

Комплексная программа по безопасности комбинированной фармакотерапии

Р.Д.Сюбаев, Т.А.Гуськова, М.В.Журавлева

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Одной из важнейших проблем персонализированной медицины является безопасность комбинированной фармакотерапии и снижение риска токсикологического взаимодействия лекарственных средств (ЛС) при практически неограниченном разнообразии возможных сочетаний препаратов у отдельных больных, страдающих несколькими заболеваниями. Актуальность проблемы обусловлена значительной долей осложнений фармакотерапии, которая принадлежит комбинациям ЛС, широким распространением лечебных схем комбинированной терапии индивидуальных нозологий и большим количеством препаратов на основе фиксированных комбинаций ЛС [1]. Отсутствие адекватного научного подхода к оценке безопасности лекарственного взаимодействия привело к фактическому дефициту доказательной информации не только для спонтанных комбинаций полипрагмазии, но даже и для специально создаваемых фиксированных или нефиксированных комбинаций.

Цель. Разработка комплексной мультидисциплинарной программы по обеспечению безопасности комбинированной фармакотерапии.

Материалы и методы

Анализ теории, современной экспериментальной и клинической практики исследования лекарственного взаимодействия; отечественных и зарубежных методических документов, опыта экспертизы материалов по безопасности ЛС; математическое моделирование многокомпонентных комбинаций, применение аналитических алгоритмов прогнозирования риска взаимодействия с использованием результатов собственных исследований и литературных данных для разработки универсальной научной концепции оценки риска и профилактики опасных эффектов лекарственного взаимодействия (фрагмент диссертационной работы Р.Д.Сюбаева).

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования позволили сформулировать универсальный методологический подход к оценке безопасности комбинированного применения ЛС на основе гомеостатической теории с принципиальным выводом об уникальности свойств конкретной комбинации ЛС, предопределенности непрогнозиру-

емых «истинных» эффектов взаимодействия, зависящих как от состава, так и от дозового соотношения ЛС в комбинации. Определены наиболее важные механизмы лекарственного взаимодействия и факторы риска, имеющие принципиальное значение для концепции в целом и предлагаемых алгоритмов анализа. Подчеркнуто принципиальное значение собственно токсикодинамического взаимодействия на уровне гомеостатической системы органа-мишени, отличного от фармакокинетического механизма. Получено математическое подтверждение прогрессирующей фармакодинамической и токсикодинамической аморфности комбинаций, содержащих более 3-х компонентов [2]. Разработана инструкция по доклинической оценке безопасности комбинаций ЛС, включающей два взаимосвязанных сегмента: прогнозирование и экспериментальное изучение комбинации сравнительного дизайна, позволяющего определить эффекты лекарственного взаимодействия. Прогнозирование основано на анализе имеющихся сведений о безопасности аналогичных комбинаций и всей доступной информации о свойствах одновременно применяемых ЛС, имеющих прямое или косвенное отношение к возможному токсикологическому взаимодействию. Результатом прогнозирования является предварительная оценка риска токсикологического взаимодействия и определение «ожидаемого профиля токсичности комбинации». Предлагаемое прогнозирование не заменяет экспериментальной и клинической оценки безопасности комбинаций ЛС, а лишь служит обоснованием оптимизации программы доклинического токсикологического изучения или возможности клинического применения комбинации ЛС при допустимом уров-

не риска токсикологического взаимодействия. Принципиальное отличие разработанной методологии от зарубежных рекомендаций заключается в ограничении роли прогнозирования для характеристики безопасности комбинированных препаратов или комбинаций отдельных ЛС [3,4,5]. Эти ограничения распространяются, в первую очередь, на безрецептурные препараты и препараты, предназначенные для широкого медицинского применения для лечения и профилактики, включая безрецептурные препараты, препараты для применения в педиатрии, при беременности. Полноценное экспериментальное и клиническое исследование в настоящее время является действительной доказательной базой безопасности комбинаций ЛС. Экспериментальные доклинические исследования включают стандартные методы изучения общетоксического действия и специфических видов токсичности (мутагенности, репротоксичности, иммунотоксичности, канцерогенности). Особое значение на доклиническом этапе имеют исследования токсических эффектов, мониторингирование которых затруднено в клинике. Оценка возможного фармакокинетического взаимодействия играет ключевую роль, как при прогнозировании безопасности, так и на этапах доклинического и клинического изучения сочетанного использования ЛС. Разработанная комплексная программа по обеспечению безопасности комбинированной фармакотерапии включает следующие основные направления: 1) Методические рекомендации по доклиническим и клиническим исследованиям, обеспечивающим создание новых рациональных комбинаций ЛС. 2) Использование алгоритмов и прикладных компьютерных программ по прогнозированию взаимодействия (фар-

макокинетического, токсического, фармакологического). 3) Создание единой базы данных по эффектам взаимодействия актуальных и случайных взаимодействий не только для 2-компонентных, но и для многокомпонентных комбинаций. 4) Применение системы скрининговых экспериментальных и специальных клинических исследований для оценки безопасности лекарственного взаимодействия комбинированных препаратов и/или актуальных комбинации, в т.ч. для ревизии номенклатуры ЛС и сравнительной оценки безопасности применяемых стандартов лечения. 5) Внесение изменений и/или дополнений в информационные стандарты ЛС (информация в инструкции о взаимодействии с другими ЛС и т.п.). 6) Мониторинг актуальных взаимодействий на постмаркетинговом этапе с разработкой планов управления рисками при медицинском применении комбинаций ЛС (Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств). 7) Фармакоэкономические исследования комбинированной фармакотерапии. 8) Включение специальных циклов в программы обучения и повышения квалификации. 9) Иные теоретические и прикладные аспекты.

Выводы

Разработанная комплексная программа направлена на решение разносторонних аспектов безопасности комбинированной фармакотерапии, имеющей актуальное медицинское и социальное значение.

Список литературы

1. Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств (под ред. **М.А.Пальцева, В.Г.Кукеса, В.П.Фисенко**). М.: АстраФармСервис. 2004.
2. **Гуськова Т.А., Сюбаев Р.Д.** Влияние комбинаторного фактора на достоверность теоретического прогноза эффектов многокомпонентного токсикологического взаимодействия // Токсикологический вестник. – 2003. – № 4. – С.2-11.
3. **Сюбаев Р.Д.** Гармонизация подходов к доклинической оценке безопасности лекарственного взаимодействия // III съезд токсикологов России 2-5 декабря 2008 г., тезисы докладов. – С.528-529.
4. Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations. FDA, CDER, March 2006.
5. Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products London, 24 January 2008 (Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/258498/2005).