНАЦИИ

ПОТЕНЦИАЛЬНО
ОПАСНЫЕ
КОМБИНАЦИИ

Потенциально опасные комбинации лекарственных средств

•25% назначаемых комбинаций- потенциально опасные

•При назначении потенциально- опасных комбинаций в 8% развиваются НЛР



Из них 80 тыс. больных погибают по причине взаимодействия ЛС

Durance et al. 1985

Brater et al. 2001

Виды взаимодействия ЛС по механизмы

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ

- Физико-химические реакции

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ

- Изменение концентрации ЛС

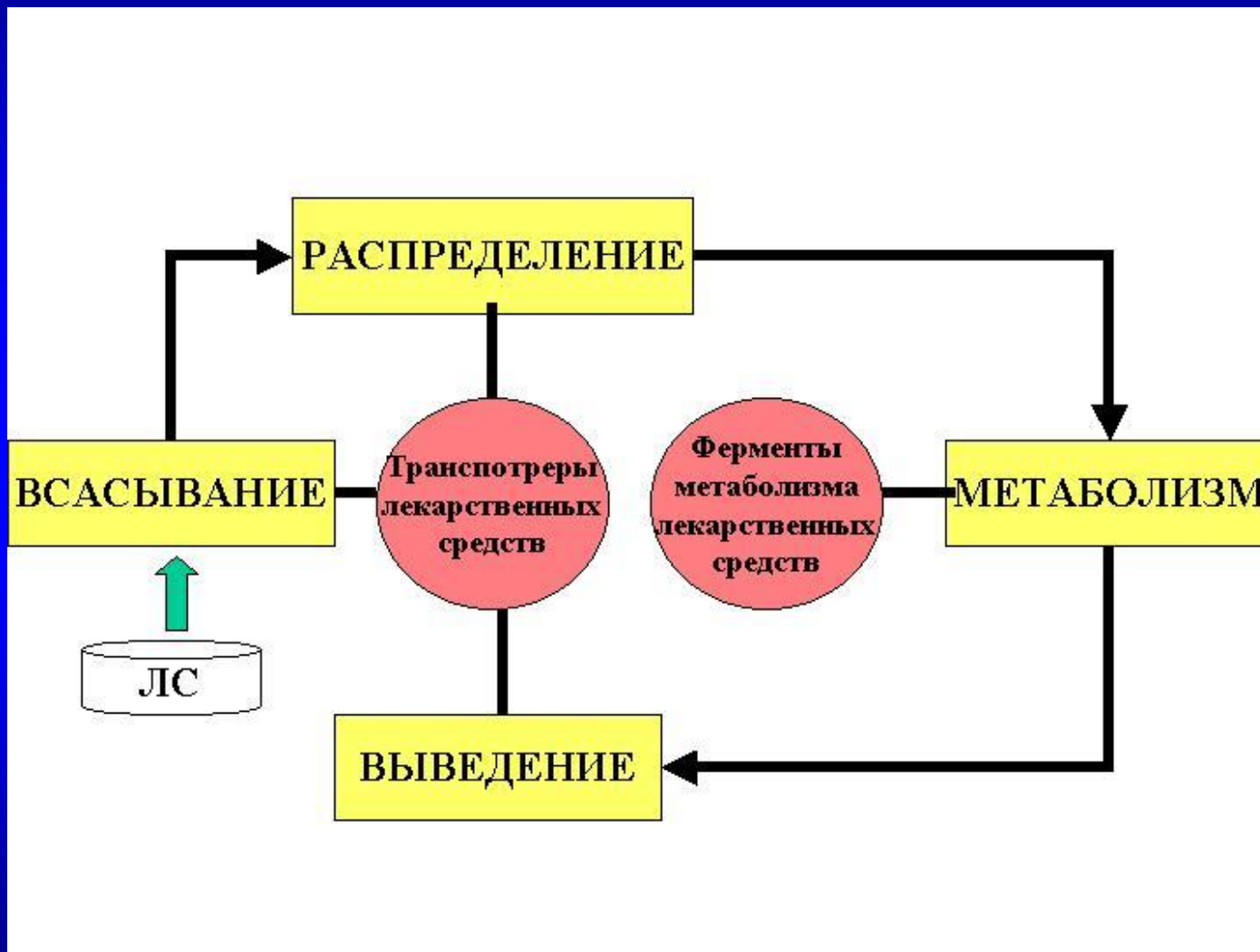
ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ

- Изменение механизма действия ЛС на уровне молекул-мишеней

Фармакокинетическое взаимодействие



«Участники» системы элиминации ксенобиотиков

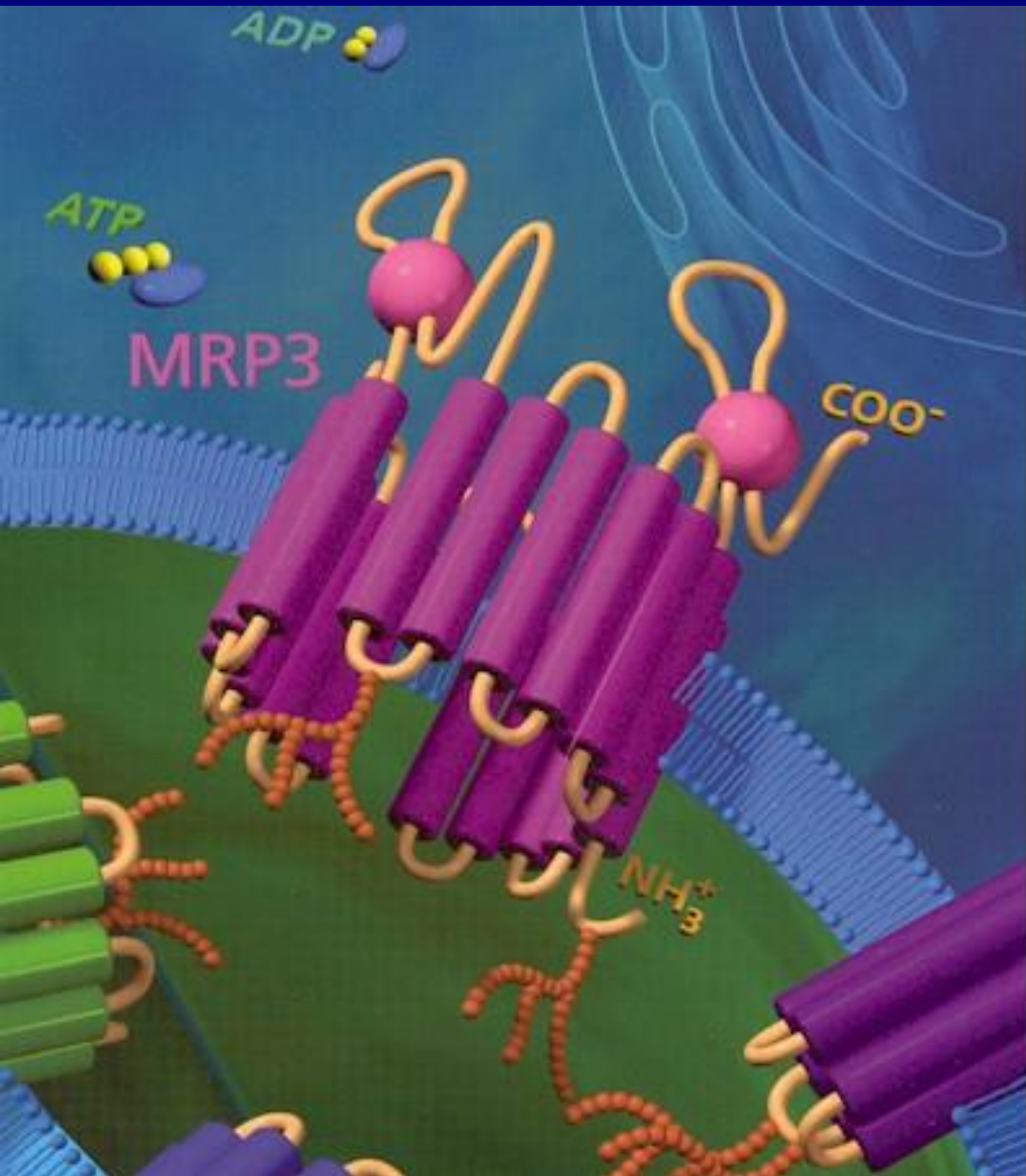


Активность системы элиминации ксенобиотиков определяет концентрацию ЛС в плазме крови, в области мишеней и, в итоге, фармакологический ответ

