ФАРМАКОКИНЕТИКА

МЕЖВИДОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В. П. Жердев, Р. В. Шевченко, Г. Б. Колыванов, А. А. Литвин

В обзоре представлены различные подходы экстраполяции фармакокинетических данных с животных на человека в процессах всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных средств.

Ключевые слова: межвидовые различия; всасывание; распределение; метаболизм; экскреция.

Выявление общих закономерностей и различий в фармакокинетике фармакологически активных веществ у экспериментальных животных различной видовой принадлежности позволяет наиболее точно экстраполировать полученные данные на человека [1]. Результаты доклинических исследований фармакокинетики новых фармакологических веществ на животных используют для экстраполяции значений фармакокинетических параметров у человека при выборе дозы препаратов для I и II фазы клинических исследований, а также для оценки безопасности для человека внедряемых новых лекарственных веществ [3].

Одной из фундаментальных проблем, с которыми сталкиваются фармакологи при разработке лекарственных препаратов, является экстраполяция фармакокинетических данных от животных на человека. Хотя и считается общепринятым, что данные, полученные на животных, могут быть сравнительно точно экстраполированы на человека с использованием соответствующих фармакокинетических принципов, тем не менее экстраполяция не всегда очевидна. Трудность в экстраполяции заключается во многих естественных различиях между животными и человеком, а также в сложности целостного организма с большим количеством взаимозависимых факторов [17].

Основные причины наблюдаемых межвидовых фармакокинетических различий возникают из-за особенностей осуществления процессов абсорбции, распределения, метаболизма и выведения.

Филогенетические расхождения между видами животных связаны, главным образом, с особенностями пищевого поведения и, как следствие, с особенностями функционирования пищеварительной системы (жвачные, нежвачные животные; плотоядные, травоядные, всеядные животные). Поэтому данные различия наиболее распространены и более всего заметны. Например, такие факторы как pH-зависимая растворимость и эффект “первого прохождения” через печень, влияющие на всасывание лекарственного вещества (ЛВ), могут отличаться от вида к виду. С другой стороны, процесс всасывания ЛВ через стенку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у разных видов животных должен быть сходным, так как строение биологической мембраны эпителиальных клеток едино у млекопитающих, а абсорбция есть взаимодействие между лекарством и биомембраной [17].

Спрогнозировать почечную экскрецию лекарственных веществ (ЛВ) из организма человека можно относительно успешно, используя соотношение скорости клубочковой фильтрации у человека и животных. Кроме того, если элиминация лекарственного соединения осуществляется, в большей степени, печенью и скорость элиминации ограничена печеночным кровотоком, то можно предсказать клиренс препарата в организме человека с помощью оценки печеночного кровотока.

Тем не менее такие биохимические процессы как связывание с белками и лекарственный метаболизм менее предсказуемы, они существенно различаются от вида к виду. Межвидовые различия также могут наблюдаться в эффектах лекарственных средств (ЛС), но они, как правило, более ограничены, кроме случаев, когда фармакологический эффект напрямую связан с особенностями конкретной физиологической функции, как это имеет место, например, в репродуктивной системе млекопитающих, птиц, рыб; так и с особенностями репродуктивного цикла у млекопитающих (годовой либо сезонный) [32].

Основным же фактором, обусловливающим межвидовые различия в фармакокинетике, а как следствие, и в фармакодинамике, являются особенности метаболизма лекарственных препаратов: образование активных метаболитов, интенсивность биотрансформации, направленность метаболического пути [17].

Кроме того, у некоторых видов животных могут быть значительные внутривидовые различия в фармакокинетических и фармакодинамических профилях для тех или иных ЛВ вследствие генетических вариаций (полиморфизмов), которые могут быть причиной расхождений в фармакологическом ответе на ЛВ внутри определенного вида. Это следует учитывать при выборе лабо-

[1] ФГБНУ “Научно-исследовательский институт фармакологии им. В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8; тел. (495) 601-21-57; факс (495) 151-12-61; e-mail: rmn.shev@gmail.com

раторных животных и их количества [32]. Игнорирование индивидуальных особенностей метаболизма человека, а также неправильная экстраполяция фармакокинетических данных могут быть причинами неэффективности фармакотерапии, возникновения нежелательных лекарственных реакций, а также — летального исхода.

