

Оглавление

Предисловие к первому изданию	XVI
Предисловие ко второму изданию	XVI
Авторы	XVII
Список сокращений и условных обозначений	XIX

ГЛАВА

1

Введение в клиническую фармакологию

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ВВЕДЕНИЕ	1
Оптимизация применения существующих лекарств	2
Изучение и разработка лекарственных средств	3
ФАРМАКОКИНЕТИКА	5
Понятие клиренса	5
Клиническая оценка почечной функции	5
Дозозависимая токсичность часто возникает в условиях, когда ухудшение функции почек не распознано	6
ЛИТЕРАТУРА	6
Дополнительные источники информации	7

ЧАСТЬ

I

Фармакокинетика

ГЛАВА

2

Клиническая фармакокинетика

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

СТРАТЕГИЯ ЦЕЛЕВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ	11
Пример: мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови	11
Общие показания для мониторинга концентрации лекарственных средств	13

ПОНЯТИЯ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	14
Начало лекарственной терапии (понятие кажущегося объема распределения)	14
Продолжение лекарственной терапии (понятие о периоде полувыведения и клиренсе)	15
Препараты, не элиминируемые согласно кинетике первого порядка	17

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Кинетика выведения первого порядка	18
Понятие периода полувыведения	19
Отношение к клиренсу	20
Фактор кумуляции	20
Принцип плато	20
Применение преобразования лапласа в фармакокинетике	21

ЛИТЕРАТУРА

УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ

ГЛАВА

3

Компартментный анализ распределения лекарственных препаратов

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОБЪЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТА

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

МНОГОКОМПАРТМЕНТНЫХ МОДЕЛЕЙ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Основы многокомпартментной структуры	27
Механизм транскапиллярного обмена	28

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

Выведение уравнений для двухкомпартментной модели	32
Расчет констант скорости и объемов компартментов из полученных данных	34

Различные методы расчета кажущегося объема
распределения 35

ЛИТЕРАТУРА 35

УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ 36

ГЛАВА

4

Всасывание лекарственного препарата и биодоступность

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА 37

БИОДОСТУПНОСТЬ 40

Абсолютная биодоступность 41

Относительная биодоступность 42

Прогнозирование биодоступности *in vitro* 43

КИНЕТИКА ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА ПОСЛЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА 45

Время достижения максимального уровня 47

Значение максимального уровня 47

Использование свертки и обратной свертки
для оценки корреляций *in vitro-in vivo* 47

ЛИТЕРАТУРА 48

УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ 49

ГЛАВА

5

Влияние заболеваний почек на фармакокинетику

ARTHUR J. ATKINSON, JR., MARCUS M. REIDENBERG

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НА ЭЛИМИНАЦИЮ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 51

Механизмы действия почек на лекарственные
средства 52

Влияние ухудшения функций почек
на непочечный метаболизм 54

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 54

Связывание кислых препаратов с белками плазмы 54

Связывание щелочных и нейтральных препаратов
с белками 55

Связывание препаратов с тканями 55

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НА ВСАСЫВАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 56

ЛИТЕРАТУРА 56

УЧЕБНАЯ ЗАДАЧА 57

ГЛАВА

6

Фармакокинетика у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии

ARTHUR J. ATKINSON, JR., GREGORY M. SUSLA

КИНЕТИКА ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА 58

Перемещение растворенного вещества
через диализные мембраны 58

Расчет диализного клиренса 60

Индивидуальные особенности пациентов,
оказывающие влияние на гемодиализ
лекарственных веществ 61

КИНЕТИКА ПОСТОЯННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ
ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ 64

Клиренс при постоянной гемофильтрации 64

Клиренс при постоянном гемодиализе 65

Экстракорпоральный клиренс при непрерывной
заместительной почечной терапии 65

ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ 66

Рекомендации по подбору доз препаратов
для пациентов, нуждающихся в заместительной
почечной терапии 66

Экстракорпоральная терапия у пациентов
с интоксикацией лекарственными
средствами 68

ЛИТЕРАТУРА 70

ГЛАВА

7

Влияние заболеваний печени на фармакокинетику

GREGORY M. SUSLA, ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ 72

Ограниченно метаболизируемые
лекарственные препараты ($ER < 0,3$) 73

Препараты с промежуточным коэффициентом
экстракции ($0,3 < ER < 0,7$) 74

Неограниченно метаболизируемые лекарственные
препараты ($ER > 0,7$) 74

Выведение лекарственных препаратов с желчью 74

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ	
НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ	76
Острый гепатит	76
Хронический гепатит и цирроз	77
Фармакокинетические последствия цирроза печени	78

НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕЧЕНИ	80
Влияние заболевания печени на печеночную элиминацию лекарственных средств	80
Влияние заболевания печени на почечную элиминацию лекарственных средств	82
Влияние заболевания печени на результат лечения	83
Коррекция медикаментозной терапии у пациентов с заболеванием печени	83
ЛИТЕРАТУРА	84

ГЛАВА

8

Сравнение компартментных и некомпартментных методов фармакокинетического анализа

DAVID M. FOSTER

ВВЕДЕНИЕ	87
КИНЕТИКА, ФАРМАКОКИНЕТИКА	
И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ	88
Кинетика и связь с математикой	88
Фармакокинетические параметры	89
НЕКОМПАРТМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ	91
Некомпартментные модели	91
Кинетические параметры некомпартментной модели	91
Оценка кинетических параметров некомпартментной модели	93
КОМПАРТМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ	95
Определения и допущения	95
Линейные компартментные модели с постоянными коэффициентами	97
Параметры, получаемые из компартментных моделей	97
СРАВНЕНИЕ НЕКОМПАРТМЕНТНЫХ И КОМПАРТМЕНТНЫХ МОДЕЛЕЙ	101
Модели данных в сравнении с моделями системы	101
Эквивалентные ограничения входов и выходов	102
Получение фармакокинетических параметров с использованием компартментных моделей	103

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
-------------------	-----

ЛИТЕРАТУРА	103
-------------------	-----

ГЛАВА

9

Распределенные модели в фармакокинетике

PAUL F. MORRISON

ВВЕДЕНИЕ	105
ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ	105
ПЕРВЫЙ ВАРИАНТ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ:	
ПОСТУПЛЕНИЕ ЧЕРЕЗ ПЛОСКОСТНУЮ ГРАНИЦУ МЕЖДУ ТКАНЯМИ	106
Общие принципы	106
Различия между проникновением небольших молекул и макромолекул через плоскостную границу между тканями	114
ВТОРОЙ ВАРИАНТ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ:	
ПОСТУПЛЕНИЕ ЧЕРЕЗ ТОЧЕЧНЫЙ ИСТОЧНИК — ПРЯМАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ИНФУЗИЯ	115
Общие принципы	115
Микроинфузия с низкой объемной скоростью	116
Микроинфузия с высокой объемной скоростью	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125
ЛИТЕРАТУРА	126

ГЛАВА

10

Популяционная фармакокинетика

RAYMOND MILLER

ВВЕДЕНИЕ	128
АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ	128
Структура фармакокинетических моделей	128
Аппроксимация индивидуальных данных	129
ПОПУЛЯЦИОННАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА	130
Методы популяционного анализа	130
ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛЕЙ	134
Смешанные модели	134
Модели «воздействие-ответ»	136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
ЛИТЕРАТУРА	138
Рекомендуемая литература	138

ЧАСТЬ

II

Метаболизм и транспорт лекарственных средств

ГЛАВА

11

Пути метаболизма лекарственных средств

SANFORD P. MARKEY

ВВЕДЕНИЕ 141

БИОТРАНСФОРМАЦИИ I ФАЗЫ 144

Моноксигеназы печеночного микросомального цитохрома P-450 144

Биохимические трансформации, опосредованные цитохромами 147

Биотрансформации, протекающие без участия цитохромов 151

БИОТРАНСФОРМАЦИИ II ФАЗЫ (РЕАКЦИИ КОНЪЮГАЦИИ) 154

Глюкуронирование 154

Сульфатирование 156

Ацетилирование 156

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 158

Индукция и ингибирование ферментов 158

Биологический вид 158

Пол 159

Возраст 159

ЛИТЕРАТУРА 159

ГЛАВА

12

Методы анализа лекарственных средств и их метаболитов

SANFORD P. MARKEY

ВВЕДЕНИЕ 162

ВЫБОР АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ 163

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ 164

АБСОРБЦИОННАЯ И ЭМИССИОННАЯ СПЕКТРОСКОПИИ 164

ИММУНОАФФИННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА 166

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ 167

ПРИМЕРЫ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА 170

Анализ новых химических веществ с помощью ВЭЖХ/УФ и ВЭЖХ/МС — нуклеозидные лекарственные препараты 170

Количественный анализ активности цитохрома P450 с помощью ВЭЖХ/МС/МС 173

ВЭЖХ/УФ и иммуноанализ циклоспорина: мониторинг концентрации лекарственного препарата 175