- I фаза- представляет собой реакции I фазы биотрансформации, в процессе которых, ксенобиотики переходят в более гидрофильные соединения, за счет присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, -OH, -NH₂, -SH), осуществляемые, главным образом, изоферментами цитохрома P-450;
- II фаза- представляет собой реакции II фазы биотрансформации или синтетические реакции- соединение (конъюгацию) ксенобиотиков и/или их метаболитов с эндогенными веществами, в результате образуются гидрофильные конъюгаты;
- III фаза- активная секреция ксенобиотиков и/или их метаболитов в мочу или в желчь, осуществляемая P-гликопротеином, транспортерами органических анионов и катионов.

Потребность в подобных исследованиях соответствует статьям Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», регламентирующей содержание в инструкции по применению ЛС данных о межлекарственном взаимодействии

P-гликопротеин
(P-gp, MDR1, ABCB1)



**Гликопротеин-P-
белок,
расположенный
внутри
цитоплазматических
мембран клеток и
осуществляет
«выброс» (эфлюкс)
ЛС из клеток.**

**Синонимы: P-gp,
MDR1, ABCB1**

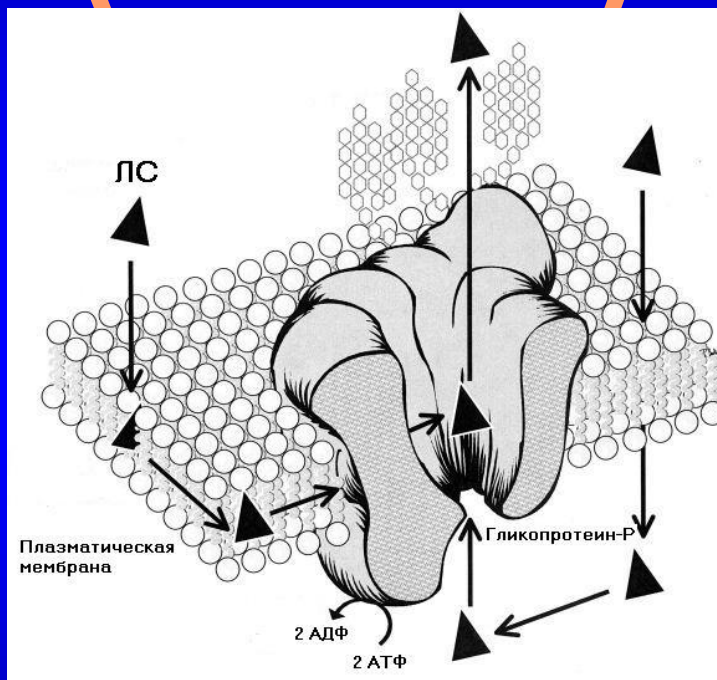
Схема расположения гликопротеин-P

ЭНТЕРОЦИТЫ

«Выкачивание» ЛС в просвет кишечника-снижение биодоступности

ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ ГИСТО-ГЕМАТИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ

«Выкачивание» ЛС в просвет сосуда-предотвращение проникновения в ЦНС и через плаценту в плод



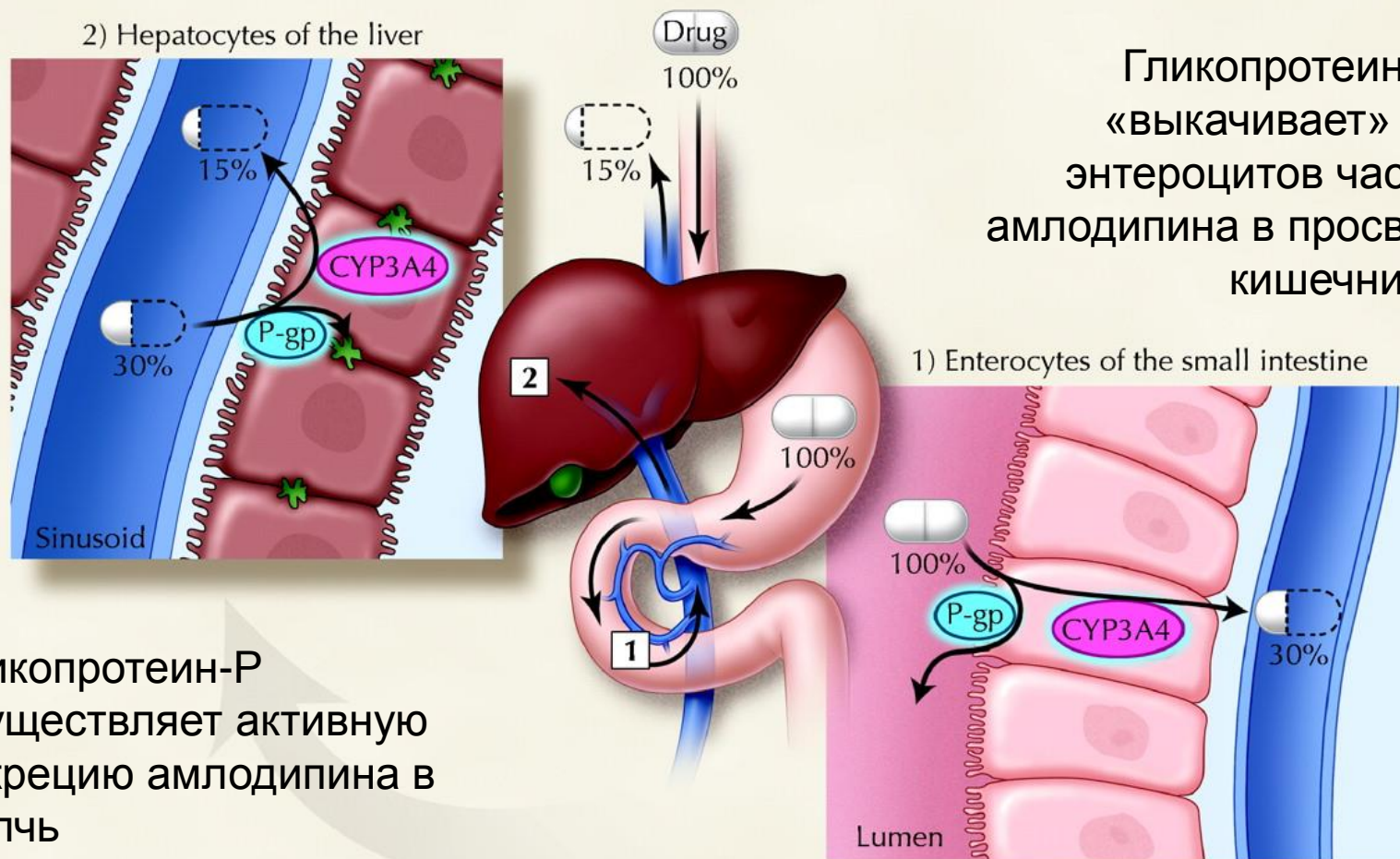
Активная секреция ЛС в первичную мочу

Активная секреция ЛС в желчь

ЭПИТЕЛИОЦИТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

ГЕПАТОЦИТЫ

Гликопротеин-P принимает участие в пресистемной элиминации ЛС (на примере амлодипина)