Особенности всасывания ЛВ у животных и человека

Существует множество факторов, влияющих на процесс всасывания ЛВ, которые можно разделить на физико-химические и физиологические. Первые зависят только от свойств самого ЛВ и вспомогательных веществ, к ним относятся следующие характеристики: константа диссоциации или ионизации (K_a, обычно выражаемая через pK_a), размер молекулы, растворимость и липофильность. Вторая группа факторов включает в себя такие параметры, как время прохождения через желудок и тонкий кишечник, значение pH в различных отделах ЖКТ, проницаемость мембран, интенсивность кровотока слизистой оболочки, эффект “первого прохождения” через печень. Отсюда следует, что физиологические факторы являются предметом видовых различий, физико-химические свойства ЛВ не зависят от вида животного.

Важным параметром в фармакокинетике лекарственных препаратов является биодоступность (F). Она определяется как часть дозы препарата после введения внутрь, достигшей системного кровотока. Поскольку кровоток от верхних отделов пищеварительного тракта проходит через стенку кишечника и печень, перед тем как достигнет системного кровообращения, на первом этапе всасывания препарат может подвергнуться метаболизму в печени и стенке кишечника. Кинетически F после перорального введения можно описать как:

$$F = f_{abs} \cdot (1 - f_g) \cdot (1 - f_h), \tag{1}$$

где f_{abs} — часть дозы, всосавшаяся из просвета ЖКТ, а f_g и f_h — части ЛВ, подвергшиеся метаболизму в стенке кишечника и печени, соответственно, во время первого прохождения при всасывании. f_{abs} ЛВ определяется, главным образом, его проницаемостью через биомембрану, которая у животных и человека подобна. Следовательно, предполагается, что f_{abs} ЛВ для животных и человека схожи. Однако f_g и f_h ЛВ могут значительно отличаться в зависимости от вида животного из-за природных различий в метаболизме, приводящих к различиям в F у разных видов.

Ряд исследований подтверждает, что на основе данных, полученных на животных, можно сравнительно точно прогнозировать всасывание и биодоступность ЛВ у человека при условии, что имеется информация о пресистемном метаболизме.

В частности показано, что наблюдаемые видовые различия F ряда препаратов вызваны, главным образом, различиями в величине пресистемного метаболизма. Исходя из данных, полученных на животных, предсказана $F_{\text{инданавира}}$ у человека на уровне 40 – 60 %. Дальнейшие клинические исследования показали $F_{\text{инданавира}}$, составившую приблизительно 60 % [17]. В то же время в обзоре [9] показано, что часть дозы, всосавшейся из просвета ЖКТ, для большого количества ЛВ в значительной степени сопоставима для животных и человека.

Особенности распределения ЛВ у животных и человека

Скорость распределения ЛВ в органы и ткани определяется потоком крови, проходящим через ткани, и легкостью, с которой молекулы ЛВ проходят через стенку капилляра и проникают в клетки. Подобно большинству физиологических параметров, кровоток и время кровообращения можно экстраполировать у различных видов животных, используя аллометрическое уравнение [8, 13]:

$$Y = aw^b, \tag{2}$$

где Y — кровоток или время кругооборота крови, w — масса тела, a — аллометрический коэффициент и b — аллометрическая экспонента. Аллометрическая зависимость между временем кругооборота крови (c) и общей массой тела (кг) равна 21 $w^{0,21}$. Время кругооборота крови равно 15 с у крысы массой 250 г и 50 с у человека массой 70 кг. Это означает, что молекула ЛВ в 4 раза быстрее циркулирует в организме крысы. Аналогично, как печеночный, так и почечный кровоток (выраженный в мл/мин/кг массы тела) снижается по мере увеличения размера животного. У крысы печеночный кровоток равен приблизительно 70 мл/мин/кг, а у человека — 20 мл/мин/кг; у крыс почечный кровоток равен 55 мл/мин/кг и у человека — 15 мл/мин/кг. Очевидно, что в организме более мелких животных ЛВ доставляется быстрее и чаще в органы элиминации — печень и почки. Таким образом, ожидается, что более мелкие животные должны элиминировать ЛВ быстрее, чем человек, в частности ЛВ с высоким клиренсом, если полученные данные нормализовать к единице массы тела [17].

Обычно считается, что только несвязанное ЛВ может диффундировать через мембраны, которые ограничивают распределение ЛВ из сосудистой камеры в ткани. Поэтому связывание ЛВ с белками плазмы крови и тканей может повлиять на распределение ЛВ в организме. Хорошо известно, что в зависимости от вида животного степень связывания ЛВ с белками плазмы крови значительно отличается.

