

Системно-фармакологическое моделирование как эффективный инструмент для решения задач, возникающих в процессе разработки новых лекарственных препаратов

О. В. Демин

Институт системной биологии СПб (Московское отделение),
Москва

Цель. Продemonстрировать, какой вклад вносит применение системно-фармакологического моделирования для решения задач, возникающих на различных этапах разработки лекарственных препаратов.

Методы. Системно-фармакологическое моделирование (СФМ) представляет собой количественный подход для динамического описания регуляторных механизмов, лежащих в основе возникновения и развития заболеваний, и механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для лечения этих заболеваний [1]. Математические модели, построенные в рамках этого подхода, сочетают болезнь-специфичное описание внутриклеточных путей [2] и путей клеточной динамики с количественным описанием фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. СФМ позволяет связать специфику внутриклеточного действия препарата (ингибирование определенных ферментов/путей и т.д.) с клинически измеряемыми характеристиками (биомаркеры, end-points) рассматриваемого заболевания [3].

Результаты. Применение СФМ в процессе разработки лекарственных препаратов было проиллюстрировано на двух примерах: (а) поиск оптимальной мишени для создания лекарства от целиакии и (б) выявление механизма действия противоастматического препарата Zileuton и объяснение на основе этого механизма результатов клинических испытаний этого препарата.

Выводы. СФМ может вносить существенный вклад в увеличение эффективности разработки новых лекарственных препаратов. В частности, СФМ может быть использовано для (i) предсказания/объяснения механизмов, лежащих в основе ответа на рассматриваемую терапию, (ii) планирования и оптимизации экспериментальной программы и/или дизайна клинических испытаний, (iii) идентификации и приоритизации новых мишеней и биомаркеров, (iv) объяснения полученных экспериментальных данных и результатов доклинических/клинических испытаний, (v) предсказания/объяснения наблюдаемых (или потенциально возможных) побочных эффектов, (vi) поиска и обоснования возможной комбинаторной терапии (vii) оптимизации фармакокинетики нового лекарственного препарата, (viii) выбора оптимальных дозировок и режимов приема и т.д.

Список литературы: [1] Agoram B. M., Demin O. (2011), *Drug Discov Today*, Dec, 16(23–24): 1031–1036. [2] Demin O., Goryainov I. (2008), *Kinetic Modelling in Systems Biology*, Taylor & Francis. [3] Benson N., Cucurull-Sanchez L., Demin O., Smirnov S., van der Graaf P. (2012), *Adv Exp Med Biol*, 736:607–615.

Значение персонализации фармакотерапии на примере двух известных лекарственных средств

О. Н. Денисенко¹, Н. Д. Выдрин¹, С. П. Захарченко¹,
А. Ю. Третьяков¹, Д. А. Сычев², О. В. Ромащенко¹,
Р. Е. Казаков³, Е. В. Гаврисюк², В. Н. Шиленок¹,
О. Н. Постников¹, И. В. Кукеc³

¹Институт постдипломного медицинского образования
Белгородского государственного университета, Белгород;

²Центр клинической фармакологии НЦ ЭСМП
Минздравсоцразвития РФ, Москва;

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва

Цель. Изучить рациональность комбинации и безопасность двух непрямых антикоагулянтов (НАК) — фениндиона (фенилина) и варфарина — с традиционными препаратами, используемыми в терапии больных с фибрилляцией предсердий — амиодароном, нестероидными противовоспалительными средствами (и аспирином), блокаторами рецепторов ангиотензина II, на основе СYP2C9-тестирования.

Методы. Проведена 6 месячная оценка эффективности фениндиона (Фенилин, «Фармацевтическая компания «Здоровье», Харьков, 30–90 мг/сут, 42 человека — 21 мужчина и 21 женщина) и варфарина (Никомед, 2,5–5 мг/сут) у пациентов с персистирующей и постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Генотипирование по СYP2C9 проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, предварительно выделив ДНК из лейкоцитов крови. Определение международного нормализованного отношения (МНО) выполнено с помощью тромбопластина фирмы «Технологический стандарт» (Россия, международный индекс чувствительности 1,3). Статистическая обработка проведена по программе STATISTICA 6.0 («StatSoft, Inc.», США) и «Primer of Biostatistics» 4.03.

Результаты. Биотрансформация фенилина не ассоциирована с СYP2C9, об этом свидетельствовало отсутствие разницы характеристик скорости достижения целевого МНО ($p = 0,772$), медианы всех значений ($p = 0,845$), минимального ($p = 0,874$) и максимального МНО ($p = 0,859$) после начала терапии, разницы между минимальным и максимальным числом МНО ($p = 0,911$), количества всех значений МНО более 3,0 ($p = 0,742$) и менее 2,0 ($p = 0,688$) у пациентов с диким типом СYP2C9 (*1/*1*) и медленных аллелей (СYP2C9 *1/*2*, СYP2C9 *1/*3*, СYP2C9 *2/*3*). Наоборот, метаболизм варфарина осуществляется посредством СYP2C9. Субстратами (ингибиторами или индукторами) последнего являются также средства частого сочетания с НАК в лечении больных ФП — амиодарон, НПВС (аспирин), лозартан и т.д. Это повышает риск геморрагических осложнений и нежелательных лекарственных эффектов их комбинации с варфарином, препаратом не заслужено, по нашему мнению, доминирующим в последние 10–15 лет среди остальных представителей группы НАК (являющимися при этом и менее финансово затратными для больного).

Выводы. В клинической практике терапии ФП (при невозможности осуществлять СYP2C9-тестирование), когда требуется совместное использование НАК и иных субстратов данной изоформы (амиодарона, НПВС и аспирина, БРА II) наиболее рациональным является назначение фенилина (фениндиона).

Влияние ладастена на лактирующих крыс матерей и физическое развитие потомства неполовозрелых крысят

Т. Д. Денисова, Л. И. Бугаева, А. А. Спасов

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Цель. Изучить влияние ладастена на состояние лактирующих крыс матерей и физическое развитие ее потомства.

Методы. Исследования выполнены на 36 лактирующих крысах самках с фиксированными пометами крысят. Содержание животных было стандартным. В период эксперимента лактирующих крыс разделили на 3 равные группы: контроль — интактный, 1 и 2 — опытные, которым с 3 по 20 дни лактации внутриматочно вводили ладастен в дозах 30 (терапевтическая) и 150 мг/кг (превышающая терапевтическую в 5 раз), соответственно. Отмечали состояние и прирост массы тела у лактирующей крысы и у потомства. Физическое развитие потомства изучали согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005). Данные подвергали статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты. Установлено, что относительно контроля, лактирующие самки опытных групп были более опрятными, с лоснящимся белым и плотным шерстным покровом, и проявляли выраженную заботу о потомстве. Прирост массы тела самок матерей практически не отличался от контроля, тогда как у потомства крысят в опытных группах — опережал контрольные величины. В физическом развитии, у опытных крысят прослеживалось опережение сроков прорезывания резцов, появления и обрастания шерстным покровом, поднятия головы, ползания, а также формирования рефлекса «отрицательный геотаксис», и увеличения мышечной силы. В тесте «открытое поле», у крысят опытных групп, относительно контроля отмечено сокращение времени выхода из центра площадки и увеличение числа горизонтальных передвижений.