Клиническая верификация критериев прогнозирования токсикологического взаимодействия лекарственных средств

М.В.Журавлева, Р.Д.Сюбаев, О.В.Астапова, Г.Н.Енгальчева

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Безопасность комбинированной фармакотерапии зависит от своевременной и адекватной оценки риска токсических эффектов взаимодействия лекарственных средств (ЛС) в конкретной комбинации у конкретного пациента. Практическая невыполнимость задачи по проведению полномасштабных доклинических и клинических исследований каждой лекарственной комбинации, которая может иметь место в клинической практике заставляет обращаться к альтернативным способам решения этой проблемы. В настоящее время общая методология оценки безопасности комбинированной фармакотерапии отводит важную роль прогнозированию лекарственного взаимодействия, которое основано на анализе всей имеющейся информации о применении и свойствах самой комбинации, ее части или аналогичных комбинаций и отдельных ЛС, входящих в состав данной комбинации. Учитывая уникальную практическую значимость прогнозирования лекарственного взаимодействия для клинической и широкой медицинской практики комбинированной фармакотерапии, а также его незаменимость для разработки новых рациональных комбинаций ЛС, представляется весьма целесообразной клиническая верификация используемых прогностических критери-

ев. Ожидается, что это позволит оценить относительную значимость критериев и оптимизировать алгоритмы анализа и таким образом повысить эффективность прогнозирования и достоверность конечного прогноза безопасности.

Целью настоящей работы явилась разработка программы исследования для клинической оценки предиктивной значимости факторов риска для выбора наиболее ценных критериев прогнозирования токсикологического взаимодействия.

Материалы и методы

Использование аналитических алгоритмов прогнозирования лекарственного взаимодействия и планирование адекватного ретроспективного клинического исследования безопасности комбинированной фармакотерапии по историям болезни пациентов, госпитализированных в стационар ГКБ №23 (фрагмент диссертационной работы).

Результаты и их обсуждение

Результатом прогнозирования является предварительная доклиническая оценка риска токсикологического взаимодействия и определение «ожидаемого профиля безопасности комбинации». Основ-

ной аналитический прием прогнозирования основан на оценке факторов риска и выявлении у компонентов комбинации сходных свойств, параметров, эффектов, общих субстратов и мишеней воздействия. При прогнозировании особое внимание уделяется анализу данных по фармакокинетическому (метаболическому) взаимодействию, что обусловлено реальным значением этого механизма и большим материалом фактических данных, накопленных в исследованиях клинической фармакологии. Отсутствие количественных параметров у многих факторов риска не позволяет получить строго определенное их числовое выражение и, следовательно, оценить его степень в градуированной форме. Представляется возможным лишь определение относительных параметров. Следует также учитывать, что при прогнозировании степень детализации и глубина анализа потенциальных взаимодействий может существенным образом различаться в зависимости от применяемого аналитического аппарата, адекватности имеющейся информации и субъективности оценки факторов риска. В связи с этим, количественная оценка риска токсикологического взаимодействия как параметра на этапе прогнозирования представляется достаточно проблематичной. Разнородность прогностических критериев, представленных факторами риска клинического, токсикологического, фармакокинетического, фармакологического, физико-химического, математического или иного характера не позволяет без дополнительных допущений и неминуемых погрешностей применять какой-либо искусственный интегральный параметр риска. Логическая и математическая корректность и доказательство прогностической ценности такого интегрального

параметра потребует проведения специальных теоретических, экспериментальных и клинических исследований.

Анализ литературных данных и результаты собственных исследований позволили разработать перспективные, на наш взгляд, алгоритмы прогнозирования и план клинической оценки факторов риска с первоочередными и последующими задачами. На первом этапе исследований планируется провести корреляционный анализ значения отдельных факторов риска токсикологического взаимодействия на основании ретроспективной оценки клинических данных о переносимости комбинированной фармакотерапии на ограниченной популяции стационарных пациентов, страдающих распространенными и часто сочетающимися хроническими заболеваниями. Общие принципиальные положения и конкретные задачи отдельных этапов исследования направлены на создание в конечном итоге структурируемой и статистически достаточной информационной базы для последующего многофакторного анализа. Наряду с основными факторами риска лекарственного взаимодействия, характеризующими токсичность, фармакологическую активность, и фармакокинетику конкретных ЛС, предполагается также оценить прогностическое значение факторов общего характера (комбинаторный фактор, показатель токсикологической адекватности режима дозирования и др.).

Выводы

Разработанная программа клинических исследований является прототипом комплексных фундаментальных исследований безопасности комбинированной фармакотерапии.