Заключение по анализу F-ddA, CYP2B6 циклоспорина 177

ЛИТЕРАТУРА 177

ГЛАВА

13

Клиническая фармакогенетика

DAVID A. FLOCKHART, LEIF BERTILSSON

ВВЕДЕНИЕ 179

ИЕРАРХИЯ ИНФОРМАЦИИ В ФАРМАКОГЕНЕТИКЕ 181

ВЫЯВЛЕНИЕ И ОТБОР ВЫБРОСОВ В ПОПУЛЯЦИИ 181

ПРИМЕРЫ ВАЖНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО

ПОЛИМОРФИЗМА 183

Всасывание лекарственных средств 183

Распределение лекарственных препаратов 183

Выведение лекарственных препаратов 183

Мутации, оказывающие влияние на рецепторы лекарственных средств 190

Комбинированные варианты метаболизма лекарственных средств и генов рецепторов: значение анализа метаболических путей лекарственных средств 191

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: НАПРАВЛЕНИЕ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 192

ЛИТЕРАТУРА 192

ГЛАВА

14

Равновесный и концентрирующий механизмы транспорта

PETER C. FREUSCH

ВВЕДЕНИЕ 196

МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ
МЕМБРАНЫ 196

Термодинамические принципы мембранного транспорта	197
Пассивная диффузия	199
Транспорт с помощью молекул-переносчиков: облегченная диффузия и активный транспорт	201
Механизмы захвата, зависящие от переноса через мембрану	202
Параклеточный транспорт и вещества, улучшающие проницаемость	204
ОПИСАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ	204
Суперсемейство АТФ-связывающих кассетных транспортных белков	204
Суперсемейство MF	207
РОЛЬ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ И ДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	210
Белки-переносчики и всасывание лекарственных препаратов	210
Белки-переносчики и распределение лекарственных препаратов	212
Белки-переносчики и выведение лекарственных препаратов	213
Белки-переносчики и взаимодействие лекарственных препаратов	214
Ингибирование Р-гликопротеина как дополнение в лечении устойчивых к химиотерапии злокачественных опухолей	215
Белки-переносчики и устойчивость к антимикробным препаратам	216
ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНОМИКА БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ	216
Фармакогеномика транспорта лекарственных препаратов	216
Фармакогенетика транспорта лекарственных препаратов	218
Перспективные направления исследований	221
Структурная биология мембранных транспортных белков	221
Прогнозирование всасывания, распределения, метаболизма и элиминации лекарственного препарата <i>in silico</i>	221
ЛИТЕРАТУРА	222
Дополнительные источники информации	227

ГЛАВА

15

Лекарственные взаимодействия

SARAH ROBERTSON, SCOTT PENZAK

ВВЕДЕНИЕ 228

Эпидемиология	228
Классификации	229
МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ	229
Взаимодействия, влияющие на всасывание лекарственных препаратов	229
Взаимодействия, влияющие на распределение лекарственных препаратов	230
Взаимодействия, влияющие на метаболизм лекарственных препаратов	231
Взаимодействия, влияющие на белки, транспортирующие лекарственные средства	235
Взаимодействия, влияющие на почечную экскрецию	240
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ	240
Методы лабораторного скрининга	240
Генетические вариации	241
Клиническая тактика при лекарственных взаимодействиях	241
ЛИТЕРАТУРА	242

ГЛАВА

16

Биохимические механизмы лекарственной токсичности

ARTHUR J. ATKINSON, JR., SANFORD P. MARKEY

ВВЕДЕНИЕ	245
Лекарственная метгемоглобинемия	245
РОЛЬ КОВАЛЕНТНОГО СВЯЗЫВАНИЯ В ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	248
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ	249
Гепатотоксичность, обусловленная ковалентным связыванием активных метаболитов	249
Иммуноопосредованная гепатотоксичность	252
ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	255
Системные реакции, вызванные аллергией на лекарственный препарат	256
Канцерогенное действие лекарственных препаратов	259
Тератогенное действие лекарственных препаратов	263
ЛИТЕРАТУРА	264

ЧАСТЬ

III

Оценка эффектов лекарственных средств

ГЛАВА

17

Физиологические и лабораторные маркеры
эффектов лекарственных средств

ARTHUR J. ATKINSON, JR., PAUL ROLAN

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТОВ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 271

ВЫЯВЛЕНИЕ И ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ 273

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ И СУРРОГАТНЫХ
КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК 275Использование концентрации холестерина
в сыворотке крови как биомаркера
и суррогатной конечной точки 277Применение серийных измерений
биомаркеров 279

БУДУЩЕЕ РАЗВИТИЕ БИОМАРКЕРОВ 279

ЛИТЕРАТУРА 281

ГЛАВА

18

Анализ зависимости доза-эффект
и концентрация-эффект

ELIZABETH S. LOWE, FRANK M. BALIS

АКТУАЛЬНОСТЬ 284

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВА И РЕЦЕПТОРА 286

Теория насыщения рецепторов 286

Эффекты, опосредованные рецепторами 287

СТУПЕНЧАТАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-ЭФФЕКТ 288

Параметры, вытекающие

из зависимости доза-эффект 289

Дозозависимый эффект и место действия
лекарственного препарата 290

ДИСКРЕТНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

ДОЗА-ЭФФЕКТ 291

Терапевтический индекс 292

Эффект дозы и определение оптимальной
дозы 293

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ 294

Модель фиксированного эффекта 294

Модели максимального эффекта

 $(E_{\max})$ и сигмовидная $E_{\max}$ 294

Линейная и логарифмическая модели 295

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 295

ЛИТЕРАТУРА 295

ГЛАВА

19

Скорость развития ответа
при лекарственной терапииNICHOLAS H. G. HOLFORD,
ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ОТСРОЧЕННЫЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ 298

Компартмент биофазы 298

Слияние фармакодинамических моделей 300

ФИЗИОКИНЕТИКА — ЗАВИСИМОСТЬ ВРЕМЕНИ

РАЗВИТИЯ ЭФФЕКТА ОТ СКОРОСТИ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА 304

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ, КУМУЛЯТИВНЫЕ

ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

И РАЗВИТИЕ ОТСРОЧЕННОГО ЭФФЕКТА 305

ЛИТЕРАТУРА 307

ГЛАВА

20

Модели прогрессирования заболевания

NICHOLAS H. G. HOLFORD, DIANE R. MOULD,
CARL C. PECK

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ 309

МОДЕЛИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ 309

Модель «отсутствия прогрессирования» 310

Модель линейного прогрессирования 310

Асимптотическая модель прогрессирования 312

Ненулевая асимптота 313

Модели физиологического цикла 314

Модели роста 315

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 316

ЛИТЕРАТУРА 317

ЧАСТЬ

IV

ОПТИМИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

ГЛАВА

21

Фармакологические различия
между мужчинами и женщинамиMAYLEE CHEN, JOSEPH S. BERTINO, JR., MARY J. BERG,
ANNE N. NAFZIGER

ФАРМАКОКИНЕТИКА 321

Всасывание 322

Распределение 323

Почечная экскреция 323

Половые различия метаболических путей 323

Транспортеры лекарственных препаратов 326

Взаимодействия метаболических путей, имеющих
особую значимость для женщин 326Хронофармакология,
менструальный цикл и менопауза 327

ФАРМАКОДИНАМИКА 327

Влияние препаратов

на сердечно-сосудистую систему 328

Анальгетическое действие

лекарственных препаратов 329

Половые различия в иммунных процессах
и иммуносупрессии 329

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 330

ЛИТЕРАТУРА 330

ГЛАВА

22

Лекарственная терапия беременных
и кормящих женщин

CATHERINE S. STIKA, MARILYNN C. FREDERIKSEN

ФИЗИОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА
ФАРМАКОКИНЕТИКУ 336

Изменения в желудочно-кишечном тракте 336

Влияние на сердечно-сосудистую систему 336

Изменения в составе крови 337

Изменения функции почек 338

Изменения метаболизма

лекарственных веществ в печени 338

Изменения во время родов 340

Изменения после родов 340

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ 341

Результаты отдельных фармакокинетических
исследований с участием беременных
женщин 341Рекомендации по проведению исследований
лекарственных препаратов с участием
беременных женщин 343

ТРАНСПОРТ ПРЕПАРАТОВ ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТУ 344

ТЕРАТОГЕНЕЗ 345

Принципы тератогенного действия 346

Меры по минимизации тератогенного риска 347

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

У КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН 348

ЛИТЕРАТУРА 350

ГЛАВА

23

Лекарственная терапия новорожденных
и детей старшего возраста

ELIZABETH FOX, FRANK M. BALIS

АКТУАЛЬНОСТЬ 354

Лечение новорожденных хлорамфениколом 354

Лечение новорожденных, грудных детей,
а также детей младшего возраста
зидовудином 356Разработка федеральных
нормативных документов 356

ОНТОГЕНЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЯ 357

Всасывание лекарственных
препаратов 358Распределение лекарственных
препаратов 359

Метаболизм лекарственных препаратов 360

Почечная экскреция 361

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РОСТА
И РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА 361

Влияние на фармакокинетику 362

Влияние на фармакодинамику 366

Влияние на детские заболевания 366

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 367

ЛИТЕРАТУРА 367

ГЛАВА

24

Медикаментозная терапия пожилых людей

DARRELL R. ABERNETHY

ВВЕДЕНИЕ 370

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ 370

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ 372

Возрастные изменения почечного клиренса 372

Возрастные изменения в печеночной
и внепеченочной лекарственных
биотрансформациях 373ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭФФЕКТОРНЫХ
СИСТЕМ 374

Центральная нервная система 374

Вегетативная нервная система 375

Сердечно-сосудистая система 376

Функция почек 377

Гемопоз и лечение рака 378

ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ, ДЛЯ КОТОРЫХ

С УВЕЛИЧЕНИЕМ ВОЗРАСТА УВЕЛИЧИВАЕТСЯ
РИСК ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ 378

ВЫВОДЫ 379

ЛИТЕРАТУРА 380

ГЛАВА

25

**Клинический анализ нежелательных
лекарственных реакций**KARIM ANTON CALIS, EMIL N. SIDAWY,
LINDA R. YOUNG

ВВЕДЕНИЕ 383

Эпидемиология 383

Определения 384

КЛАССИФИКАЦИЯ 384

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ 386

Факторы риска 387

Методы выявления нежелательных реакций 389

Клиническая оценка 390

Оценка причинности 390

Требования к отчетности 392

ВЫЯВЛЕНИЕ НАР В КЛИНИЧЕСКИХ
ИСПЫТАНИЯХ 393

Методология 393

Ограничения 393

Требования к отчетности 394

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ 394

ЛИТЕРАТУРА 395

ГЛАВА

26

Оценка качества лекарственной терапии

CHARLES E. DANIELS

ВВЕДЕНИЕ 398

Нежелательные лекарственные реакции 398

Процесс назначения лекарственных
препаратов 399Повышение качества назначения
лекарственных препаратов 401ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ 401Вопросы политики назначения
лекарственных препаратов 402

Составление формуляров 403

Анализ и предотвращение ошибок назначения
лекарственных препаратов 405

Изучение использования лекарственных средств 411

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 413

ЛИТЕРАТУРА 413

ЧАСТЬ

V

**ОТКРЫТИЕ И РАЗРАБОТКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

ГЛАВА

27

**Портфолио, планирование проекта
и управление процессами открытия,
разработки и оценки лекарственных
препаратов**

CHARLES GRUDZINSKAS

ВВЕДЕНИЕ 419

Что такое портфолио? 420

Что такое проектное планирование
и управление? 420

ДИЗАЙН, ПЛАНИРОВАНИЕ И УПРАВЛЕНИЕ**ПОРТФОЛИО 421**

Повышение ценности портфолио 421

Дизайн портфолио 422

Планирование портфолио 423

Управление портфолио 423

Оптимизация портфолио с использованием анализа чувствительности 424

ПРОЕКТНОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ И УПРАВЛЕНИЕ 425

Планирование проекта 426

Треугольник проектного управления 427

Проектный цикл 427

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОЕКТНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ**И УПРАВЛЕНИЯ 428**

Дерево решений 428

Диаграммы этапов 429

Диаграммы PERT/CPM 429

Диаграммы Ганта 430

Структуры рабочего анализа 430

Финансовый контроль 431

Составление графика проекта 431

УПРАВЛЕНИЕ ПРОЕКТНОЙ КОМАНДОЙ И ПРИНЯТИЕ**РЕШЕНИЙ 431**

Проектные команды 431

Руководство проектной группы
и поддержка проекта 432

Проектные группы FDA 432

Повышение эффективности совещаний 432

Распределение ресурсов 433

Эффективное принятие решений по проекту 433

Процесс руководства и бенчмаркинг 433

ЛИТЕРАТУРА 433**ГЛАВА****28****Создание нового лекарственного препарата**

SHANNON DECKER, EDWARD A. SAUSVILLE

ВСТУПЛЕНИЕ 435**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИШЕНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ 435**Эмпирический подход к созданию новых
лекарственных препаратов 436Рациональный подход к созданию новых
лекарственных препаратов 436**СОЗДАНИЕ ПУЛА ВЕЩЕСТВ 438**

Натуральные продукты 439

Библиотеки химических соединений 439

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА 440

Биохимический скрининг 440

Клеточный скрининг 440

Разработка препаратов с учетом структуры
мишени 441**ПОДГОТОВКА ПРЕПАРАТОВ К РАННИМ СТАДИЯМ****ИСПЫТАНИЙ 441****ЛИТЕРАТУРА 442****ГЛАВА****29****Доклинические исследования
лекарственных средств**

CHRIS H. TAKIMOTO, MICHAEL WICK

ВВЕДЕНИЕ 444**ЭТАПЫ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ****ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 445**Исследования *in vitro* 445Производство препарата и разработка
лекарственных форм 446Исследования *in vivo* — тестирование
эффективности на животных моделях 447Исследования *in vivo* — доклиническое
тестирование фармакокинетики
и фармакодинамики 450Исследования *in vivo* — доклиническая оценка
токсических эффектов 451**ПРОГРАММЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ****В NCI 452**

История 452

Предварительный скрининг на трех клеточных
линиях и скрининг на шестидесяти клеточных
линиях 452Процесс разработки лекарственных препаратов
в NCI 455**ПЕРСПЕКТИВЫ — МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТАРГЕТНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ И НОВЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ
ИСПЫТАНИЙ 456****ЛИТЕРАТУРА 456****ГЛАВА****30****Биомасштабирование моделей на животных**

ROBERT L. DEDRICK, ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ВВЕДЕНИЕ 459

АЛЛОМЕТРИЯ	459
Аллометрия в прогнозировании фармакокинетических параметров у человека	461
Применение принципов аллометрии при разработке схемы дозирования препарата для интраперитонеального введения	461
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	463
КОРРЕЛЯЦИЯ ПЕЧЕНОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА IN VITRO И IN VIVO	465
ЛИТЕРАТУРА	467

ГЛАВА

31

Клинические исследования фазы I

JERRY M. COLLINS

ВВЕДЕНИЕ	468
УЧЕТ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ	468
НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА И ПОВЫШЕНИЕ ДОЗЫ	469
Повышение доз по модифицированному ряду Фибоначчи	469
Подбор дозы под контролем фармакологических показателей	470
Межвидовые различия в лекарственном метаболизме	471
Активные метаболиты	472
ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ	472
ЛИТЕРАТУРА	473

ГЛАВА

32

Фармакокинетические и фармакодинамические факторы, учитываемые при разработке биотехнологических продуктов и макромолекул

PAMELA D. GARZONE

ВВЕДЕНИЕ	474
Моноклональные антитела	474
Анализ макромолекул	477
Межвидовое масштабирование макромолекул: экстраполяция данных на человека	478

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

МАКРОМОЛЕКУЛА	480
Эндогенные концентрации	480
Всасывание	481
Распределение	483
Метаболизм	485
Почечная экскреция	486
Применение методик «разреженной» выборки и популяционной кинетики	489

ФАРМАКОДИНАМИКА 490

Модели	490
Зависимость от схемы лечения	492

ЛИТЕРАТУРА 493

ГЛАВА

33

Дизайн программ клинических исследований

CHARLES GRUDZINSKAS

ВВЕДЕНИЕ	497
ФАЗЫ, РАЗМЕР И МАСШТАБ ПРОГРАММ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	498
Глобальное развитие	498
ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	498
Длительность разработки лекарственного средства и ее стоимость: переменчивая картина	499
Влияние регуляторных органов на программы клинических исследований	500
ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	502
Задача 1: Клиническая фармакология и фармакометрия	503
Задача 2: Безопасность	503
Задача 3: Активность	503
Задача 4: Эффективность	503
Задача 5: Дифференциация	503
Задача 6: Подготовка качественной NDA/BLA	503
Задача 7: Расширение рынка и постмаркетинговый контроль	503
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	504
Принцип разработки, основанный на создании Инструкции	504
Принцип дифференциации	504
Принцип «действие препарата × ответ × исход × польза»	505
Принцип «изучение против подтверждения»	505
Принцип «принятия решений»	505

Принцип «ранний провал = дешевый провал»	506
КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ	
ПРИ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ	
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	507
На какой стадии заболевания используется препарат?	507
Каковы цели дифференциации?	508
Является ли препарат «достаточно безопасным» для проведения первых испытаний на человеке?	509
Начальная доза в первых исследованиях на человеке	509
Были ли получены клинические доказательства механизма действия и клинической концепции?	509
Были ли определены доза, режим дозирования и популяция пациентов?	510
Будет ли препарат успешным в постмаркетинговый период?	511
Позволит ли программа клинической разработки получить одобрение регуляторных органов?	511
УЧИМСЯ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ	
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	512
Курсы и другие возможности для образования	512
Обучающие примеры неудачных программ клинической разработки лекарственных средств	513
ЛИТЕРАТУРА	513

ГЛАВА

34

Роль FDA в разработке лекарственных средств

LAWRENCE J. LESKO, CHANDRA G. SAHAJWALLA

ПОЧЕМУ FDA ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ В РАЗРАБОТКЕ	
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ?	516

КОГДА FDA ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ В РАЗРАБОТКЕ	
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ?	517

КАКИМ ОБРАЗОМ FDA РУКОВОДИТ РАЗРАБОТКОЙ	
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ?	518

ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ РУКОВОДСТВА FDA?	520
ЛИТЕРАТУРА	521

ПРИЛОЖЕНИЕ

I

Выдержка из таблицы преобразований Лапласа

ПРИЛОЖЕНИЕ

II

Ответы на учебные задачи

ARTHUR J. ATKINSON, JR.