Наблюдаемые видовые различия в связывании с белками плазмы крови ЛВ могут отражать различия в сродстве (тропности) или количестве мест связывания на молекуле белка. Сывороточный альбумин — главный белок плазмы крови, помимо главной функции, состоящей в регуляции коллоидно-осмотического (онкотического) давления, связывает и транспортирует воду, катионы, жирные кислоты, билирубин, гормоны, а также многие ЛВ. Альбумин состоит из одной полипептидной цепи, содержащей около 590 аминокислот, а подробно его структура описана в работе S. Sugio et al. (1999) [30]. Несмотря на наличие структурной и функциональной аналогии альбумина у различных видов животных, имеются незначительные различия в аминокислотных последовательностях у человека и животных, приводящие к различиям в аффинности к местам связывания. Помимо межвидовых различий в аффинитете, у крыс и других животных наблюдаются существенные отличия в способности альбумина связываться с различными субстратами [19].

Дифлунизал — нестероидное противовоспалительное ЛВ экстенсивно связывается с белками плазмы крови и элиминируется у человека и крыс в основном в виде конъюгатов эфиров и эфирных глюкуронидов. Несмотря на то, что у человека и крыс фармакокинетика дифлунизала линейна, имеются различия в величинах фармакокинетических параметров. Плазменный клиренс дифлунизала у крыс остается относительно постоянным в диапазоне терапевтических концентраций 50 – 150 мкг/мл (150 – 450 мМ), в то время как у человека клиренс снижается вместе с концентрацией в пределах этого же диапазона доз [17].

В то же время в исследованиях связывания *in vitro* показано, что у крыс дифлунизал в терапевтическом диапазоне доз демонстрирует нелинейное связывание с белками плазмы крови, а у человека несвязанная доля дифлунизала в плазме крови остается неизменной в рамках этого же диапазона доз. Дальнейшие исследования с сывороточным альбумином показали, что количество мест связывания дифлунизала отличалось у человеческого и крысиного альбуминов, в то время как аффинитет к дифлунизалу альбумина у человека и крыс был сопоставим. Количество мест связывания в условиях *in vitro*, которое равнялось 3 у человеческого сывороточного альбумина и 1, для крысиного альбумина, изменилось, в то время как соответствующие константы ассоциации совпадали (приблизительно $4{,}5 \cdot 10^5$ $М^{-1}$). В соответствии с этими наблюдениями исследования с замещением маркеров связывания специфичных к альбумину (^{14}С-диазепам, ^{14}С-варфарин и ^{3}Н-дигитоксин) предполагают, что на человеческом сывороточном альбумине дифлунизал связывает 3 дискретных места связывания и только 1 — на крысином. Несмотря на то, что концентрация альбумина в плазме крови у человека и крысы примерно одинакова (500 – 600 мМ), эти результаты дают веские основания предполагать, что для насыщения связывания с белками плазмы крови дифлунизала у человека требуется более высокая концентрация ЛВ из-за большего количества мест связывания [17].

Объем распределения — мера степени распределения ЛВ, которая определяется связыванием ЛВ с тканью, а также с белками плазмы крови, является важной детерминантой периода полувыведения. Возможно ли объем распределения ЛВ у человека предсказать по данным, полученным на животных? Кинетически простейшее количественное выражение, связывающее объем распределения (V_d) с плазмой крови и связыванием с тканью, выглядит как:

$$V_d = V_p + \Sigma V_t\, f_p / f_t, \tag{3}$$

где V_p — объем плазмы крови, V_t — объем ткани и f_p, и f_t — доли не связанного с плазмой и тканью ЛВ, соответственно. Из этого выражения следует, что V_d увеличивается, когда f_p возрастает, и снижается, когда f_t увеличивается.

После преобразования уравнения (3) получаем:

$$V_f = V_d / f_p = V_p / f_p + \Sigma V_t / f_t\,, \tag{4}$$

где V_f — определяется, как объем распределения несвязанного ЛВ. Из этого уравнения следует, что изменение в f_t имеет большее влияние на V_f, чем f_p, поскольку ΣV_t намного больше V_p.

Несмотря на то, что определить связывание ЛВ с белками плазмы крови легко, исследование связывания с тканью затруднено методическими проблемами. Технические трудности, обусловленные определением связывания ЛВ с тканями, отражаются посредством очень ограниченного количества опубликованной информации на эту тему. Отмечены значительные видовые различия в связывании пропранолола с белками плазмы крови и V_d. Значения V_d изменялись более чем в 20 раз: у обезьян отмечены самые низкие значения, у кроликов — самые высокие. Однако после коррекции V_d с учетом f_p объем распределения несвязанного пропранолола V_f был практически одинаков для всех видов животных. В соответствии с этим показано, что значения V_f 10 основных ЛВ вполне сопоставимы у различных видов животных и человека. Было предположено, что у человека и животных разных видов V_f ЛВ должен совпадать. Знание величины V_f, полученной на экспериментальных животных, и f_p — по данным связывания с белками плазмы крови человека *in vitro* могут предсказать V_d ($V_f \times f_p$) у человека до того, как начнутся клинические исследования. К сожалению, этот подход распространяется не на все ЛВ. H. Boxenbaum сравнил фармакокинетические параметры 12 бензодиазепинов у собак и человека. 8 из 12 бензодиазепинов имели совершенно различные значения V_f, для лоразепама эти различия достигали 7 крат. Такие же большие видовые различия наблюдали и для бета-лактамных антибиотиков [8, 17].

