

логической толерантности и других, а также их последствий – инфекционных и онкологических заболеваний. Указанные изменения аргументируют также заключение о необходимости мониторинга состояния системы ИБН, уров-

ня экспрессии ее клетками CD-молекул (оптимально CD11b, CD14, CD22, CD25, CD38, CD54, CD56, CD72 и, особенно, CD95), у здоровых людей длительное время проживающих в условиях большого мегаполиса.

Особенности доклинической оценки безопасности фиксированных комбинаций лекарственных средств

Р.Д.Сюбаев

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора, Москва

Одной из важных проблем современной фармакотерапии является безопасность применения генерических лекарственных средств (ЛС) в составе комбинированных препаратов. В последние годы, наряду с созданием оригинальных ЛС, обладающих принципиально новыми механизмами действия, у производителей возник повышенный инновационный интерес к созданию новых комбинированных препаратов на основе фиксированных комбинаций генерических ЛС. Перспективность этого направления обусловлена возможностью «конструирования» фармакотерапии с заданным оптимальным профилем эффективности и безопасности. Вместе с тем, комбинированная терапия может быть вынужденной и заведомо нерациональной с точки зрения безопасности. Возможное количественное изменение токсических эффектов при взаимодействии ЛС может привести к усилению побочного действия и развитию серьезных осложнений при обычном режиме дозирования. Необходимо также учитывать скрытую опасность развития непрогнозируемых токсических эффектов с качественным

изменением ожидаемого спектра токсичности комбинации ЛС. Отсутствие единого методологического подхода к оценке безопасности лекарственного взаимодействия в целом, а также специальных методических рекомендаций в настоящее время является причиной неадекватности исследований комбинаций ЛС.

Цель. Разработка методических рекомендаций по доклинической оценке безопасности взаимодействия ЛС.

Материалы и методы

Разработка теоретических положений методологического подхода; анализ данных, содержащихся в отечественных и зарубежных методических документах [1, 4, 5]; результатов собственных исследований [2, 3] и результатов экспертизы материалов по оценке безопасности ЛС. (* фрагмент диссертационной работы).

Результаты и их обсуждение

Предлагаемый методологический подход включает два взаимосвязанных направления: прогнозирование и экс-

периментальное изучение комбинаций ЛС. Применение гомеостатической теории механизма взаимодействия позволило обосновать принципиальное значение и необходимость анализа взаимодействия ЛС в комбинации как при прогнозировании, так и экспериментальном изучении с целью выявления количественных и качественных эффектов (антагонизм, потенцирование, новые уникальные эффекты самой комбинации). В основу аналитического алгоритма положен принцип аддитивности токсического действия, который используется в качестве отправной гипотезы прогнозирования и интерпретации экспериментальных данных с помощью рекомендуемых методов оценки острой (по Finney D.J., Loewe S.) и субхронической токсичности (сравнение прогнозируемого и фактического спектра токсичности комбинации). Предложенный алгоритм прогнозирования с использованием перечня основных критериев и факторов риска позволяет определить ожидаемый спектр токсичности комбинации и оценить априори токсикологическую адекватность режима дозирования и риск взаимодействия ЛС в конкретной комбинации. Предлагаемый в качестве прогностического критерия «комбинаторный фактор» определяет константу вариантного разнообразия моделей взаимодействия в зависимости от количества ЛС в комбинации. Компоненты лекарственной комбинации имеют различные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, поэтому в разных диапазонах доз могут оказывать разные эффекты и по-разному взаимодействовать друг с другом. Вследствие этого отдельные эффекты взаимодействия в многокомпонентных комбинациях могут иметь несколько или множество по-

рогов при разных дозовых соотношениях, т.е. эффекты взаимодействия могут иметь существенные различия даже при изменении количественного соотношения ЛС в одной и той же комбинации. Важнейшее значение для прогнозирования имеют критерии токсикологического, фармакологического и фармакокинетического взаимодействия. Прогнозирование не заменяет экспериментальной и клинической оценки безопасности комбинаций ЛС, а лишь служит обоснованием для оптимизации и сокращения программы доклинических исследований или возможности клинического применения комбинации ЛС при допустимом уровне риска. В связи с этим, полное доклиническое изучение токсичности комбинации следует считать с точки зрения безопасности предпочтительным во всех случаях. Вместе с тем, роль прогнозирования незаменима на начальном этапе исследований и разработки рациональных комбинаций ЛС. Неизбежность использования методов прогнозирования связана также с громоздкостью дизайна исследований поликомпонентных комбинаций. Основной аналитический принцип исследования токсикологического взаимодействия заключается в сравнении токсических эффектов комбинации ЛС с эффектами отдельных ЛС, входящих в состав комбинации. Стандартная программа токсикологических исследований включает изучение общетоксического действия (острая и субхроническая токсичность) и специфических видов токсичности (мутагенность, репродуктивная токсичность, алергизирующее действие, иммунотоксичность, канцерогенность) комбинации ЛС и отдельных компонентов. Полное токсикологическое исследование комбинации может быть рекомендовано для оригинальных

комбинаций, состоящих из новых малоизученных компонентов или для новых комбинированных препаратов, которые предназначаются для широкого медицинского применения (в т.ч. безрецептурного). Оптимизированная программа допускает исследование комбинации ЛС в сокращенном объеме, с учетом имеющихся сведений о доклиническом и клиническом изучении и медицинском применении комбинации и отдельных ЛС (в т.ч., для устранения «пробелов» предшествовавших токсикологических исследований). С точки зрения доказательности сокращенные исследования могут быть приемлемы для обоснования безопасности клинических исследований или ограниченного медицинского применения в случаях, когда польза значительно превышает риск потенциального токсикологического взаимодействия.

Результаты адекватной доклинической оценки безопасности лекарственных комбинаций должны содержать прогностическое и полноценное экспериментальное обоснование: токсикологической совместимости ЛС в комбинации; профиля токсичности комбинации; характера и риска токсикологического взаимодействия; безопасности режима дозирования отдельных ЛС и комбинации в целом; специальных рекомендаций по безопасному применению данной комбинации; ожидаемой клинической пользы данной комбинации ЛС, подтверждающей целесообразность ее применения и разработки.

Выводы

Разработанные методические рекомендации определяют стратегию доклинической оценки безопасности комбинаций ЛС с помощью сбалансированного сочетания методов прогнозирования и экспериментального исследования.

Список литературы

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, 2-е изд., пер.и доп. (под общ. ред. *Р.У.Хабриева*). – М.: «Медицина», 2005.
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).