

## ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ (обзор публикаций в "Токсикологическом вестнике")

И.М.Трахтенберг, академик НАМН Украины

Л.М.Краснокутская, к.мед.н.

Институт медицины труда НАМН Украины, г. Киев

**РЕЗЮМЕ.** У статті наводиться огляд публікацій провідних російських фахівців у журналі "Токсикологический вестник" № 5, 2010 рік, що стосуються проблем лікарської токсикології, які розглядалися на науковій конференції Секції лікарської токсикології Всеросійської громадської організації токсикологів 23 березня 2010 року у Москві.

Ключові слова: проблеми лікарської токсикології.

**РЕЗЮМЕ.** В статье дан обзор публикаций ведущих российских специалистов, опубликованных в журнале "Токсикологический вестник" № 5, 2010 г., касающиеся проблем лекарственной токсикологии, которые были доложены на научной конференции Секции лекарственной токсикологии Всероссийской общественной организации токсикологов 23 марта 2010 года в Москве.

Ключевые слова: проблемы лекарственной токсикологии.

**SUMMARY.** RReview of the leading Russian specialists' publications in a magazine the "Toxicological Review" N 5, 2010 year present in this article. The problems of medicinal toxicology, which were considered at scientific conference of Section of medicinal toxicology of All-russian public organization of toxicologists of March, 23, 2010 in Moscow are elucidated.

Key words: problems of medical toxicology.

В настоящее время исследователи, разрабатывающие приоритетные вопросы, изыскания новых лекарственных средств в многообразии их химической структуры и биологического действия, особо акцентируют свое внимание на оценке их безопасности. Это в равной мере относится и к деятельности экспериментаторов-токсикологов и специалистов, которые проводят клинические испытания разрабатываемых лекарственных препаратов. Примечательно, что разные аспекты этих исследований были предметом обстоятельного обсуждения на научных форумах, посвященных проблемам фармакологии и токсикологии как в Украине, так и в России. Сейчас в преддверии очередного IV Украинского съезда фармакологов вопросы применения, методов и показателей доклинических исследований лекарственных средств вновь займут надлежащее место. Тем более важно осветить на страницах нашего журнала содержание публикаций российских коллег по данной проблеме, чтобы подробно ознакомиться с их опытом, сопоставить последний с результатами исследований, основанных на принципах и методах, практикуемых украинскими токсикологами.

Следует согласиться с членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, профессором Б.А.Курляндским, который в

своем обращении к читателям "Токсикологического вестника" отметил, что публикация в журнале докладов научной конференции Секции лекарственной токсикологии Всероссийского научного общества токсикологов "будет способствовать дальнейшему развитию токсикологической науки". Эта конференция состоялась в Москве в марте минувшего года и на ней были представлены доклады ведущих специалистов в области лекарственной токсикологии, охватившие широкий круг наиболее актуальных проблем. Б.А.Курляндский справедливо подчеркивает, что наша современная методология доклинической оценки безопасности лекарственных препаратов отвечает международным стандартам и требованиям токсикологической науки. Вместе с тем, в развитии лекарственной токсикологии в России — отметим, что это относится и к Украине, — есть еще "не мало сложностей, связанных с необходимостью усиления и совершенствования материальной базы, подготовкой квалифицированных кадров -токсикологов. Не малую роль в этом играет и определенное отставание отечественной фармакологической науки от передовых зарубежных стран".

Ниже приводится краткое содержание основных докладов и материалов, обсуждавшихся на упомянутой конференции и опубликован-

ные в пятом номере "Токсикологического вестника". Это периодическое издание, на страницах которого печатаются и работы украинских токсикологов, к сожалению, не стало еще широким достоянием наших читателей (кстати, не по их вине). Поэтому настоящий обзор оправдан и несомненно представит для специалистов, разрабатывающих данную проблему, интерес как в плане содержательном, так и методическом. Сохраним последовательность изложения такую же, как в журнале.