Приведенные примеры показывают, что связывание с белками плазмы крови, ткани и V_d ЛВ у человека невозможно получить простой экстраполяцией данных полученных на животных.

Особенности метаболизма ЛВ у животных и человека

Изучение метаболизма ЛВ является ключевым в фармакокинетических исследованиях, так как, помимо прочего, позволяет обезопасить совместное применение различных ЛС, исключить лекарственное взаимодействие.

Накоплено огромное количество примеров подобия и различий между животными и человеком. Самым наглядным из которых является структура цитохрома Р450. По-видимому, цитохром Р450 выделился из единичного предкового гена примерно 1,36 млрд лет назад.

В проекте генома человека определено 57 человеческих генов, кодирующих различные ферменты цитохрома P450 [20]. Несмотря на то, что все представители этого суперсемейства обладают высококонсервативными фрагментами аминокислотных последовательностей, у различных видов животных существуют значительные различия в первичных последовательностях.

Например, человеческие CYP1A1, 1A2, 2C8, 2C9, 2D6 и 3A4 гомологичны крысиным CYP1A1, 1A2, 2C13, 2C11, 2D1 и 3A1 на 78, 70, 68, 77, 71 и 73 %, соответственно [16]. Однако принципиальные различия в субстратной специфичности могут возникнуть даже при незначительных изменениях аминокислотных последовательностей. Как известно, ген CYP1A1 человека имеет ряд мутаций. Наиболее важной мутацией CYP1A1 являются аллели CYP1A1 · 2B и CYP1A1 · 2C, образовавшиеся в результате замен в нуклеотидной последовательности и, как результат, в аминокислотной последовательности изоформы (Ile462 → Val) [11]. Эти мутации приводят к повышению индуцибельности изоформы CYP1A1, поэтому, чтобы достичь терапевтических значений, метаболизируемой ею ЛВ (теофиллин, имипрамин, клозапин, фенацетин) требуются более высокие дозы и/или более частый прием ЛВ. Также и в результате видовых различий аминокислотных последовательностей изоформ изменяется как скорость метаболизма ЛВ, так и образующиеся метаболит(ы).

Помимо видовых различий в аминокислотных последовательностях и субстратной специфичности, у различных видов животных и человека отличаются уровни как общей концентрации P450, так и уровни концентраций его изоформ [12, 26, 27, 28, 31].

Например, уровни CYP1A, CYP2C и CYP3A в печени крыс равны приблизительно 36, 74 и 930 пмоль/мг микросомального белка, соответственно, а у человека соответствующие значения равны 32, 39 и 244 пмоль/мг микросомального белка [22]. Антипириновая проба наиболее широко используется для *in vivo* оценки метаболических функций у животных и человека. Основные метаболические пути антипирина у человека — N-деметилирование, 4-гидроксилирование и 3-метилгидроксилирование, в результате которых образуются норантипирин, 4-гидроксиантипирин и 3-гидроксиметилпирин, соответственно. У человека в метаболизм антипирина вовлечены не менее 6 изоформ цитохрома P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 и CYP3A4 [14]. Сложность метаболизма антипирина и межвидовые различия в уровнях изоформ P450 объясняет неудачу Boxenbaum (1980) экстраполяции системного клиренса (V_{max}/K_M) антипирина с животных на человека при использовании аллометрического подхода [8, 17].

В работе Stevens, et al. (1993) оценивали активность печеночного метаболизма фазы I и II различных ЛВ с использованием микросом печени макак-резусов и человека. Из 8 P450-зависимых активностей незначительно различалась только активность N-нитрозодиметиламин-N-деметилазы. Активность кумарин-7-гидроксилазы была выше у человека, чем у обезьян. Напротив, активности эритромицин-N-деметилазы, бензфетамин-N-деметилазы, пентоксирезоруфин-O-деалкилазы, этоксикумарин-O-деэтилазы были значительно выше в микросомах обезьян по сравнению с микросомами человека [29]. Последующее изучение активности печеночного метаболизма у человека, собак, макак-резусов, макак-крабоедов показало, что активность толбутамид-4-гидроксилазы сопоставима среди всех изученных видов, кроме собак, тогда как активность мидазолам-1′-гидроксилазы у человека оказалась в 3 и более раз ниже, чем у собак и приматов [25]. Полученные результаты противоречат устойчивому мнению о том, что метаболизм обезьян сопоставим с метаболизмом человека.