Гликопротеин-P «выкачивает» из энтероцитов часть амлодипина в просвет кишечника

Гликопротеин-P осуществляет активную секрецию амлодипина в желчь

Изменение активности гликопротеина-Р под действием ЛС ингибиторов или индукторов

ЛС-ИНДУКТОР

Повышение активности гликопротеина-Р

- Угнетение всасывания
- Усиление выведения
- Угнетение проникновения через барьеры

Снижение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

Недостаточная эффективность ЛС-субстрата гликопротеина-Р

ЛС-ИНГИБИТОР

Снижение активности гликопротеина-Р

- Усиление всасывания
- Угнетение выведения
- Усиление проникновения через барьеры

Повышение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

НЛР ЛС-субстрата гликопротеина-Р

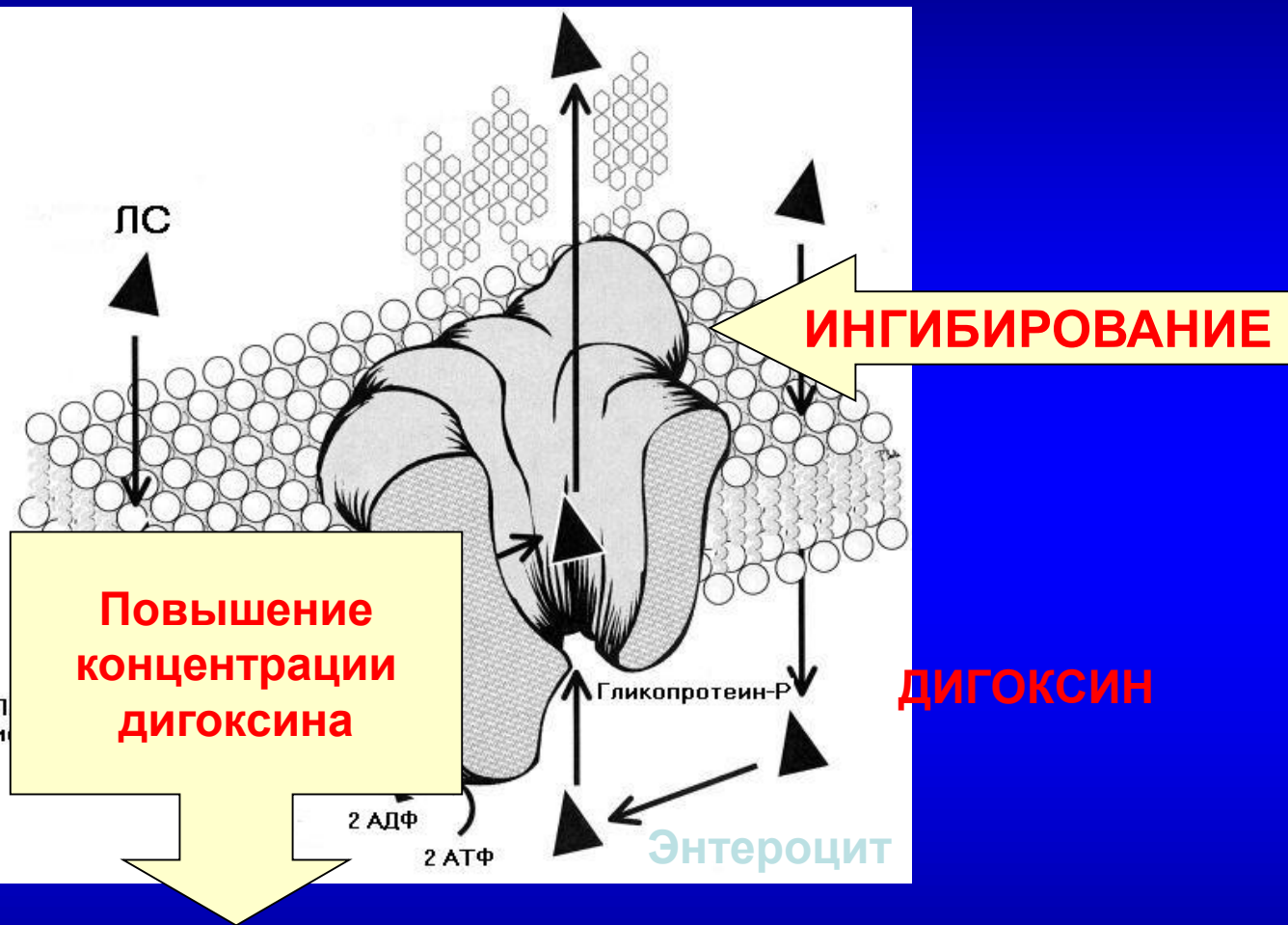
Субстраты гликопротеина-P

- Дигоксин
- Пропафенон
- Дилтиазем
- Спиринолактон
- Цитостатики
- Аторвастатин
- Фексофенадин
- Ловастатин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Левофлоксацин
- Итраконазол
- Кетоконазол

Ингибиторы гликопротеина-Р

- Карведилол
- Амиодарон
- Хинидин
- Верапамил
- Спиринолактон
- Никардипин
- Пропафенон
- Аторвастатин
- Кларитромицин
- Эритромицин
- Кетоконазол
- Итраконазол
- Циклоспорин
- Флуоксетин
- Пароксетин
- Пентазоцин

Механизм взаимодействия дигоксина со спиронолактоном на уровне гликопротеина-Р



**ХИНИДИН,
ВЕРАПАМИЛ**

ДИГОКСИН

**Дигиталисная
интоксикация**

БРИЛИНТА (BRILINTA)**Регистрационный номер:****Торговое название :** Брилинта**Международное непатентованное название:** тикагрелор**Лекарственная форма :** таблетки, покрытые плёночной оболочкой**Фармакокинетика***Метаболизм*

СУР3А4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами СУР3А варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами Р-гликопротеина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ*Субстрат гликопротеина Р (P-gr) (включая дигоксин и циклоспорин)*

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышает C_{\max} и АUC дигоксина на 75% и 28%, соответственно. При совместном приеме с тикагрелором в среднем самый низкий уровень дигоксина увеличивался на 30%, в некоторых индивидуальных случаях в два раза. C_{\max} и АUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном назначении препарата Брилинта и Р-gr-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина и циклоспорина.

Цитохром Р-450

Изоферменты цитохрома Р-450

Локализованы в гепатоцитах, энтероцитах...