Итак, первая публикация Гусковой Т.А. "Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований" посвящена разработке методологии определения максимальной рекомендованной начальной дозы (МРНД) для проведения I-фазы клинических испытаний новых потенциальных лекарственных препаратов. Такой подход к оценке безопасности нового лекарственного препарата будет способствовать стандартному выбору МРНД, защите волонтеров от нежелательных явлений и будет соответствовать совершенным гармонизированным требованиям, принятым FDA и ICH. В связи с этим автор считает, что обязательным условием применения впервые новых лекарственных препаратов у человека является предшествующее проведение токсико-

кологических исследований на животных. Чем тщательнее будет изучена токсичность на животных, тем меньше нежелательных реакций может возникнуть при клинических испытаниях. На показатели токсичности могут оказывать существенное влияние различные факторы, такие как состояние и содержание животных, их пол, возраст, стабильность изученного вещества и пр. Проведение токсикологических исследований должно быть регламентировано определенными правилами. В РФ в соответствии с Законом о лекарственных средствах разработан ряд методических указаний, ценность которых заключается в том, что они определяют минимальный объем токсикологических исследований, необходимых для решения вопроса о важности проведения клинических испытаний инновационного препарата. По набору методов исследований они мало отличаются от международных рекомендаций.

В статье подробно описана методика определения максимально рекомендованной начальной дозы (МРНД), дозы без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ) пересчет в эквивалентные дозы человека (ЭДЧ), приводятся коэффициенты пересчета (КП) доз в мг/кг животного на человека, дается оценка коэффициенту безопасности (КБ). Резюмируя описанный метод, автор считает, что стратегия определения максимально рекомендованной начальной дозы (МРНД) для проведения I-фазы клинических испытаний новых потенциальных лекарственных средств с участием взрослых здоровых добровольцев сводится к следующему. Величины ДБНОЭ, определяемые в качестве проведенных токсикологических исследованиях на различных видах животных, пересчитывают в величины ЭДЧ, используя коэффициенты пересчета. Используя разумные научные подходы, применяют коэффициент безопасности (КБ) к величинам найденным ЭДЧ, для самых подходящих видов животных, чтобы получить МРНД. Этот процесс рассчитан на нахождение верхнего предела рекомендованной начальной дозы и ни в коей мере не препятствует использованию препарата в более низких начальных дозах. Такой подход к оцен-

ке безопасности нового лекарственного препарата для волонтеров будет способствовать стандартному выбору МРНД, что защитит волонтеров от нежелательных явлений нового потенциального лекарственного препарата и будет соответствовать современным гармонизированным требованиям, принятым FDA и ICH.

Данный методологический подход не относится к эндогенным гормонам и белкам, которые используются в физиологических концентрациях, к бактериальным и вирусным вакцинам, вакцинам ДНК, а также к клеточной генной терапии. Кроме того, данные рекомендации не рассматривают начальные дозы препаратов, I-фаза клинических исследований которых проводится на пациентах, хотя многие принципы и некоторые подходы, рекомендуемые здесь, могут быть использованы при планировании таких испытаний.

К вопросам методологии исследований относится и статья О.Л.Верстаковой "Проблемы проведения доклинической экспертизы безопасности лекарственных средств". В ней содержится анализ предмета, цели, задачи и опыт проведения доклинической экспертизы безопасности — токсикологической экспертизы в системе государственной регистрации лекарственных средств за период 1995-2009гг. Актуальными проблемами здесь являются использование, совершенствование и разработка классификации лекарственных средств; внедрение в практику экспертизы и доклинических токсикологических исследований новых гармонизированных методологических нормативов и правовых требований; постоянное повышение квалификации экспертов и исследователей; анализ номенклатуры лекарственных средств с позиции пользы/риска; внедрение системного научного подхода и стандартизация процесса экспертизы. Токсикологическая экспертиза (ТЭ) в системе государственной регистрации ЛС использует методологические подходы клинической токсикологии, профилактической токсикологии и клинической фармакологии. В статье подробно образом дается определение и понятие что такое предмет ТЭ в системе государственной регистрации ЛС, ее материалы, методы, цели

доклинической экспертизы, стандартные операционные процедуры, доклиническая ТЭ.