Подобно цитохрому P450 видовые различия также выявлены для УДФ-глюкуронилтрансфераз (уридин-5-дифосфат глюкозилтрансфераза, УДФ-ГТ UGTs). УДФ-ГТ человека представляет собой суперсемейство, состоящее из 22 белков, которые разделены на 5 семейств и 6 подсемейств на основе схожести их аминокислотных последовательностей. Представители UGT1A и 2B подсемейства играют ключевую роль в окончании биологического действия и усилении почечной экскреции неполярных (липофильных) ЛС всех классов [24]. Эти ферменты, локализированные в основном в эндоплазматическом ретикулуме, присоединяют остаток глюкуроновой кислоты к молекуле вещества, образованного в ходе микросомального окисления. Сравнение аминокислотных последовательностей всех UGTs указывает, что они имеют один общий C-терминальный домен, но N-терминальная половина этих изоформ крайне изменчива. Изучение каждой из этих UGT изоформ показало, что в активности UGT существуют межвидовые различия как количественные, так и качественные.

Ранние исследования зидовудина, ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ, показали, что он интенсивно подвергается метаболизму у человека, в отличие от крыс. Приблизительно 75 % от пероральной дозы препарата находили в человеческой моче в виде 5’-O-глюкуронида и 15 % — в неизменном виде [6]. С другой стороны, в моче крыс определяли только 2 % от пероральной дозы в виде зидовудин-глюкуронида, а 78 % дозы экскретировалось в неизменном виде. С учетом *in vivo* данных, исследования *in vitro* подтвердили, что UGT печени человека катализировала глюкоронирование 0,1 мМ раствора зидовудина в 10 – 25 раз быстрее, чем UGT печени крыс [17, 23].

В другом исследовании изучали активность UGT в печени и кишечнике крыс и кроликов, измеряя глюкуронирование 1-нафтола, 2-метилумбелиферона, 4-нитрофенола, 2-гидроксифенила и 4-гидроксибифенила. В общем активность UGT в кишечнике была выше у кроликов, чем у крыс, в то время как печеночная активность была выше у крыс, чем у кроликов. У крыс активность UGT (нмоль/мин/мг микросомального белка) в слизистой тонкого кишечника была намного ниже, чем в печени и равнялась 5 – 15 % уровня, зарегистрированного в печени. И наоборот, у кроликов активность UGT в кишечнике была сопоставима (70 – 100 %) с активностью в печени для большинства агликонов [33].

Позже дано объяснение столь значительной межвидовой разнице в интенсивности биотрансформации зидовудина, а также других ЛВ. У крыс и человека одноименные изоферменты UGTs расположены в различных тканях в соответствии для каждой изоформы тканевой специфичностью. У каждого вида животных и человека для изоформ UGT характерна селективность в отношении гидроксилирования (глюкуронизации) соединений в определенном положении [7, 18].

Помимо видовых различий в каталитической активности ферментов, метаболизирующих ЛВ, существуют также межвидовые различия в ингибировании и индукции ферментов. Известны различные механизмы, лежащие в основе ингибирования ферментов, включая конкуренцию за каталитический сайт фермента, неконкурентное (аллостерическое) взаимодействие с ферментом, саморазрушение фермента и конкуренцию за кофакторы. Среди этих механизмов конкурентное ингибирование, вероятно, является самым распространенным. Если ингибирование фермента протекает за счет взаимодействия 2 субстратов, конкурирующих за один и тот же энзим, конкурентный характер ингибирования будет зависеть от значения K_M субстрата и константы торможения ингибитора (K_i), а также их концентраций в сайте фермента. Поскольку значения K_M и K_i у различных видов могут отличаться, ожидается, что степень ингибирования должна зависеть от вида животного.

Изоформы подсемейства CYP2D, выделенные у крыс и человека, показали, что у них одинаковая субстратная специфичность. 4-Гидроксилирование дебризохина специфически катализируется этими изоформами. Кинетику ингибирования активности дебризохин-4-гидроксилазы хинидином и одним из ее диастереоизомеров, хинином, сравнили в микросомах печени человека и крыс. Оказалось, что хинидин и хинин являются мощными конкурентными ингибиторами дебризохин-4-гидроксилазы. Однако хинидин — более мощный ингибитор активности у человека, чем у крыс, в то время как обратное справедливо для хинина. Значения K_i хинидина для дебризохин-4-гидроксилирования у человека и крыс равнялись 0,6 и 50 мМ, соответственно, а для хинина — 13 и 1,7 мМ, соответственно. Аналогично, фурафиллин проявляет зависящее от вида животного ингибирование O-деэтилазной активности микросомами печени фенацетина. Фурафиллин, ингибитор CYP1A2, — более мощный при ингибировании фенацетин-O-деэтилирования у человека, чем у крыс, несмотря на то, что и у крыс, и у человека фенацетин-O-деэтилирование катализируется исключительно CYP1A2 [17].