ОТВЕТЫ НА УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ — ГЛАВА 2	524
---	-----

Задача 1. Ответ: E 524

Задача 2. Ответ: A 524

Задача 3. Ответ: C 524

Задача 4. Ответ: C 524

Задача 5. Ответ: D 525

Задача 6. Ответ: B 525

Задача 7. Ответ: E 525

Задача 8. Ответ: D 525

ОТВЕТЫ НА УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ — ГЛАВА 3	526
---	-----

Задача 1 526

Задача 2 526

ОТВЕТЫ НА УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ — ГЛАВА 4	527
---	-----

Задача 1 527

Задача 2 528

Задача 3 528

ОТВЕТЫ НА УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ — ГЛАВА 5	529
---	-----

Биохимические механизмы лекарственной токсичности

ARTHUR J. ATKINSON, JR.* , SANFORD P. MARKEY*

*Клинический центр Национального института здравоохранения

*Национальный институт по изучению психических заболеваний, Национальный институт здравоохранения, Бетесда, штат Мэриленд

ВВЕДЕНИЕ

Для изучения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) было предложено несколько классификаций. При этом различные классификации могут применяться для различных целей. Согласно классификации Rawlins и Thomas (1) (см. гл. 25), к типу А относятся чрезмерно выраженные, но ожидаемые реакции на лекарство, тогда как к типу В относятся непредсказуемые реакции на препарат. Некоторые реакции типа В представляют собой гиперчувствительность на препарат или реакции гиперчувствительности, а некоторые — то, что изначально относили к идиосинкразическим реакциям. Необходимо отметить, что по мере изучения механизмов действия лекарственных средств все меньше нежелательных лекарственных реакций относят к идиосинкразическим.

Приблизительно 70–80% случаев НЛР, встречающихся в клинической практике, могут быть отнесены к типу А (2). Эта категория включает реакции, которые, как правило, опосредованы рецепторами лекарственных препаратов и имеют фармакокинетическую основу с прямой взаимосвязью между дозой и ответом. К этой категории, например, относится гепатотоксичное действие ацетаминофена. Однако эта и ряд других нежелательных реакций опосредованы химически активными цитотоксичными метаболитами, и их следует рассмотреть отдельно. Аллергические реакции, или реакции гиперчувствительности,

составляют 6–10% всех НЛР, наблюдаемых в клинике (3). Большинство из них также обусловлено ковалентным связыванием химически активного метаболита лекарственного средства с эндогенной макромолекулой.

Основное внимание в данной главе уделено ряду типичных нежелательных реакций, которые отражают химическую активность лекарственных средств и метаболитов, а не их связывание со специфическими фармакологическими рецепторами. Хотя обычно считается, что эти реакции не зависят от дозы, во многих случаях они проявляются только после того, как доза химически активного составляющего превысит критическое значение, превышающее возможности детоксикации и репарации. Именно поэтому возможно минимизировать тяжесть или предупредить сам факт возникновения НЛР, если назначить наименьшую эффективную терапевтическую дозу препарата или препарат, блокирующий образование активных метаболитов или активирующий эндогенные механизмы детоксикации.

Лекарственная метгемоглобинемия

Лекарственная метгемоглобинемия — нежелательная реакция, которая изучается уже более пятидесяти лет и служит основой нашего понимания биохимических механизмов, лежащих в основе множества токсических реакций на лекарственные препараты. Первые исследования метаболизма ацетанилида, проведенные Brodie и Axelrod (4), показали, что концентрация метгемоглобина после приема

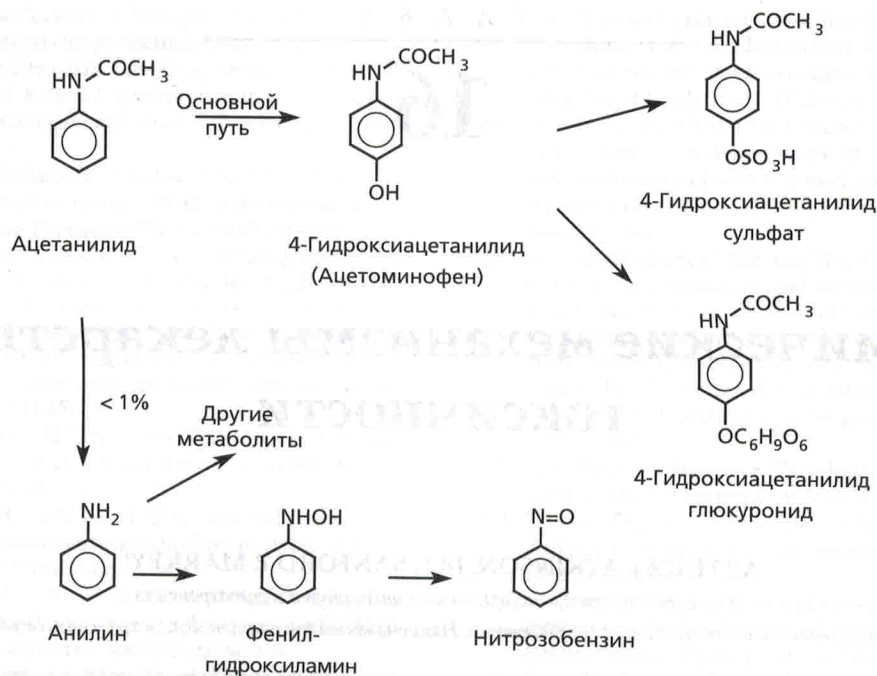


РИСУНОК 16-1. Метаболизм ацетанилида. Основной путь метаболизма — гидроксилирование с образованием 4-гидроксиацетанилида (ацетоминофена). Менее 1% превращается в анилин путем деацетилирования

этого лекарственного препарата соответствует концентрации анилина в плазме. Этот факт свидетельствует о том, что фенилгидроксиламин участвует в образовании метгемоглобина (рис. 16-1). В ходе этих исследований было также обнаружено, что при назначении 4-гидроксиацетанилида, другого метаболита ацетанилида, его обезболивающая активность была равной активности ацетанилида и не вызывала увеличения уровня метгемоглобина. Эти результаты дали стимул для последующего использования этого метаболита в качестве болеутоляющего лекарственного средства — ацетоминофена.

В действительности метгемоглобин постоянно синтезируется нормальными эритроцитами. В процессе связывания кислорода оксигемоглобин преобразуется в метгемоглобин ($\text{Fe}^{3+}\text{O}_2^+$) (5, 6). Хотя при высвобождении кислорода из ткани железо гема восстанавливается до двухвалентного, некоторая часть кислорода существует в не связанной с гемоглобином форме в виде супероксида ($\text{O}_2^{\cdot-}$), приводя к окислению гемоглобина до метгемоглобина. Спонтанное образование метгемоглобина нейтрализуется ферментативным превращением железа гема в двухвалентную форму. Таким образом, в норме менее 1% общего гемоглобина существует в виде метгемоглобина. Повышенная концентрация метгемоглобина характерна для людей с гемоглобином М или другими генетически редкими формами гемоглобина, которые очень чувствительны к низким концентрациям окисляющих агентов. В других редких случаях метгемоглобиния возникает в результате недостатка

НАДН-зависимой цитохром- b_5 метгемоглобин редуктазы (НАДФН-диафоразы), которая в норме превращает трехвалентное железо гема в двухвалентное.

Лекарства и другие ксенобиотики, вызывающие метгемоглобинемию, действуют стехиометрически или циклически, переводя железо гема из двухвалентного в трехвалентное состояние. Неполный список таких соединений приведен в табл. 16-1. Нитриты являются примерами стехиометрически действующих соединений. Случай

ТАБЛИЦА 16-1. Неполный список препаратов, вызывающих метгемоглобинемию*

Стехиометрический механизм действия	Предположительно циклический механизм действия
Нитрит натрия	Анилин
Амилнитрит	Нитробензол
Бутилнитрит	Ацетанилид
Изобутилнитрит	Фенацетин
Оксид азота	Сульфаниламид
Нитрат серебра	Сульфаметоксазол
	Дапсон
	Примахин
	Бензокаин
	Прилокаин
	Метоклопрамид

* По данным из Coleman MD, Coleman NA. Drug Saf 1996;19:394-405.