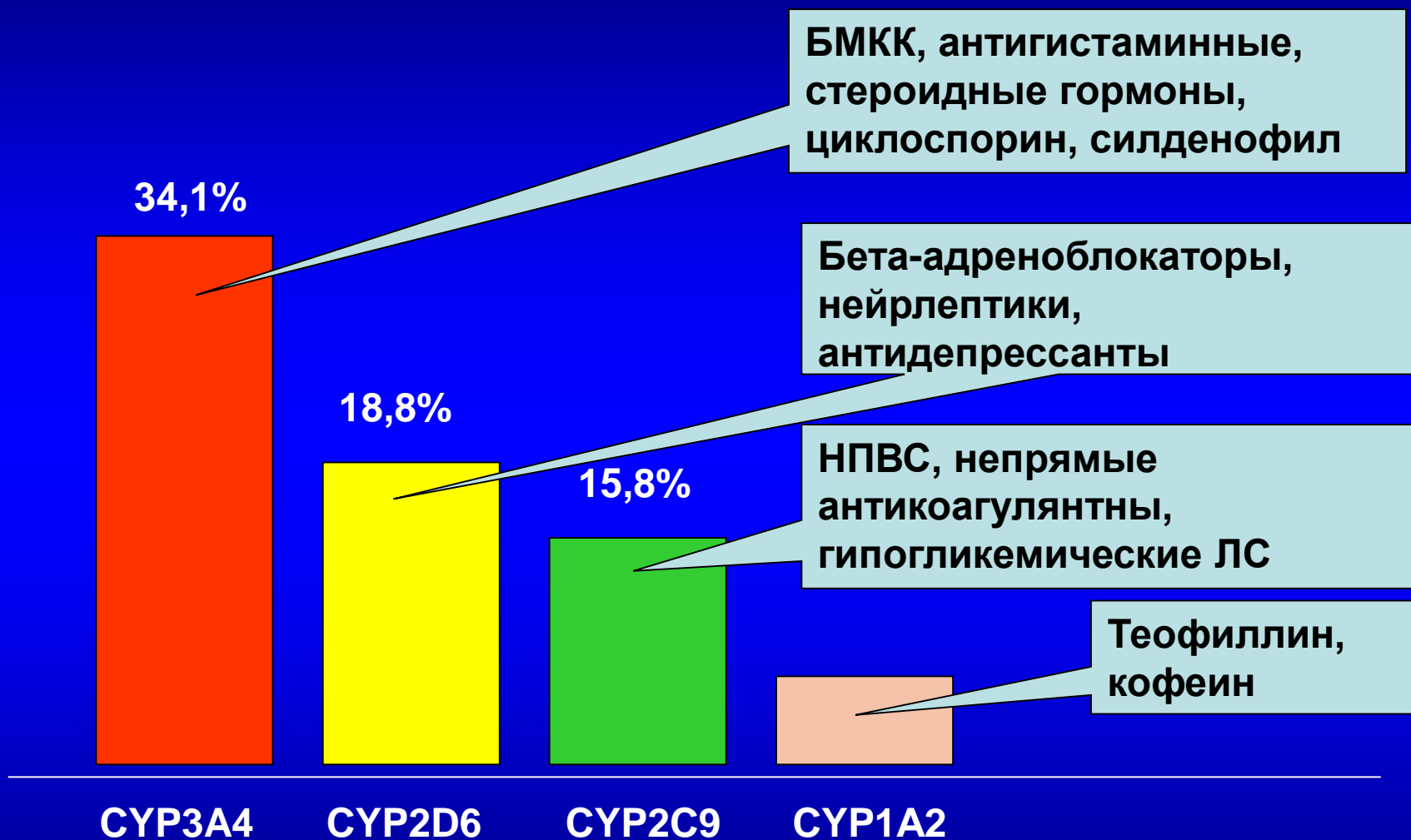
РИМСКАЯ ЦИФРА. Обозначает надсемейство- схожесть аминокислотного состава на 40%.

ЗАГЛАВНАЯ ЛАТИНСКАЯ БУКВА. Обозначает подсемейство- схожесть аминокислотного состава на 55%

АРАБСКАЯ ЦИФРА. Отдельные изоферменты, кодируются определенными генами.

CYP3A4

Вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм ЛС



ОБНОВЛЯЕМАЯ ИНФОРМАЦИЯ О СУБСТРАТАХ,
ИНГИБИТОРАХ И ИНДУКТОРАХ ИЗОФЕРМЕНТОВ
ЦИТОХРОМА P-450

<http://drnelson.utmem.edu/human.P450.table.html>

Характеристика CYP3A4

- Локализуется в печени и кишечнике
- Участвует в метаболизме 34% известных ЛС в том числе:
 - Антагонисты кальция
 - Большинство бензодиазепинов
 - Статины
 - Циклоспорин
 - Антигистаминные ЛС

Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛС



Ингибиторы CYP3A4

- Кетоконазол
- Итраконазол
- Флуконазол
- Циметидин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Сок грейпфрута

Индукторы CYP3A4

- Карбамазепин
- Рифампин
- Рифабутин
- Ритонавир
- Зверобой
продырявленный

БРИЛИНТА (BRILINTA)

Регистрационный номер:

Торговое название : Брилинта

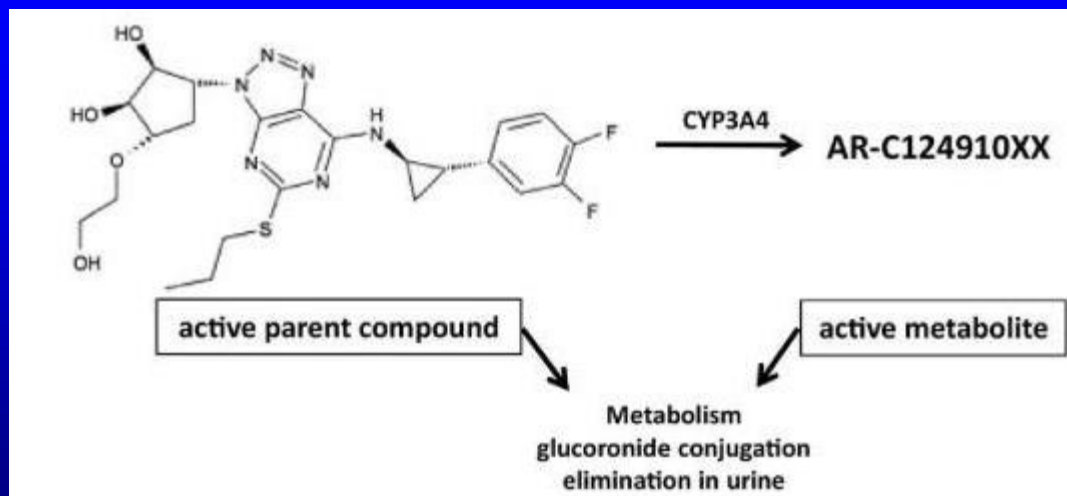
Международное непатентованное название: тикагрелор

Лекарственная форма : таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Фармакокинетика

Метаболизм

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами Р-гликопротеина.



БРИЛИНТА (BRILINTA)

Регистрационный номер:

Торговое название : Брилинта

Международное непатентованное название: тикагрелор

Лекарственная форма : таблетки, покрытые плёночной оболочкой

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Воздействие других лекарственных препаратов на препарат Брилинта