Несмотря на то, что фундаментальные механизмы индукции CYP1A качественно подобны у различных видов животных, включая мышей, крыс, кроликов и человека, имеются значимые количественные расхождения в эффективности связывания индуктор — фермент. Например, индуктор CYP1A2 у человека — омепразол — у мышей и кроликов обладает незначительной индуктивной активностью. Видовые отличия также существуют в реакции других индуцибельных подсемейств цитохрома P450. У крыс фенобарбитал в основном индуцирует изоформы подсемейства CYP2B, в то время как у человека, по-видимому, основная индуцированная форма принадлежит подсемейству CYP3A. Более того, члены подсемейства CYP3A у крыс становятся индуцибельными за счет стероидного препарата прегненолон-16а-карбонитрил, но не антибиотика рифампицина. Противоположная ситуация отмечена для кроликов и человека [17].

ЛВ, которые не индуцируют ферменты P450 у животных, не обладают энзим-индуцирующей активностью и у человека, и наоборот. Поэтому на ранних стадиях исследования нового ЛВ необходимо выявить у него индуцирующий или ингибирующий эффект на разные изоферменты цитохрома P450 на лабораторных животных. Несмотря на хорошо известные межвидовые различия в реакции на ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома P450, мыши и крысы постоянно использовались для оценки риска потенциального лекарственного ингибирования и индукции у человека [21]. Так, для нового анксиолитика афобазола в сравнении со стандартными индукторами и ингибиторами изоферментов цитохрома P450 проведена оценка метаболического отношения CYP2C9 и CYP1A2 у крыс, которая показала, что афобазол в эффективной дозе не обладает индуцирующей способностью, тогда как в более высоких дозах является индуктором этих изоформ [2].

Использование лабораторных животных *in vivo* для исследования эффекта индукции, когда уровни изоформ P450 контролируются последующими повторениями доз новых субстанций, может быть полезным на ранних стадиях разработки ЛС. Так же нужно иметь в виду, что прогнозировать результаты исследований у человека при использовании данных, полученных на животных, нужно предельно осторожно по причине межвидовых различий.

Особенности экскреции фармакологических препаратов у животных и человека

Обычно ЛВ и их метаболиты элиминируют из организма с мочой и/или желчью. Относительный вклад билиарной и мочевой экскреции в общую элиминацию ЛВ зависит от природы ЛВ и вида животного. В общем билиарная экскреция преобладает у ЛВ с относительно большой молекулярной массой (> 500). Одна специфическая особенность многих ЛВ, экскретируемых с желчью, заключается в том, что их структуры амфифильны (то есть они содержат полярные и неполярные группы). Многие липофильные соединения экскретируются в желчь с более высокой скоростью после конъюгации с глютатионом или глюкуроновой кислотой, скорее всего из-за того, что реакция конъюгации не только увеличивает молекулярную массу, но также добавляет полярную группу. Количество органического вещества, которое экскретируется в желчь, в зависимости от вида животного сильно колеблется. В целом, мыши, крысы и собаки хорошо экскретируют ЛВ в желчь, в то время как кролики, морские свинки, обезьяны и человек — относительно плохие экскретеры желчи. Видовые различия в билиарной экскреции становятся менее значительными, когда размер молекулы ЛВ превышает 700 Да. Основной механизм видовой изменчивости этого явления пока неясен. Видовые различия в печеночном кровотоке и выделении желчи, по-видимому, не коррелируют с экскрецией ЛВ с желчью. Таким образом, трудно предсказать билиарную экскрецию ЛВ у человека по данным, полученным на животных [17].