Для применения в процессе доклинической ТЭ автором предлагается классификация ЛС, которая учитывает как экспериментальные, так и не экспериментальные данные, имеющие отношение к последующему безопасному медицинскому применению конкретного ЛС. Автор указывает, что в результате доклинической ТЭ материалов по воспроизведенным ЛС выявлены следующие недостатки: в экспериментах нередко используются дозы терапевтического диапазона, не оказывающие токсического действия; не в полном объеме проводятся биохимические, гематологические и патоморфологические исследования; отсутствует оценка местнораздражающего действия. При обсуждении результатов, как правило, не используются литературные сведения о токсичности ЛС ( $LD_{50}$ , органы-мишени), что является обязательным условием в случаях, когда по объективным причинам недопустимости, в эксперименте не исследуется препарат сравнения. В отчетах нередко не указываются подробные условия самого эксперимента как: характеристики животных, способ дозирования, протоколы экспериментов с первичными данными, количественный и качественный состав лекарственной формы и др. Все эти недостатки зачастую не позволяют сделать вывод о корректности проведенных исследований. В связи с вышесказанным необходимо совершенствовать методологические подходы в системе государственной регистрации ЛС на всех этапах исследований.

Статья Сюбаева Р.Д. "Современные подходы к доклинической оценке безопасности комбинированного действия лекарственных средств" связана с разработкой комплексного методологического подхода к оценке безопасности комбинированного действия. В статье обсуждается роль прогнозирования в оптимизации программы экспериментального исследования комбинации ЛС. Автором предпринята попытка предложить важные критерии для экспериментальной оценки потенциального риска токсикологического взаимодействия ЛС. В работе использован эксперименталь-

но-аналитический метод для разработки методологических подходов на основании результатов собственных исследований, данных литературы отечественных и зарубежных документов.

Проведя анализ литературы и данных опубликованных методических документов, автор предлагает выделить два взаимосвязанных в этом вопросе направления: а) прогнозирование токсикологического взаимодействия комбинации ЛС и б) экспериментальное исследование комбинации ЛС.

В первом случае прогнозирование основано на анализе имеющихся сведений о безопасности аналогичных комбинаций и всей доступной информации о свойствах одновременно применяемых ЛС, имеющих прямое или косвенное отношения к возможному токсикологическому взаимодействию. Результатом прогнозирования является предварительная оценка риска токсикологического взаимодействия и определения ожидаемого профиля токсичности комбинации. При этом оцениваются факторы риска и выявление у компонентов комбинации сходных свойств, параметры, эффекты, общие субстраты и мишени воздействия.

Во втором случае — экспериментального исследования комбинации ЛС — предполагается получение наиболее доказательной доклинической информации о профиле токсичности как фиксированных, так и нефиксированных комбинаций ЛС. Программа экспериментального токсикологического исследования предусматривает изучение общетоксического действия, субхронической токсичности, специфической токсичности, оценки риска токсикологического взаимодействия по результатам токсикологического изучения комбинации ЛС.

Таким образом, предлагаемый комплексный методологический подход позволяет получить достаточно полную доклиническую оценку безопасности комбинированного применения ЛС с использованием новых методологических приемов, критериев, прогнозирования, принципов формирования адекватного дизайна токсикологических исследований и интерпретации доклинической оценки безопасности ЛС в целом.

В обстоятельной работе Березовской И.В. "Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях" делается акцент на то, что несмотря на многочисленные разработки альтернативных методов исследования, лабораторные животные были, есть и остаются основной классической моделью в токсикологических исследованиях. В связи с этим совершенствование прогноза побочного действия изучаемых фармакологических веществ должно базироваться в первую очередь на знании межвидовых различий лабораторных животных и человека. Это связывание препаратов с белками плазмы крови у человека более активно, чем у животных, а скорость биотрансформации более высокая у мелких животных, чем у человека, имеются различия в метаболизме, всасывании, распределении, выведении. Мелкие и крупные животные проживают приблизительно одинаковую по протяженности "физиологическую жизнь", тогда как человек не вписывается в эти закономерности. С нашей точки зрения статья очень интересная и представляет большое практическое значение для экспериментаторов, так как в ней в таблицах представлены следующие сведения: видовое различие активности ферментов, определяющих чувствительность к тесткулярным токсинам; видовые различия лабораторных животных и человека; симптомы интоксикации при изучении острой токсичности, классификация степени токсичности химических веществ в зависимости от пути поступления в организм, классификация степени опасности токсического действия лекарственных средств, факторы опасности побочного действия лекарственных препаратов и др.