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4

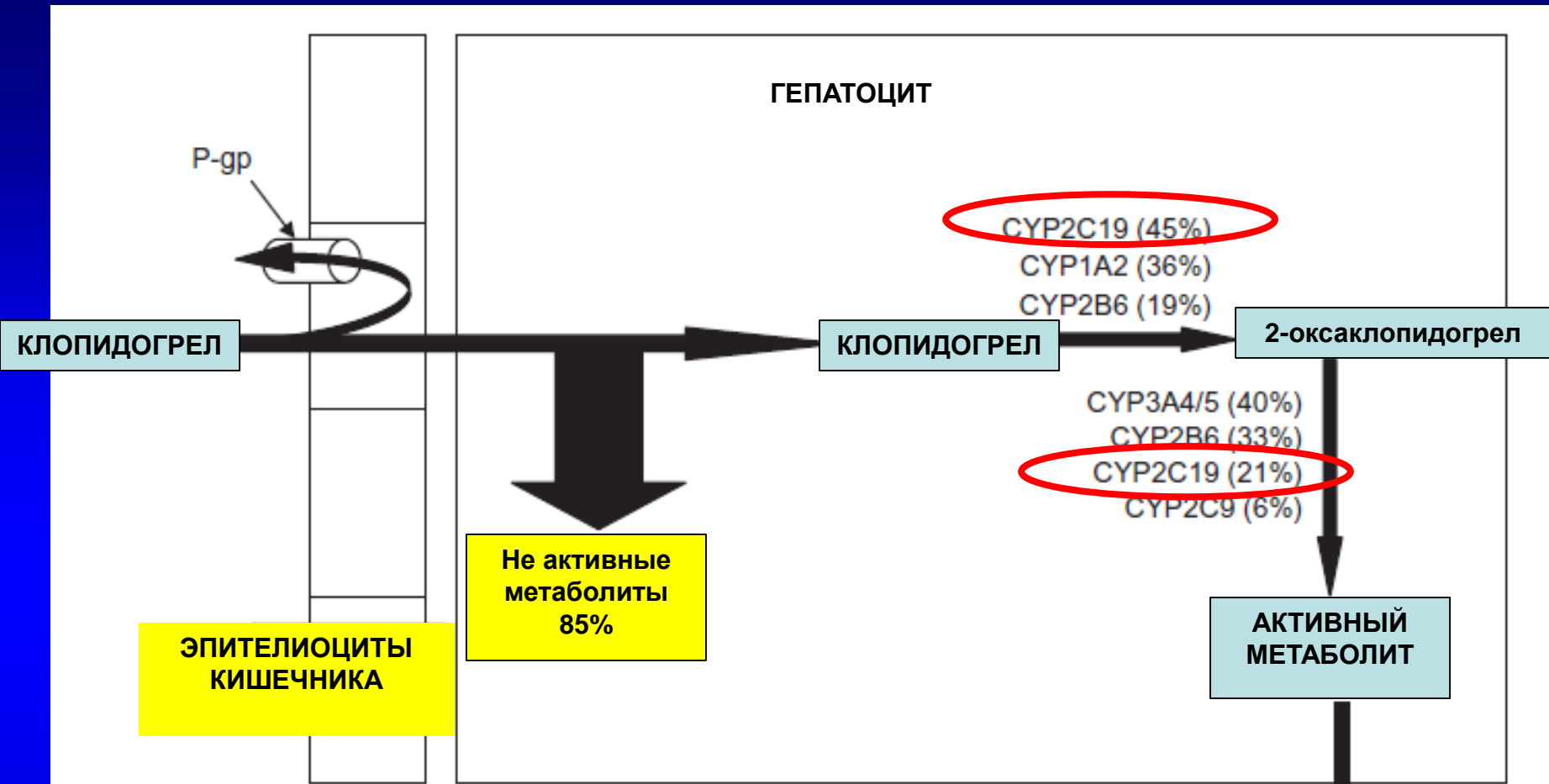
- Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза, соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита понижается на 89% и 56%, соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазадон, ритонавир и атаназавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому не следует назначать их одновременно с препаратом Брилинта (см. раздел «Особые указания»).
- Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69%, а AUC в 2,7 раз, и снижает C_{max} активного метаболита на 38%, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные уровни дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) можно назначать одновременно с препаратом Брилинта.

Индукторы CYP3A4

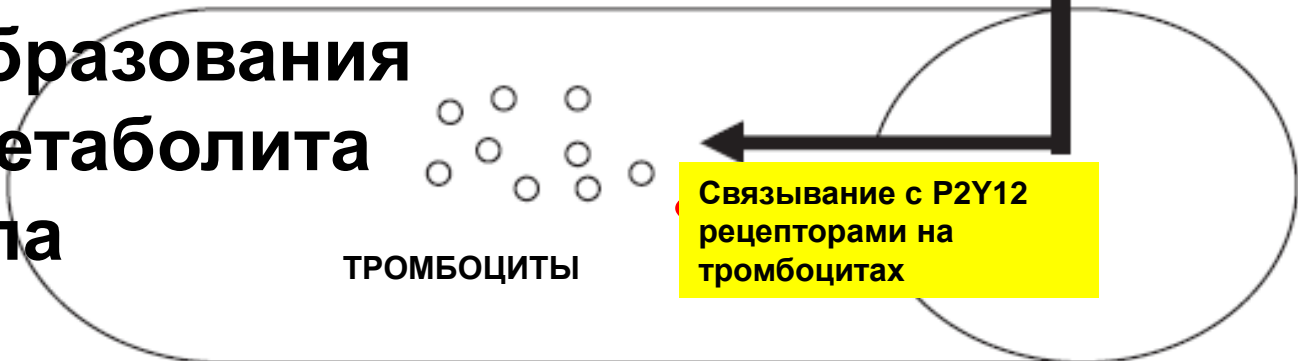
Совместное применение рифампицина с тикагрелором снижает C_{max} и AUC тикагрелора на 73% и 86%, соответственно. C_{max} активного метаболита не меняется, а AUC понижается на 46%. Другие индукторы CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, будут снижать экспозицию препарата Брилинта. Сильные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность препарата Брилинта.

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 1997-2000



Механизм образования активного метаболита клопидогрела



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Плавикс®

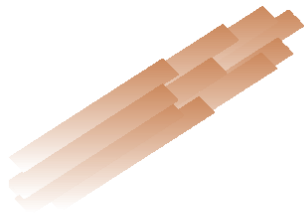
Другая комбинированная терапия

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.

Это является стимулом для формирования требований по изучению биотрансформации и транспортеров всех новых ЛС с последующим отражением этой информации в инструкциях по применению ЛС

Guidance for Industry

Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro



Department of Health and Human Services
U.S. Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Center for Biologics Evaluation and Research
April 1997

CLIN 3

Guidance for Industry

In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
November 1999
Ciba/Pharm

FDA

Guidance for Industry

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

DRAFT GUIDANCE


This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Shiew-Mei Huang, 301-796-1541, or (CBER) Tom Steffens, 301-827-6190.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

September 2006
Clinical Pharmacology

 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Human Medicines Evaluation Unit

London, 17 December, 1997
CPMP/EWP/1560/95

COMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP)

NOTE FOR GUIDANCE ON THE INVESTIGATION OF DRUG INTERACTIONS

DISCUSSION IN THE EFFICACY WORKING PARTY (EWP)	June/October 1996 February 1997
TRANSMISSION TO THE CPMP	March 1997
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	March 1997
DEADLINE FOR COMMENTS	September 1997
RE-SUBMISSION TO THE EWP	December 1997
APPROVAL BY THE CPMP	December 1997
DATE FOR COMING INTO OPERATION	June 1998

11 Westfield Court, Canary Wharf, London, E14 4HS, UK
Subsidiary 1 (44-771) 415 8400 Fax: 1 (44-771) 415 0551
© 1997, 1998 by the EMA. All rights reserved. Web: www.ema.eu.int