Помимо экскреции с желчью многие ЛВ экскретируются, главным образом, в неизмененном виде почками. Скорость почечной экскреции (почечный клиренс) зависит от почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевой секреции и реабсорбции. У различных видов СКФ сильно колеблется вследствие видовых различий в количестве нефронов. Величины СКФ для мышей, крыс, кроликов, собак и человека равны 10; 8,7; 4,8; 4,0 и 1,8 мл/мин/кг, соответствующие количества нефронов (на 1 кг массы тела) равняются $5{,}0 \cdot 10^5$; $2{,}9 \cdot 10^5$; $1{,}6 \cdot 10^5$; $0{,}9 \cdot 10^5$ и $0{,}29 \cdot 10^5$. СКФ и количество нефронов демонстрируют хорошую аллометрическую взаимосвязь. Подобно СКФ, почечная экскреция ЛВ у различных видов животных и человека также показывает хорошую аллометрическую взаимосвязь. Таким образом, почечный клиренс ЛВ у человека может быть экстраполирован по данным лабораторных животных с использованием аллометрического подхода. В качестве хороших примеров приведем цефтизоксим и метотрексат. Оба препарата экскретируются с мочой в основном в неизмененном виде. Плазменный клиренс цефтизоксима и метотрексата у человека успешно экстраполировали по данным, полученным на животных [17].

Прогностическая ценность экспериментального изучения фармакокинетики ЛВ во многом определяется возможностями межвидовой экстраполяции полученных данных. Наряду с физиологическим моделированием для этой цели применяется аллометрический подход Дедрика. В соответствии с этим подходом фармакокинетические профили ЛС, различающиеся у млекопитающих разных видов, могут быть сведены к одному, если для каждого вида используется не хронологическое, а “фармакокинетическое время”, которое определяется скоростью протекания фармакокинетических процессов, присущей данному виду [5].

Несмотря на то, что почечный клиренс ЛВ у человека можно уверенно предсказать, используя аллометрический подход, для того чтобы получить надлежащую аллометрическую зависимость потребуется не менее 4 или 5 видов животных, таким образом ограничивая его практическое значение при разработке ЛВ [3].

В работе А. А. Фирсова и соавт. (2010) установлена возможность межвидовой экстраполяции фармакокинетических данных и прогнозирования периода полувыведения N-(5-оксиникотиноил)-L-глутамата у человека, что может быть основой для оптимизации регламента отбора проб при фармакокинетическом изучении препарата в клинике [5]. В этом исследовании использован вариант аллометрического метода, позволяющий проводить межвидовую экстраполяцию фармакокинетических параметров ЛВ всего по 2 видам животных.

Более упрощенная до сих пор альтернатива предсказанию почечного клиренса человека заключается в использовании отношения СКФ между крысой и человеком. Отношения почечного клиренса различных ЛВ между крысами и человеком примерно равны отношению СКФ между крысами и человеком [17]. Эти результаты предполагают, что зная отношения СКФ и почечного клиренса ЛВ у крыс, можно примерно оценить почечный клиренс ЛВ у человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для межвидового переноса фармакокинетических параметров с животных на человека актуален выбор оптимальной трансляционной модели. Поэтому важно правильно выбрать вид животного для экстраполяции фармакокинетических данных на человека.

Известно, что обезьяны по многим параметрам близки человеку. Поэтому приматы всегда рассматриваются как наиболее перспективная модель для изучения фармакокинетики новых ЛС в плане переноса полученных данных на человека [34, 35].

Учитывая наибольшее сходство по многим генетическим, анатомическим и физиологическим параметрам нечеловекообразных обезьян с человеком, их можно рассматривать в качестве “фармакокинетической модели” при разработке новых ЛС [4].

Имеются сравнительные данные по метаболизму и распределению ЛВ у карликовой домашней свиньи, собак, обезьян и человека. Однозначного вывода — какой вид животных является предпочтительным в плане переноса данных на человека — нет. Выявлено, что по аминокислотной последовательности транспортеры у обезьян сравнимы с таковыми у человека (идентичность более 90 %). Также отмечено сходство по многим изоферментам цитохрома P450. Поэтому нечеловекообразные обезьяны, вероятно, являются видами, которые в большей степени связаны с человеком в плане генетической гомологии [10].

По сравнению с другими видами животных подавляющее большинство доклинических исследований по фармакокинетике и межлекарственному взаимодействию проведено на крысах. Анализ литературных источников показал, что фармакокинетические процессы многих ЛВ у крыс и человека *in vivo* подобны. По-видимому, интенсивность биотрансформации тесно связана с эволюционными особенностями ферментативных систем разных видов животных и человека. Действительно, в рацион некоторых видов животных входит только пища растительного происхождения, богатая углеводами (например, кролик и обезьяна), тогда как крыса и человек всеядны, и поэтому интенсивность биотрансформации у них выше.

