

РОЗДІЛ "ПРОБЛЕМИ ТОКСИКОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КЛІНІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ"

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ЗВ'ЯЗОК МІЖ БІОТРАНСФОРМАЦІЄЮ ТА ТОКСИЧНІСТЮ

Коваленко В.М.

Державна установа "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", Київ

В сучасній клінічній практиці широко розповсюдженим є комбіноване застосування ліків, пов'язане з наявністю у пацієнта декількох захворювань або недостатньою ефективністю монотерапії. За комбінованої терапії виникає ризик небезпечних ефектів взаємодії лікарських засобів, що є серйозною клінічною проблемою, яка досі залишається невирішеною.

Основні механізми токсичності внаслідок взаємодії ліків пов'язані зі зміною їх фармакокінетики та біотрансформації за участі цитохромів Р-450. В організмі людини існує біля 50 різних видів цитохрому Р-450, і лише шість з них (СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4) мають відношення до метаболізму ліків. На активність цитохромів Р-450 впливають безліч ендogenous та екзогенних факторів — стиль життя, вік, стать, генетичний поліморфізм, харчування, захворювання тощо, які відповідають за формування індивідуальних особливостей роботи ферментів Р-450 та визначають ефекти лікарської взаємодії.

Інгібування метаболізму лікарських засобів є найбільш частою причиною клінічно значимої медикаментозної взаємодії, що призводить до небажаного зростання концентрації препарату в крові та унеможливує його адекватний метаболізм і, як наслідок, надлишкове накопичення в організмі. Важливою властивістю деяких різних за структурою діючих речовин лікарських засобів є їх здатність за умов повторного введення індукувати цитохром Р-450 шляхом збільшення швидкості його синтезу та/або зниження фармакологічної активності індуктора та спільно введених з ним ліків. Якщо в даному випадку ліки метаболізують до реактивних метаболітів, така індукція здатна посилити опосередковану метаболітами тканинну токсичність.

Ізоферменти цитохрому Р-450 знаходяться переважно в печінці, але також виявлені в тонкому кишківнику, легенях, нирках, мозку, гонадах та тканинах деяких інших органів. За останні роки досягнуто значний прогрес у розкритті механізмів індукції більшості ізоформ цитохрому Р-450 в печінці. Проте даних щодо процесів індукції ксенобіотиками генів цитохромів у позапечінко-

вих клітинах вкрай мало. Хоча величина метаболічних можливостей та значимість позапечінкового метаболізму речовин в загальному кліренсі організму нижча у порівнянні з біотрансформацією, що відбувається в печінці, експресія ферментів в багатьох позапечінкових тканинах робить значний внесок в загальну біотрансформацію ліків, проліків та проканцерогенну активність, а також визначає системний вплив.

Нами виявлено, що за умов сумісного внутрішньошлункового введення шурам-самціям засобів фармакотерапії туберкульозу (етамбутолу, ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду) протягом 60 днів в дозах, що відповідають терапевтичним для людини, порушується співвідношення в печінці ізоформ СYP2E1, СYP2C та СYP3A, залучених до метаболізму ряду ендogenous субстратів та біотрансформації більшості лікарських засобів. За вказаних умов експерименту профіль експресії СYP2E1, СYP 2C та СYP 3A у сім'яниках шурів відрізняється від такого у печінці, що свідчить про тканинну специфічність дії зазначених ізоформ цитохрому Р-450. Позапечінковий метаболізм здатен визначати локальні ефекти лікарських засобів і впливати на їх фармакологічну та токсикологічну дію в різних тканинах. До того ж, на відміну від нарізного, сумісне введення протитуберкульозних засобів призвело до суттєвих морфологічних, морфометричних та функціональних порушень з боку репродуктивних органів самців шурів. Отже, з огляду на потенційний ризик неочікуваної взаємодії ліків та токсичних проявів фармакотерапії поряд з печінкою важливо також враховувати взаємозв'язок між позапечінковим метаболізмом та токсичністю стосовно інших органів-мішеней.

ПІДХОДИ ДО МОНІТОРИНГУ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ВІДПОВІДНІСТЬ ПРИНЦИПАМ GLP ГРУПОЮ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ.

Таніна С.С.*, Бондаренко Л.Б., Полешко Ф.Ф.,
Тишкін С.М.

*ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН
України", Київ, Україна*

В нашій установі починаючи з 1994 року розпочата робота по створенню структури, яка б відповідала принципам GLP. З цією метою декілька підрозділів, що приймають участь у дослідженнях токсичності та фармакології безпеки пройшли передінспекційні аудити та, починаючи з 2004 року двічі були атестовані європейськими інспекторами на відповідність принципам GLP. Невід'ємною складовою GLP є моніторинг досліджень та дослідницької організації тобто здійснення незалежного контролю