EMEA

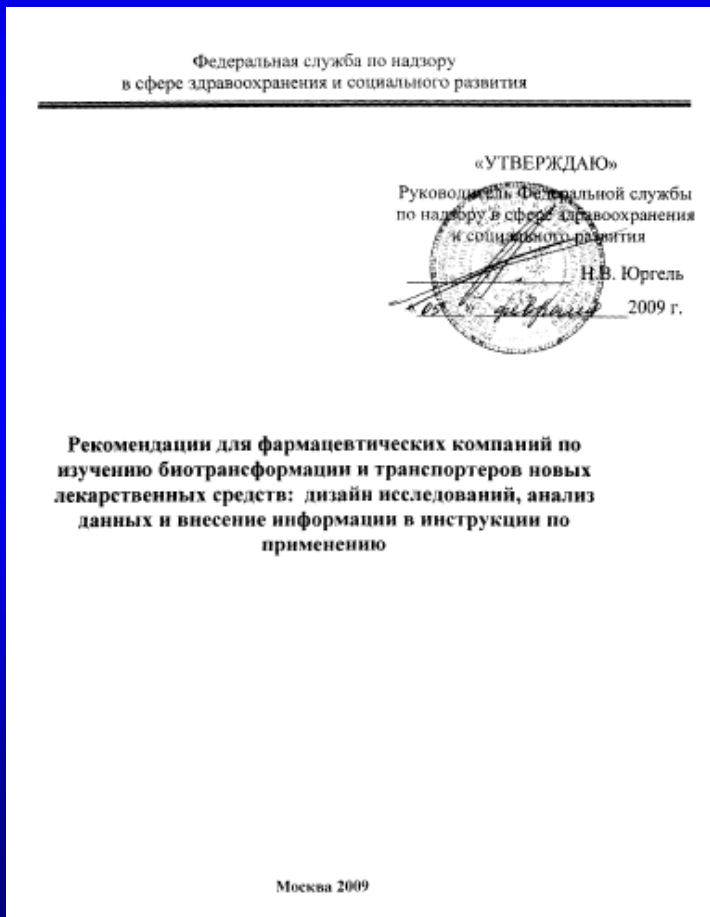
PHARMACOKINETICS AND METABOLIC STUDIES IN THE SAFETY EVALUATION OF NEW MEDICINAL PRODUCTS IN ANIMALS

Guideline Title Pharmacokinetics and Metabolic Studies in the Safety Evaluation of New Medicinal Products in Animals
Legislative basis Directive 75318EEC as amended
Date of first adoption October 1983
Date of entry into force April 1994
Status Last revised 1983
Previous titles/other references None
Additional Notes This note for guidance concerns the application of Part 3, section II, C of the Annex to Directive 75318EEC as amended with a view to the granting of a marketing authorisation for a medicinal product. Sections of this text have been revised as part of the ICH process. The relevant parts of this guideline may be replaced by the notes for guidance on *The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies* and on *Repeated Dose Tissue Distribution Studies*.

CONTENTS

1. INTRODUCTION
2. SUBSTANCE SPECIFICATION
3. METHODS
4. SPECIES
5. DRUG ADMINISTRATION
6. PRESENTATION OF RESULTS
7. CONCLUSIONS

Для гармонизации требований, на основе международного опыта (FDA, EMEA) и результатов собственных исследований нами разработаны...



Результаты исследований должны быть отражены в инструкции по применению ЛС и ТКФС для информирования врачей о возможных взаимодействиях ЛС с другими ЛС (в т.ч. фитопрепараты), пищей (соками) о генетических факторах. На основании этой информации врач должен принимать соответствующие решения: выбор ЛС или коррекция дозы

Разделы инструкции по применению ЛС и ТКФС:

- **ФАРМАКОКИНЕТИКА**
- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**
- **ФАРМАКОГЕНЕТИКА**
- **ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

 Bristol-Myers Squibb Company

Rx only

Anticoagulant

COUMADIN[®] TABLETS
(Warfarin Sodium Tablets, USP) Crystalline

COUMADIN[®] FOR INJECTION
(Warfarin Sodium for Injection, USP)

Metabolism

The elimination of warfarin is almost entirely by metabolism. COUMADIN is stereoselectively metabolized by hepatic microsomal enzymes (cytochrome P-450) to inactive hydroxylated metabolites (predominant route) and by reductases to reduced metabolites (warfarin alcohols). The warfarin alcohols have minimal anticoagulant activity. The metabolites are principally excreted into the urine, and to a lesser extent into the bile. The metabolites of warfarin that have been identified include dihydrowarfarin, two diastereoisomer alcohols, 4-, 6-, 7-, 8- and 10-hydroxywarfarin. The cytochrome P-450 isozymes involved in the metabolism of warfarin include 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, and 3A4. 2C9 is likely to be the principal form of human liver P-450 which modulates the *in vivo* anticoagulant activity of warfarin.

NDA 9-218/S-105
Page 4

The S-enantiomer of warfarin is mainly metabolized to 7-hydroxywarfarin by CYP2C9, a polymorphic enzyme. The variant alleles CYP2C9*2 and CYP2C9*3 result in decreased *in vitro* CYP2C9 enzymatic 7-hydroxylation of S-warfarin. The frequencies of these alleles in Caucasians are approximately 11% and 7% for CYP2C9*2 and CYP2C9*3, respectively¹. Patients with one or more of these variant CYP2C9 alleles have decreased S-warfarin clearance (Table 1).²

Table 1. Relationship Between S-Warfarin Clearance and CYP2C9 Genotype in Caucasian Patients

CYP2C9 Genotype	N	S-Warfarin Clearance/Lean Body Weight	
		Mean (SD) ^a	Mean (SD) ^a
*1/*1	118	0.065 (0.023) ^b	
*1/*2 or *1/*3	59	0.041 (0.021) ^b	
*2/*2, *2/*3 or *3/*3	11	0.020 (0.011) ^b	
Total	188		

^aSD=standard deviation.

^bp<0.001. Pairwise comparisons indicated significant differences among all 3 genotypes.

Other CYP2C9 alleles associated with reduced enzymatic activity occur at lower frequencies, including *5, *6, and *11 alleles in populations of African ancestry and *5, *9 and *11 alleles in Caucasians.

Drug/Drug and Drug/Disease Interactions

It is generally good practice to monitor the patient's response with additional PT/INR determinations in the period immediately after discharge from the hospital, and whenever other medications, including botanicals, are initiated, discontinued or taken irregularly. The following factors are listed for reference; however, other factors may also affect the anticoagulant response.

Drug: may interact with COUMADIN through pharmacodynamic or pharmacokinetic mechanisms. Pharmacodynamic mechanisms for drug interactions with COUMADIN are synergism (impaired hemostasis, reduced clotting factor synthesis), competitive antagonism (vitamin K), and altered physiologic control loop for vitamin K metabolism (hereditary resistance). Pharmacokinetic mechanisms for drug interactions with COUMADIN are mainly enzyme induction, enzyme inhibition, and reduced plasma protein binding. It is important to note that some drugs may interact by more than one mechanism.

Pharmacogenomics

A meta-analysis of 9 qualified studies including 2775 patients (99% Caucasian) was performed to examine the clinical outcomes associated with CYP2C9 gene variants in warfarin-treated patients.³ In this meta-analysis, 3 studies assessed bleeding risks and 8 studies assessed daily dose requirements. The analysis suggested an increased bleeding risk for patients carrying either the CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles. Patients carrying at least one copy of the CYP2C9*2 allele required a mean daily warfarin dose that was 17% less than the mean daily dose for patients homozygous for the CYP2C9*1 allele. For patients carrying at least one copy of the CYP2C9*3 allele, the mean daily warfarin dose was 37% less than the mean daily dose for patients homozygous for the CYP2C9*1 allele.

In an observational study, the risk of achieving INR >3 during the first 3 weeks of warfarin therapy was determined in 219 Swedish patients retrospectively grouped by CYP2C9 genotype. The relative risk of over-anticoagulation as measured by INR >3 during the first 2 weeks of therapy was approximately doubled for those patients classified as *2 or *3 compared to patients who were homozygous for the *1 allele.⁴

NDA 9-218/S-105
Page 5

Warfarin reduces the regeneration of vitamin K from vitamin K epoxide in the vitamin K cycle, through inhibition of vitamin K epoxide reductase (VKOR), a multiprotein enzyme complex. Certain single nucleotide polymorphisms in the VKORC1 gene (especially the -1639G>A allele) have been associated with lower dose requirements for warfarin. In 201 Caucasian patients treated with stable warfarin doses, genetic variations in the VKORC1 gene were associated with lower warfarin doses. In this study, about 30% of the variance in warfarin dose could be attributed to variations in the VKORC1 gene alone; about 40% of the variance in warfarin dose could be attributed to variations in VKORC1 and CYP2C9 genes combined.⁵ About 55% of the variability in warfarin dose could be explained by the combination of VKORC1 and CYP2C9 genotypes, age, height, body weight, interacting drugs, and indication for warfarin therapy in Caucasian patients.⁵ Similar observations have been reported in Asian patients.^{6,7}

Основные положения разработанных рекомендаций: какие ЛС изучать?