случаи метгемоглобинемии, произошедший в кафе-терминах, сотрудники которого случайно добавили нитрит натрия в овсяные хлопья и солонки, несколько лет назад был описан в рассказе «Одиннадцать синих мужчин» (Eleven Blue Men) (7). Употребление амил-, бутил- и изобутилнитратов продолжает приводить к смертельным случаям метгемоглобинемии (5). С другой стороны, большинство препаратов, вызывающих метгемоглобинемию, образуют метаболиты, взаимодействующие циклическим образом, превращая гемоглобин в метгемоглобин, как показано для ацетанилида на рис. 16-2. Поскольку менее 1% принятой дозы ацетанилида метаболизируется до анилина, должно синтезироваться лишь относительно небольшое количество метгемоглобина, если не учитывать то, что фенилгидроксилхлорид восстанавливается из нитробензола при участии клеточного глутатиона (6). Лекарственные препараты, перечисленные в правой колонке табл. 16-1, также превращаются в метаболиты гидроксилamina в основном путем N-окисления, как описано в гл. 11. Неясно, почему некоторые люди более подвержены метгемоглобинемии,

чем другие. Однако известно, что особенно склонными к развитию данной нежелательной реакции, являются новорожденные при назначении им метгемоглобин-образующих препаратов, так как они имеют недостаточный уровень экспрессии НАДН-диафоразы (5).

Тот факт, что большинство препаратов, перечисленных в табл. 16-1, содержат в своей структуре анилин или его аналоги, является следствием того, что фармацевтическая промышленность берет свое начало от производства красителей в Германии. Хлорамфеникол, который фактически является природным соединением, содержащим в своей структуре фрагмент нитробензола (рис. 16-3), вызывает апластическую анемию у одного из 20–40 тысяч пациентов, принимающих данный антибиотик (8). Точный механизм, по которому хлорамфеникол вызывает апластическую анемию, неизвестен, но, по всей видимости, в него вовлечена нитрозогруппа, так как тиамфеникол, являющийся аналогом хлорамфеникола, в котором нитрозогруппа заменена метилсульфоновой группой (рис. 16-3), не обладает подобным токсическим действием.

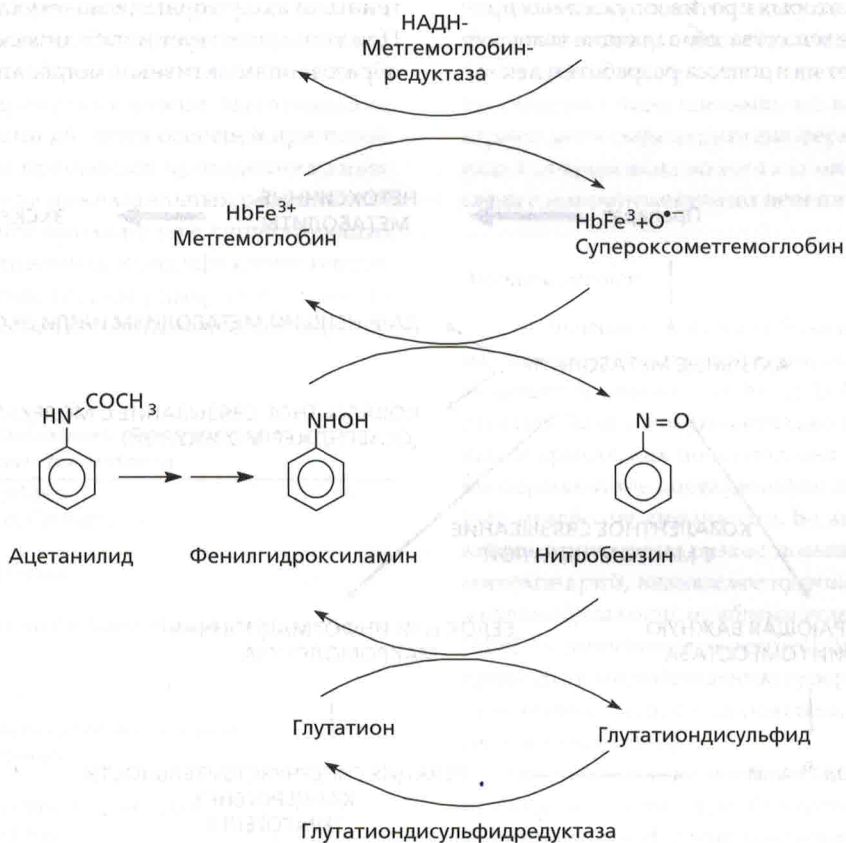
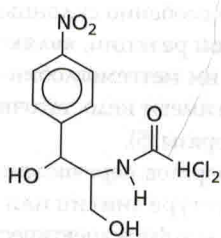
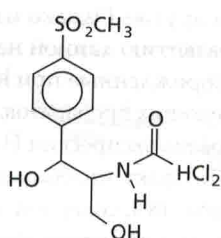


РИСУНОК 16-2. Циклический механизм, посредством которого одна молекула фенилгидроксиламина способна окислить несколько молекул гемоглобина до метгемоглобина, преодолевая, таким образом, восстановительную способность НАДН-метгемоглобин редуктазы (НАДН-диафоразы). Глутатион (Глу) поддерживает цикл, восстанавливая нитрозобензен обратно до фенилгидроксиламина, а также восстанавливается сам из глутатиондисульфида под действием глутатиондисульфидредуктазы (также называемой глутатионредуктазой).



Хлоамфеникол



Тиамфеникол

РИСУНОК 16-3. Химическая структура хлорамфеникола и тиамфеникола. Тиамфеникол, у которого нитрогруппа хлорамфеникола заменена метилсульфоновой группой, сохраняет антибиотическую активность, но не вызывает апластическую анемию, являющуюся основной проблемой при проведении терапии хлорамфениколом

РОЛЬ КОВАЛЕНТНОГО СВЯЗЫВАНИЯ В ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

За исключением некоторых противоопухолевых препаратов все химические вещества, обладающие тканевой токсичностью, изымают из процесса разработки лекар-

ственного средства. Поэтому токсичность препарата обусловлена образованием ковалентных связей, правило, обусловлена химически активными метаболитами. Данные о механизмах этих токсических реакций обычно получают при выявлении активного метаболита и его метаболического пути. В некоторых случаях бы определены и защитные механизмы, направленные на нейтрализацию активных метаболитов, а также белковые аддукты, с которыми они взаимодействуют. Однако механизм, связывающий образование аддукта с наблюдаемыми токсическими эффектами, в большинстве случаев неизвестен.

Общая схема механизма возникновения НАР типа представлена на рис. 16-4. Как подчеркивалось в гл. 11, ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов, могут превращать их либо в неактивные нетоксические соединения, либо в химически активные метаболиты. Хотя эти активные метаболиты могут вызывать токсические реакции, образуя ковалентные связи с различными макромолекулами, во многих случаях их можно инактивировать в ходе дальнейшего метаболизма и экскреции или при связывании с эндогенными акцепторными молекулами типа глутатиона. При этом существует метаболическое равновесие между образованием активных метаболитов и их удалением.