Неразрешенной до настоящего времени остается проблема проведения доклинических исследований на интактных животных, так как моделирование патологии в эксперименте, адекватное патологии человека, как правило, невозможно за редким исключением.

Особого внимания заслуживает работа "Принципы изучения иммунотоксического действия фармакологических препаратов" (авторы Иванова А.С., Мастернак Т.Б. и Мартынов А.И.), в которой обсуж-

даются сложившиеся к настоящему времени подходы к экспериментальному изучению потенциального риска для иммунной системы человека при применении фармакологических препаратов. Предлагаются варианты интерпретации результатов экспериментальных исследований. Дается определение иммунотоксичности как науке, занимающейся идентификацией и анализом влияния средовых агентов химических, пищевых и лекарственных факторов, которые вызывают изменение иммунитета.

Авторы указывают, что ранее под иммунотоксическим действием традиционно считали модифицирующее влияние ксенобиотиков и лекарственных средств на иммунитет, включая иммуносупрессию и гиперстимуляцию иммунитета, способное привести к снижению резистентности организма к инфекции, повышению риска онкологических заболеваний, развитию аутоиммунной патологии и аллергии организма. Предложенный ими комплексный подход к оценке иммунотоксического действия фармакологических средств заключается в исследовании ряда интегральных иммунологических функций, позволяющих с учетом результатов гематологических и морфологических исследований лимфоидных органов оценить возможный риск при применении нового фармакологического средства. Не маловажное значение имеют и условия проведения иммунологических исследований фармакологических средств, а именно выбор методов, доз и схем введения исследуемого препарата. Все эти условия изложены в действующих в настоящее время в РФ "Методических указаниях по оценке иммунологического действия фармакологических веществ" М. 2005.

С самого начала развития токсикологии как науки стоял вопрос, в какой степени результаты, полученные на лабораторных животных, можно экстраполировать на организм человека. В большинстве случаев вопрос об адекватности той или иной биомодели процессов, протекающих в организме человека, остается открытым и сегодня. Поэтому материалы статьи Мурашева А.Н. "Оценка адекватности модели артериальной гипертензии на крысах для изучения гипотензивных лекар-

ственных средств" представляет несомненный интерес. Эти исследования были проведены с применением катетерной и радиотелеметрической технологии на бодрствующих животных. Фармакологическая корреляция АД у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHP-SP была выполнена с помощью гипотензивного препарата центрального действия моксонидима, который вводился ежедневно животным в течение 20 дней зондом в желудок в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг в сутки.

На основании полученных результатов автор приходит к заключению, что повышенный симпатический тонус сердца и сосудов, пониженная чувствительность барорефлекса, участие Y-хромосомы и митохондриальной ДНК в наследуемости высокого уровня АД, возможность фармакологической коррекции АД с помощью моксонидина

(гипотензивного препарата центрального действия) указывают на то, что спонтанно-гипертензивные крысы, имеющие АД диастолическое около 150 мм рт.ст. и систолическое около 200 мм рт.ст., являются адекватной экспериментальной моделью для изучения лекарственных средств коррекции артериальной гипертонии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" на 2009-2013 годы (Государственный контракт №02.740.11.5143).

В разделе "Планируемые международные мероприятия на 2011 год" представлена такая информация:

47-ой конгресс Евротокс будет проходить в Париже с 28 по 31 августа 2011 года;

50-ая юбилейная сессия Токсикологического общества США будет

проходить в Вашингтоне с 6 по 10 марта 2011 г.;

На этих форумах также будут рассматриваться вопросы лекарственной токсикологии.

В том же номере "Токсикологического вестника" представлена публикация А.А.Виноградовой об общих аспектах химической безопасности, в которой излагаются материалы последнего заседания Комитета по рассмотрению химических веществ Роттердамской конвенции (CRC). В ней, в частности, подчеркивается значимость обмена информацией о потенциальной опасности химических веществ в целях "защиты здоровья населения и охраны окружающей среды". Указанное положение в полной мере относится и к освещению проблем токсикологии, одним из важнейших разделов которой является токсикология новых лекарственных средств.

Надійшла до редакції 23.02.2011