- Исследования биотрансформации (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A) и транспортеров (P-gp) новых ЛС должны проводится при регистрации всех новых ЛС (включая иммунобиологические и фитопрепараты) или должна быть предоставлена информация (отчеты или статьи) по результатам исследований, отвечающих требованиям Рекомендаций
- Данные об изучении биотрансформации и транспортеров (отчеты или статьи) должны также предоставляться при перерегистрации ЛС. Если такие данные на момент перерегистрации отсутствуют, то необходимо их получить в ходе исследований, согласно «Рекомендациям для фармацевтической промышленности по изучению биотрансформации и транспортеров лекарственных средств»

Основные положения разработанных рекомендаций: как изучать?

- Изучение биотрансформации и транспортеров должно проводиться последовательно: сначала *in vitro*, а затем *in vivo* (в большинстве случаях- здоровые добровольцы)
- После проведения исследований *in vitro*, необходимость в исследованиях *in vivo* оговаривается в Рекомендациях
- Изучение должны проводиться с описанными в Рекомендациях дизайном с использованием рекомендованных «маркерных» субстратов / ингибиторов CYP и P-gp

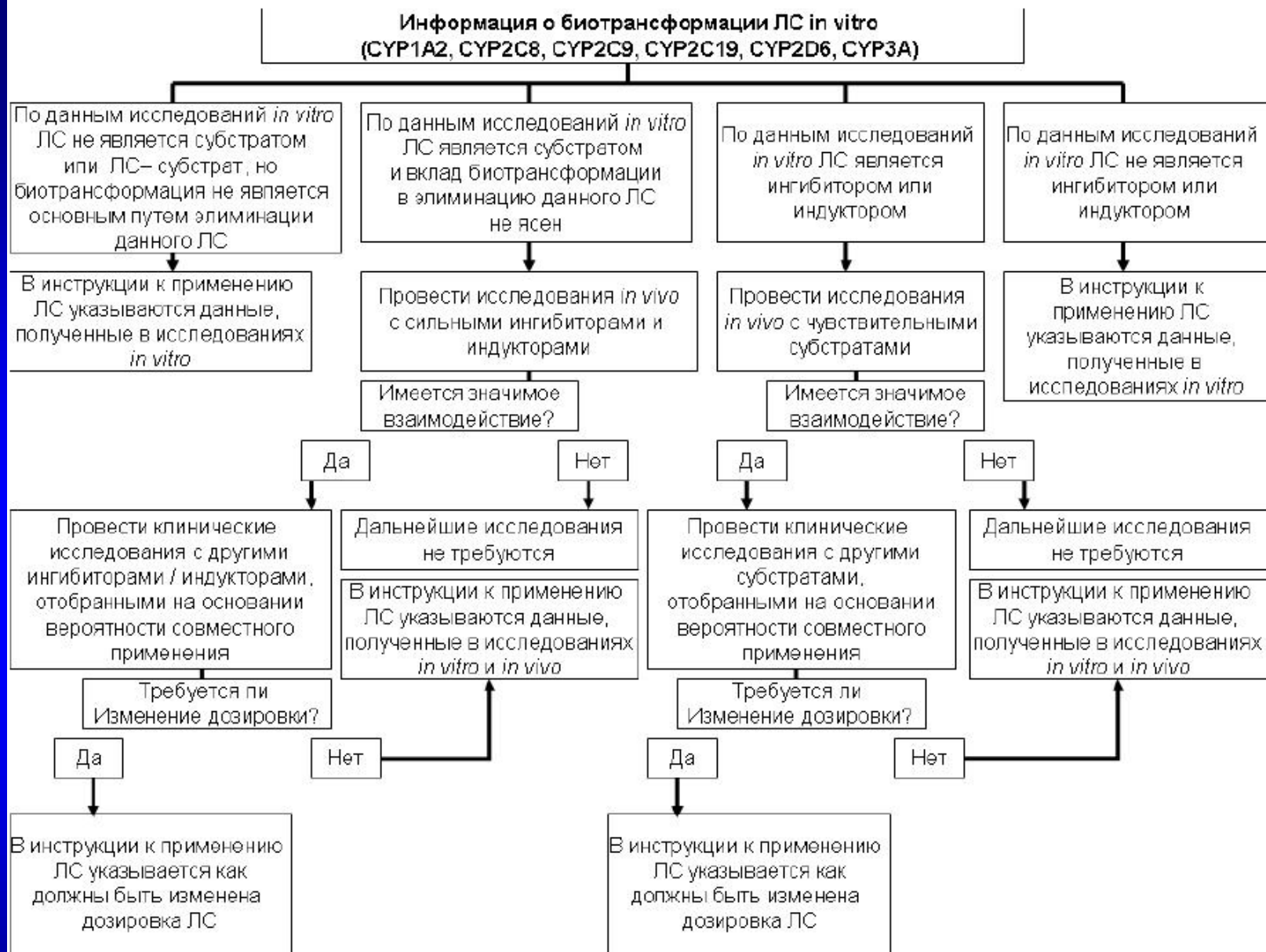
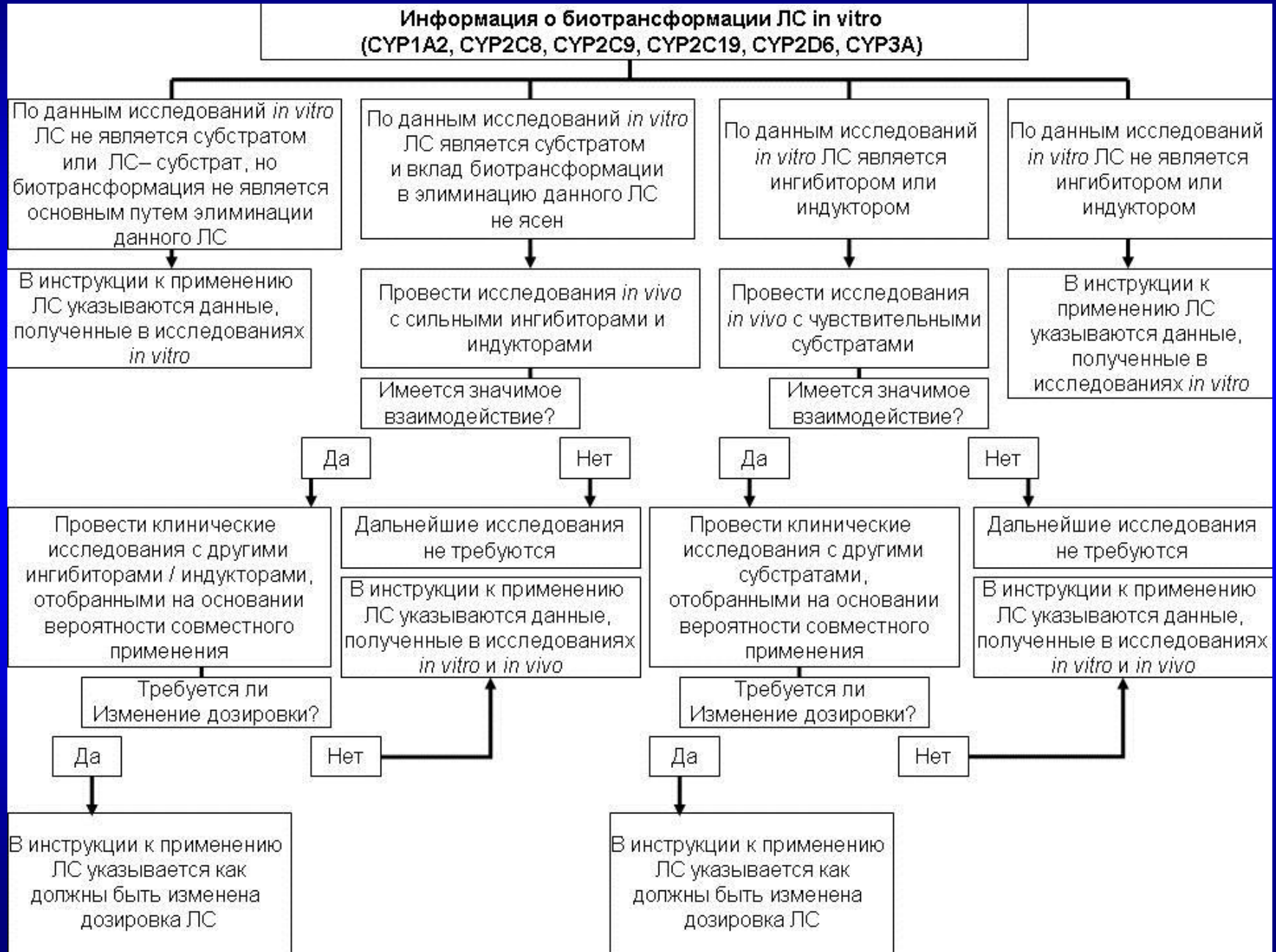