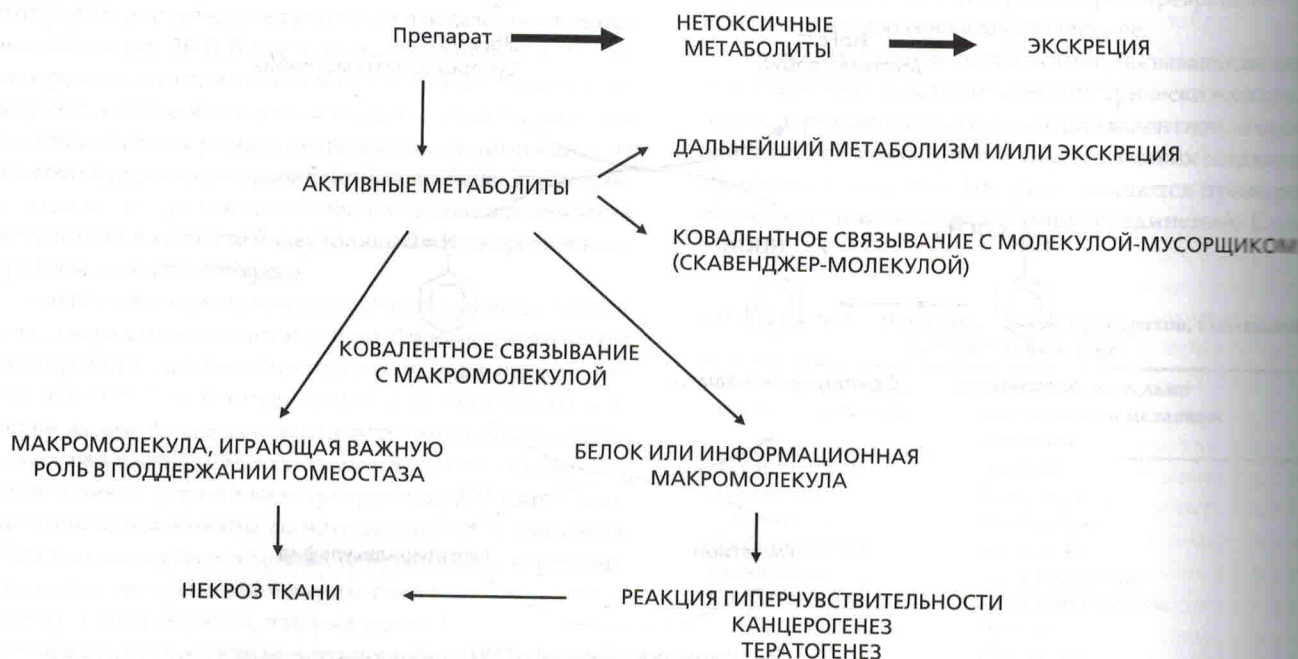


РИСУНОК 16-4. Общая схема, демонстрирующая роль активных метаболитов лекарственных препаратов в появлении разнообразных нежелательных реакций. Активные метаболиты, как правило, составляют лишь небольшую часть в общем метаболизме лекарственного препарата и слишком нестабильны, чтобы их можно было выделить и проанализировать. Во многих случаях ковалентное связывание этих метаболитов с макромолекулами тканей происходит только после того, как их количество превысит критическое значение, достаточное для преодоления механизмов детоксикации и репарации организма

На это равновесие могут оказывать влияние генетические факторы, заболевание, внешние факторы или сопутствующее лечение другими препаратами.

Как правило, эти реакции рассматривают как дозозависимые. Однако по закону действия масс степень образования активного метаболита и, следовательно, риск развития нежелательной реакции также будут зависеть от дозировки лекарственного препарата. Из рис. 16-4 можно сделать вывод, что часть разброса индивидуальных значений частоты этих реакций отражает различную активность параллельных путей метаболизма препаратов до нетоксичных или активных метаболитов. В некоторых случаях оказалось возможным найти связь между риском возникновения нежелательной реакции и полиморфным фенотипом метаболизма препарата.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Существует несколько областей, которые приводят к клиническим в абсолютное замешательство, и одной из них являются разнообразные нежелательные реакции, влияющие на печень. Учитывая главную роль печени в метаболизме лекарственных препаратов, неудивительно, что большинство из них преобразовывается в соединения, вызывающие повреждения печени. Было показано, что повреждение печени является основной причиной, из-за которой ученые прерывают проведение клинических испытаний из-за нежелательных реакций или компании прекращают продажу уже существующих препаратов (9). Традиционная классификация гепатотоксичности препаратов, как, например, приведенная в табл. 16-2, основывается на гистопатологической картине,

а не на ее механизмах (10). Мы остановимся на наиболее типичных нежелательных реакциях, приводящих к повреждению печени либо вследствие ковалентного связывания активных метаболитов, либо посредством идиосинкразического механизма.

Гепатотоксичность, обусловленная ковалентным связыванием активных метаболитов

Серьезный прорыв в изучении роли ковалентного связывания активных метаболитов в развитии гепатотоксичности препаратов был сделан Brodie и соавт. в 1971 г. (11). Исследователи показали, что при введении крысам ¹⁴C-меченого бромбензола радиоактивность была локализована в центрилобулярной области гепатоцитов в месте наибольшего повреждения печени, при этом промывание ткани растворителем не приводило к удалению радиоактивного сигнала. Связывания не наблюдалось в случае, когда бромбензол непосредственно наносили на кусочки печени *in vitro*, однако оно усиливалось *in vivo* при предварительном введении крысам фенobarбитала и снижалось при введении SKF-525A, являющегося ингибитором лекарственного метаболизма. Был сделан вывод, что именно превращение бромбензола в активный метаболит ареноксид делает его гепатотоксичным (рис. 16-5). Впоследствии было показано, что важную защитную роль играют детоксифицирующие ферменты и глутатион: они удаляют ареноксид до того как он образует ковалентные связи с макромолекулами печени (12).

Ацетаминофен

У пациентов, принявших большие дозы ацетаминофена, развивается некроз печени, сходный с тем, который вызывает бромбензол (табл. 16-2). Подобная токсическая реакция была экспериментально воспроизведена на мышах и крысах; как полагают, она протекает в два этапа. На первом этапе ацетаминофен преобразуется в активный метаболит хинонимин. Во второй фазе, фазе окисления, происходит резкое повышение проницаемости митохондрий, называемое проницаемостью внутренней митохондриальной мембраны вследствие открытия пор (MPT — mitochondrial permeability transition), которое приводит к высвобождению супероксида и образованию окисленного азота и пероксида, вызывающих некроз гепатоцитов (13, 14).

При приеме терапевтической дозы ацетаминофен преимущественно преобразуется в неактивный глюкуронид и сульфатные конъюгаты. Однако, как показано на схеме 11-4 (см. гл. 11), небольшое количество ацетаминофена окисляется CYP2E1, CYP1A2 и CYP3A4 до N-ацетил-p-бензохинонимина (NAPQI — N-acetyl-p-benzoquinoneimine) (15), который химически активен и нейтрализуется связыванием с глутатионом (16). При пе-

ТАБЛИЦА 16-2. Классификация лекарственной гепатотоксичности

I. Гепатоцеллюлярный некроз
A. Зональный некроз (CCl ₄ типа)
CCl ₄
Галогенированный бензол
Ацетаминофен
B. Вирусно-подобный гепатит (цинхофенового типа)
Изониазид
Ипрониазид
Галотан
II. Неосложненный холестаз (стероидного типа)
Анаболические стероиды
Эстрогены
III. Неспецифический гепатит с холестазом (хлорпромазинового типа)
Фенотиазин
Изониазид
Эритромицина эстолат
IV. Лекарственный стеатоз
Тетрациклин

Создание нового лекарственного препарата

SHANNON DECKER, EDWARD A. SAUSVILLE

Центр по изучению раковых заболеваний Марлин и Стюарта Гринбаум, Университет штата Мэриленд, Балтимор, штат Мэриленд

ВСТУПЛЕНИЕ

Открытие нового препарата — это поиск химических соединений, которые потенциально могут стать лекарственными средствами. Потребность в новых лекарствах обусловлена тем, что многие заболевания не удается излечить существующими препаратами. Доступные в настоящее время препараты действуют на небольшое число мишеней. Менее 50% рынка занимают препараты, действие которых направлено на рецепторы, связанные с G-белками, ядерные рецепторы (гормонов) и ионные каналы. Мишенью большинства лекарств являются ферменты (1). Для лечения многих заболеваний требуются препараты, действующие и на другие мишени. Проблема заключается в выборе подходящей мишени, особенно если речь идет о малоизученных процессах, например, взаимодействиях белков.

Традиционный подход к изучению и разработке лекарств является крайне дорогостоящим. По подсчетам на каждый препарат, поступивший в продажу, приходится более 100 прошедших скрининг веществ, в процессе которого исследуют десятки тысяч соединений (рис. 28-1). Их проведение требует больших затрат времени и денег. Иногда процесс занимает более пяти лет и обходится в 200 млн долл., не считая расходов на последующую разработку препарата (2). Новое соединение в дальнейшем может оказаться непригодным по ряду причин, которые невозможно предусмотреть на стадии синтеза: высокая токсичность, недостаточная эффективность *in vivo*, условия рынка, непригодные биофармацевтические показа-

тели. Стадия разработки может быть долгой из-за сложности синтеза, низкой эффективности, сомнительных данных о токсичности, долгой разработки показаний к применению и опять-таки из-за плохих биофармацевтических показателей. Поэтому необходимо разработать продуманные стратегии поиска новых препаратов, в частности, активных в отношении новых мишеней.

В этой главе мы рассмотрим четыре основных аспекта создания новых лекарственных средств: определение мишени, создание пула веществ, определение действующего вещества и подготовка к первым клиническим испытаниям. Многие приведенные в главе примеры касаются препаратов для химиотерапии онкологических заболеваний, однако общие принципы являются универсальными.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИШЕНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

До 1960-х гг. новые препараты получали преимущественно путем комбинирования натуральных продуктов. Так были получены сердечные гликозиды, препараты раувольфии, пенициллины, антрациклины, винкас, паклитаксел и камптотецины. Некоторые природные экстракты по-прежнему изучают как возможный источник лекарственных средств. Однако из-за сложностей, связанных с выделением действующего вещества из экстракта, все чаще проводят скрининг очищенных соединений. Так были открыты сульфаниламиды, диуретики, гипогликемические и гипотензивные препараты.