Рисунок 1. «Дерево» для принятия решения, в каких случаях показано проведение исследований взаимодействия *in vivo*, после проведения исследования *in vitro*.

Принятие решения об исследовании *in vivo*



Чувствительные субстраты, являющиеся «маркерами» активности изоферментов цитохрома Р-450, рекомендованные применять в исследованиях *in vivo*

Изофермент цитохрома Р-450	«Маркеры»
CYP1A2	Кофеин
CYP2C8	Реваглинид
CYP2C9	Толбутамид, диклофенак
CYP2C19	Омепразол
CYP2D6	Метопролол
CYP3A4 и другие изоферменты подсемейства CYP3A	Мидазолам, аторвастатин

Основные положения разработанных рекомендаций: как «маркировать»?

- По результатам исследований ЛС определяются как чувствительные субстраты, сильные, средние, слабые ингибиторы / индукторы, исходя из чего формулируется информация в разделах «Фармакокинетика» и «Взаимодействие»
- В зависимости от результатов исследований в разделе «Взаимодействие» обязательно указывается возможность взаимодействия с грейпфрутовым соком и препаратами зверобоя
- В зависимости от результатов исследований в разделе «Фармакокинетика» указывается возможность влияния генетического полиморфизма на ФК ЛС

Чувствительные субстраты и субстраты с узким терапевтическим диапазоном изоферментов цитохрома P-450

Изофермент цитохрома P-450	Чувствительный субстрат	Субстрат с узким терапевтическим диапазоном
CYP1A2	Дулоксетин	Теofilлин, Тизанидин
CYP2C8	Репаглинид	Паклитаксел
CYP2C9	-	Варфарин, Фенитоин
CYP2C19	Омепразол	-
CYP2D6	-	Тиоридазин
CYP3A4	Будесонид, Буспирон, Эплренон, Элетриптан, Фелодипин, Флутиказон, Ловастатин, Мидозалам, Саквинавир, Силденафил, Симвастатин, Триазолам, Варденафил	Циклоспорин, Эрготаминам, Фентанил, Пимозид, Хинидин, Сиролимус, Такролимус

Сильные, умеренные и слабые ингибиторы изоферментов цитохрома P-450

Изофермент цитохрома P-450	Сильные ингибиторы	Умеренные ингибиторы	Слабые ингибиторы
CYP1A2	Флувоксамин	Мекселитин, Пропафенон, Ципрофлоксацин	Ацикловир, Верапамил, Норфлоксацин, Фамотидин, Циметидин
CYP2C8	Гемфиброзил	-	Триметоприм
CYP2C9	-	Амиодарон, Флуконазол	Сульфинпиразон
CYP2C19	Омепразол	-	-
CYP2D6	Пароксетин, Флуоксетин, Хинидин	Дулоксетин, Тербинафин	Амиодарон, Сертралин
CYP3A	Атазанавир, Индинавир, Итраконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Нелфинавир, Ритонавир, Саквинавир, Телитромицин	Ампренавир, Верапамил Дилтиазем, Сок грейпфрута, Флуконазол, Фосампренавир, Эритромицин	Циметидин

Формулировка информации о результатах исследования *in vitro* и *in vivo*, в которых изучаемое ЛС выступало в качестве субстрата, для раздела «Фармакокинетика» инструкции по применению ЛС или ТКФС

Результат исследования <i>in vitro</i>	Результат исследования <i>in vivo</i>	Формулировка
ЛС не является субстратом	Не проводилось	«В исследовании <i>in vitro</i> показано, что ЛС не является субстратом изоферментов цитохрома Р-450 (рекомендуется перечислить каких)»
Является субстратом определенного изофермента цитохрома Р-450	Не является субстратом изофермента цитохрома Р-450 для которого в исследовании <i>in vivo</i> был получен положительный результат	«В исследовании <i>in vitro</i> показано, что ЛС является субстратом данного изофермента цитохрома Р-450 (указывается какого), однако в исследовании <i>in vivo</i> , обнаружено что данный изофермент цитохрома Р-450 не вносит значительного вклада в биотрансформацию ЛС»
Является субстратом определенного изофермента цитохрома Р-450	Является субстратом определенного изофермента цитохрома Р-450	«В исследовании <i>in vitro</i> показано, что ЛС является субстратом данного цитохрома Р-450 (указывается какого) и в исследовании <i>in vivo</i> подтверждено, что ЛС в значительной степени метаболизируется данным изоферментом цитохрома Р-450»

Пример 1 (часть 1)

ЛС и грейпфрутовый сок на уровне СУРЗА4 и Р-гр: в инструкциях по применению 35 ЛС FDA внесена информация об этом взаимодействии

Rev. XXXX
ALLEGRA-D® 24 HOUR
(fexofenadine HCl 180 mg and
pseudoephedrine HCl 240 mg)
Extended-Release Tablets

Interactions with Fruit Juices

Fruit juices such as grapefruit, orange and apple may reduce the bioavailability and exposure of fexofenadine. This is based on the results from 3 clinical studies using histamine induced skin wheals and flares coupled with population pharmacokinetic analysis. The size of wheal and flare were significantly larger when fexofenadine hydrochloride was administered with either grapefruit or orange juices compared to water. Based on the literature reports, the same effects may be extrapolated to other fruit juices such as apple juice. The clinical significance of these observations is unknown. In addition, based on the population pharmacokinetics analysis of the combined data from grapefruit and orange juices studies with the bioequivalence study data, the

В инструкции по применению фексофенадина (аллегра) в разделе «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ» указано предостережение о недопустимости применения данного ЛС с грейпфрутовым соком из-за снижения терапевтического эффекта (внесено в 2004). FDA

В российской инструкции по применению фексофенадина (телфаст) и ТКФС такой информации в разделе «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ» нет.



**Внедрение предложенных положений
позволит приблизиться к мечте клинических
фармакологов о возможности
«управления судьбой лекарственного
средства в организме больного»**

К.М. Лакин