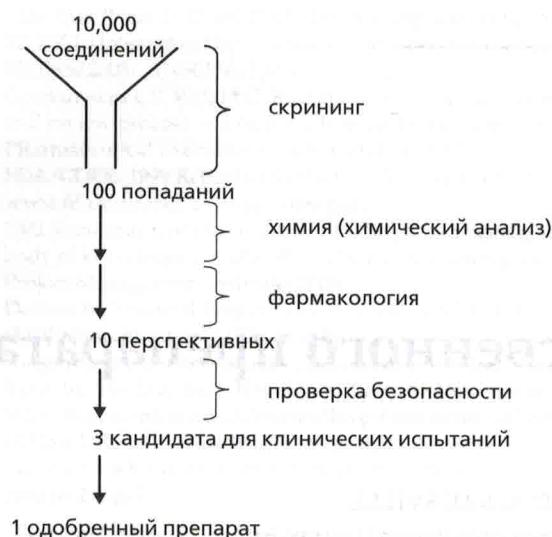


РИСУНОК 28-1. Процесс скрининга. В ходе доклинических испытаний неподходящие вещества исключаются

С появлением ферментного анализа были разработаны ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины, ингибиторы обратной транскриптазы и протеаз. В настоящее время ученые также применяют комбинированные методы, изучая воздействие смеси нескольких веществ на различные мишени, экспрессируемые генетически модифицированными организмами, такими как дрожи и беспозвоночные животные.

Существует два диаметрально противоположных подхода к созданию новых лекарственных препаратов. Первым является более традиционный эмпирический подход, когда будущее лекарственное вещество определяют по наблюдаемому полезному эффекту. Например, пенициллин стал применяться в медицине благодаря своему антибактериальному действию, а препараты раувольфии — благодаря способности снижать артериальное давление. После выделения действующего вещества *in vitro* производится модификация его молекул для улучшения фармакологических свойств. Затем разрабатывают режим дозирования и переходят к следующей стадии разработки.

Эмпирический подход к созданию новых лекарственных препаратов

Несмотря на эффективность, эмпирический подход не лишен ряда недостатков: идентификация действующего вещества не зависит от понимания механизма его действия. Это усложняет дальнейшую модификацию соединения, поскольку невозможно предсказать эффективность его производных. Кроме того, успех эмпирического скрининга зависит от точности прогноза. В некоторых

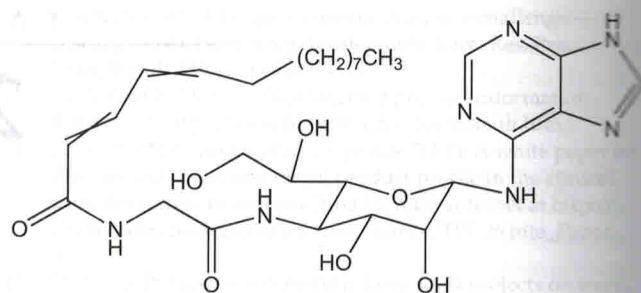


РИСУНОК 28-2. Строение молекулы KRN5500

случаях, например, при изучении подавления секреции соляной кислоты или блокады H_2 -гистаминовых рецепторов, положительный результат лабораторных испытаний позволяет судить об эффективности препарата для лечения язвенной болезни на практике. С другой стороны, препарат, противоопухолевая активность которого была зарегистрирована у одной трети подопытных мышей, будет эффективен в клинических исследованиях фазы III с вероятностью лишь 50% (4).

Показать трудности эмпирического подхода к созданию и разработке лекарств можно на примере аналога спикамицина KRN5500 компании Kirin Brewery (рис. 28-2). Препарат был открыт эмпирически, и в исследованиях на моделях *in vivo* был доказан широкий спектр его противоопухолевой активности (рис. 28-3, А). Эффективную концентрацию 2–5 мкмоль/л у мышей можно создать при ежедневном введении в течение 5 дней (рис. 28-3, В). Однако у людей введение максимально переносимой дозы по такой схеме позволило достичь концентрации, равной лишь 1 мкмоль/л. При этом у некоторых пациентов возникли неприемлемые токсические эффекты класса 4, в том числе интерстициальный пневмонит, которого не наблюдалось у лабораторных животных. В данном случае недостаток данных не позволил сопоставить фармакодинамику препарата в организме грызуна и человека, и соединение было допущено до клинических испытаний, к сожалению, с неблагоприятными последствиями (5).

Рациональный подход к созданию новых лекарственных препаратов

Рациональный подход, напротив, подразумевает создание или поиск веществ, действующих на определенную биохимическую мишень (рис. 28-4). При этом на каждом этапе разработки ученые следят за тем, чтобы соединение сохраняло активность в отношении выбранной молекулы. Это позволяет выявлять ошибки на ранней стадии и корректировать параметры, связанные с воздействием на организм, такие как распределение и фармацевтические показатели. Однако основные свойства, обуславливающие активность препарата, остаются неизменными. Эффек-

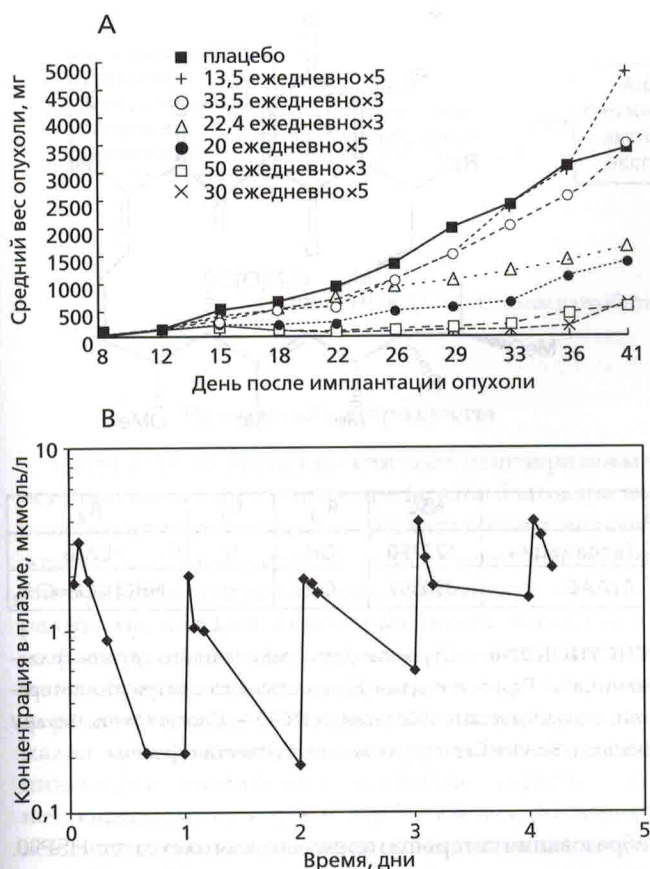


РИСУНОК 28-3. Энтузиазм по поводу эмпирической активности противоопухолевого препарата KRN5500: А — влияние препарата на темпы роста ксенотрансплантата COLO205 у бестимусных мышей (доза варьировала от 13,5 мг/кг до 50 мг/кг); В — концентрация KRN5500 в плазме крови мышей при введении в дозе 20 мг/кг в сут. (Схема А приводится с разрешения из Burger AM *et al.* Clin Cancer Res 1997;3:455–63; схема В, неопубликованные данные Национального института по изучению раковых заболеваний, предоставленные S. Stinson)

тивность подхода была доказана при создании первых ингибиторов протеазы ВИЧ, метопролола для лечения артериальной гипертензии и метотрексата — противоопухолевого препарата из группы антифолатов.

Разработка иматиниба (рис. 28-5), освещенная во многих публикациях (6–8), является ярким примером рационального подхода. Онкопротеин bcr-abl, обладающий повышенной тирозинкиназной активностью, был предложен в качестве мишени при лечении некоторых форм лейкоза. Основанием стала его роль в патогенезе хронического миелолейкоза (ХМЛ), для которого характерна транслокация 9 и 22 хромосом с образованием

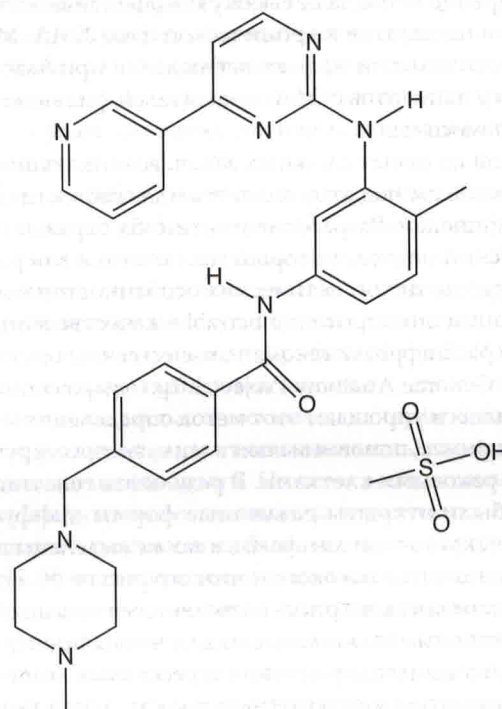


РИСУНОК 28-5. Строение молекулы иматиниба

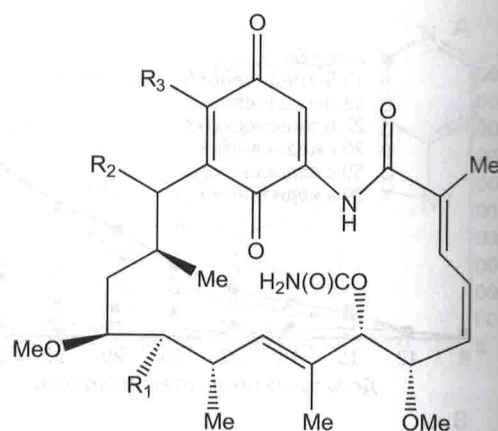


РИСУНОК 28-4. Рациональный подход к поиску лекарственных препаратов с учетом молекулярной мишени

филадельфийской хромосомы. Этот процесс наблюдается и при некоторых формах острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Несмотря на свою способность модулировать сигнальный каскад, онкопротеин bcr-abl отсутствует в нормальных тканях. Активность в отношении bcr-abl была впервые обнаружена у препаратов естественного происхождения: эрбастина, лавендастина и пицеатаннола. Оптимизация действующего вещества с учетом структуры протеинкиназы позволила создать препарат иматиниб. Последующие испытания *in vivo* подтвердили его противоопухолевую активность, но лишь при введении по схеме, обеспечивающей продолжительное ингибирование bcr-abl (7). В клинических исследованиях препарат показал высокую эффективность при лечении пациентов в хронической фазе ХМЛ. Менее продолжительный эффект наблюдался при бластном кризе и у пациентов с ОЛЛ — носителей филадельфийской хромосомы.

Одной из самых сложных задач, возникающих при рациональном подходе, является идентификации молекул-мишеней. Разработка иматиниба отражает биологический подход, который заключается в переходе от открытия цитогенетических особенностей к идентификации онкопротеина bcr-abl в качестве мишени. Проект расшифровки генома злокачественных опухолей (Cancer Genome Anatomy Project; <http://cgap.nci.nih.gov>) и его аналоги упрощают этот метод определения мишеней, например, помогая выявить гены, экспрессируемые только раковыми клетками. В результате генотипирования были открыты различные формы диффузной В-крупноклеточной лимфомы, а также выделены популяции пациентов высокого и низкого рисков (9). Изучение группы высокого риска позволяет выявить наиболее перспективные белки-мишени для новых препаратов, предназначенных для лечения агрессивных лимфом.

Иногда возможен обратный подход, когда вначале препарат подбирают эмпирически, а затем определяют механизм его действия. Изучение его мишеней позволяет синтезировать новые соединения. Это особенно актуально, если оригинальное вещество было забраковано в клинических испытаниях из-за своей токсичности. Примером такого подхода служит гелданамицин, препарат из группы бензохиноидных ансамициновых антибиотиков. В конце 1980-х гг. исследователи обнаружили, что его действие приводит к «обратному развитию» src-модифицированного фенотипа клеток почки крысы. Кроме того, препарат снижал уровень фосфорилирования в стационарном состоянии, не оказывая при этом прямого влияния на src-киназы (10, 11). В ходе дальнейшего изучения производное гелданамицина было иммобилизовано на носителе, а затем проведена идентификация аффинных молекул, вступивших с ним в реакцию преципитации. Ими оказались белки теплового шока 90 (HSP90) (12). Было установлено, что гелданамицин является специфическим ингибитором



	NSC	R ₁	R ₂	R ₃
Гелданамицин	122750	OH	H	OMe
17AAG	330507	OH	H	NHCH ₂ CH=CH ₂

РИСУНОК 28-6. Строение двух соединений из группы гелданамицина. Рядом с кодами Национального центра химиотерапии онкологических заболеваний (NSC — Cancer Chemotherapy National Service Center) указаны особенности строения

образования гетеропротеинового комплекса src-HSP90. Два препарата из группы гелданамицина (рис. 28-6) уже проходят клинические испытания. Молекулы-мишени HSP90 изучают для создания новых аналогов гелданамицина и препаратов других классов.

Помимо биологического и обратного подхода для определения молекул-мишеней можно использовать классические методы изучения клеточного метаболизма и биохимии. Но они могут оказаться недостаточно эффективными, поскольку подразумевают поиск лишь одной мишени. С недавнего времени при создании новых препаратов стали применять принципы химической генетики с использованием библиотек химических соединений и хорошо изученных моделей на животных.

СОЗДАНИЕ ПУЛА ВЕЩЕСТВ

Далеко не каждое перспективное соединение становится успешным лекарственным препаратом. Например, гелданамицин обладал слишком высокой гепатотоксичностью. Производное следующего поколения, 17-алламинугелданамицин, потребовало разработки новой лекарственной формы с фосфолипидной оболочкой, крайне непопулярной среди пациентов и врачей. После идентификации молекул-мишеней возникает вопрос о том, как найти химические соединения, способные с ними взаимодействовать.



РИСУНОК 28-7. Стадии разработки препаратов натурального происхождения

Натуральные продукты

Натуральные продукты считают неисчерпаемым источником лекарственных препаратов благодаря поразительному разнообразию растительной и морской жизни. Молекула нередко одновременно содержит липофильные, гидрофильные, кислотные и основные радикалы, каждый из которых может повлиять на ее фармакологические свойства. Кроме того, из всего многообразия веществ, продуцируемых растениями, морскими организмами и микробами, изучена лишь малая доля. Наконец, в области традиционной медицины можно сделать интереснейшие открытия. Так, наблюдение, что азиатские верблюды не едят определенный вид тростника, привело к открытию анестетика лидокаина. Из тростника был выделен грамин, приводящий к онемению полости рта при употреблении растения в пищу. В результате модификации молекул грамина был получен лидокаин.

По некоторым данным натуральные продукты и их производные составляют до четверти известных лекарств (13). Однако при их применении следует учесть ряд факторов. Сбор сырья может быть затруднен по нескольким причинам, а растение или организм могут быть труднодоступны. Например, это касается растений, которые можно собирать лишь весной в течение двух недель цветения. Кроме того, необходимо уважать интересы стран, поставляющих сырье. Наконец, выделить действующий компонент из растительного экстракта и определить его химическое строение крайне сложно (рис. 28-7), даже если активный компонент в экстракте всего один.

Библиотеки химических соединений

Помимо натуральных продуктов при создании новых препаратов используют библиотеки химических соединений. Это могут быть как небольшие библиотеки, созданные специально для решения конкретной задачи, так и огромные и рандомизированные библиотеки. Несмотря на проблемы с обратной сверткой активных библиотек, они имеют ряд преимуществ

над смесями экстрактов природного происхождения. Обычно они содержат химические вещества в одинаковой концентрации. Их химическое строение и способ получения известны заранее. А взаимосвязь строения и активности вещества может быть выведена логически путем сравнения активных и неактивных компонентов библиотеки.

Первые библиотеки состояли преимущественно из белков, зачастую без учета их потенциальной эффективности в качестве лекарственных препаратов. Общепринятое правило пяти, выведенное Липински (Lipinski) — характеристики молекул, обуславливающие их низкую абсорбцию при приеме внутрь (табл. 28-1) (3). Поскольку крупные молекулы белков позволяют с легкостью создать разнообразие, их часто включали в старые библиотеки. При этом они обладали всем нежелательными характеристиками по Липински. Поэтому даже если они были активны в отношении мишени, вероятность создания препарата на их основе была невелика. Кроме того, в библиотеках, содержащих от нескольких сотен до тысяч неактивных соединений на одно или два активных, действие последних может быть незаметно на общем фоне. Правило Липински учитывают при разработке дизайна современных библиотек и вносят в них большее число функциональных химических групп и/или натуральных продуктов. Многие современные библиотеки содержат меньшее число соединений. Поэтому они подходят для большего спектра биологических исследований по изучению растворимых акцепторов, мембранных рецепторов, микроорганизмов, стволовых клеток и т. д.

ТАБЛИЦА 28-1. Правило пяти Липински

- Соединения, обладающие двумя и более из нижеперечисленных признаков, с большой вероятностью плохо всасываются при приеме внутрь
- Более пяти донаторов водорода
 - Молекулярный вес > 500
 - с $\log P$ (мера распределения вещества между октанолом и водой) > 5
 - Суммарное количество атомов азота и кислорода (примерная оценка числа акцепторов водорода) > 10