В связи с высокой степенью гомологичности изоферментов у крыс и человека результаты, получаемые в ходе доклинического изучения на этом виде животных, обладают важным прогностическим значением при переносе данных на человека [16]. Имеются обоснованные данные о сходстве в субстратной специфичности этих изоформ цитохрома P450 у человека и крыс [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Часть первая, Гриф и К, Москва (2013).
2. Я. Г. Новицкая, О. Г. Грибакина, А. А. Литвин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76**(11), 36 – 39 (2013).
3. О. В. Полехина, Н. В. Образцов, В. А. Петрунин, Т. А. Высоцкая, *Хим.-фарм. журн.*, **48**(7), 7 – 15 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(7), 421 – 429 (2014).
4. О. В. Полехина, Н. В. Образцов, В. А. Петрунин, Т. А. Высоцкая, *Хим.-фарм. журн.*, **48**(10), 3 – 7 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(10), 635 – 639 (2014).
5. А. А. Фирсов, Ю. А. Портной, С. А. Довженко и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(12), 31 – 35 (2010).
6. M. R. Blum, S. H. Liao, S. S. Good, P. De Miranda, *Am. J. Med.*, **85**(2A), 189 – 194 (1988).
7. M. G. Boersma, H. van der Woude, J. Bogaards, et al., *Chem. Res. Toxicol.*, **15**(5), 662 – 670 (2002).
8. H. Boxenbaum, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **8**(2), 165 – 176 (1980).
9. B. Clark, D. A. Smith, J. Caldwell, *Critical Rev. Toxicol.*, **12**(4), 343 – 385 (1984).
10. L. Dalgaard, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **74**, 80 – 92 (2015).
11. A. D. Daly, S. C. Monkman, J. Smart, et al., *Cytochrome P450 Protocols*, **107**, 405 – 422 (1998).
12. M. T. Donato, J. V. Castel, M. J. Gómez-Lechón, *J. Hepatol.*, **31**(3), 542 – 549 (1999).
13. N. A. Edwards, *Comparative Biochem. Physiol*., *Part A: Physiology*, **52**(1), 63 – 66 (1975).
14. G. Engel, U. Hofmann, H. Heidemann, et al., *Clin. Pharmacol. Therap.*, **59**(6), 613 – 623 (1996).
15. K. Kobayashi, K. Urashima, N. Shimada, K. Chiba, *Biochem. Pharmacol.*, **63**(5), 889 – 896 (2002).
16. D. Y. Lee, H. S. Shin, S. K. Bae, M. G. Lee, *Biopharm. Drug Disposition*, **27**(5), 209 – 218 (2006).
17. J. H. Lin, *Drug Metabol. Disposit.*, **26**(12), 1202 – 1212 (1998).
18. I. J. Martin, R.J. Lewis, M. A. Bernstein, et al., *Drug Metabol. Dispositi.*, **34**(9), 1502 – 1507 (2006).
19. C. M. Mosher, *Handbook of Experimental Pharmacology: Comparative and veterinary pharmacology*, **199**, 49 – 77 (2010).
20. D. R. Nelson, D. C. Zeldin, S. M. G. Hoffman, et al., *Pharmacogenetics*, **14**, 1 – 8 (2004).
21. H. Nishimuta, T. Nakagawa, N. Nomura, M. Yabuki, *Xenobiotica*, **43**(11), 948 – 955 (2013).
22. M. Pasanen, *Citocromo P450*, Instituto de Espana, Real academia Nacional de Farmacia, Madrid (2004).
23. A. Resetar, T. Spector, *Biochem. Pharmacol.*, **38**(9), 1389 – 1393 (1989).
24. A. Rowland, J. O. Miners, P. I. Mackenzie, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **45**(6), 1121 – 1132 (2013).
25. J. E. Sharer, L. A. Shipley, M. R. Vandenbranden, et al., *Drug Metabol. Disposit.*, **23**(11), 1231 – 1241 (1995).
26. T. Shimada, H. Yamazaki, M. Mimura, et al., *J. Pharmacol. Experim. Therapeut.*, **270**(1), 414 – 423 (1994).
27. T. Shimada, M. Mimura, K. Inoue, et al., *Arch. Toxicol.*, **71**, 401 – 408 (1997).
28. M. T. Skaanild, C. Friis, *Pharmacol. Toxicol.*, **85**, 174 – 180 (1999).
29. J. C. Stevens, L. A. Shipley, J. R. Cashman, et al., *Drug Metabol. Disposit.*, **21**(5), 753 – 760 (1993).
30. S. Sugio, A. Kashima, S. Mochizuki, et al., *Protein Engineering*, **12**(6), 439 – 446 (1999).
31. E. Tanaka, A. Ishikawa, T. Horie, *Human Experim. Toxicol.*, **18**(1), 12 – 16 (1999).
32. P.-L. Toutain, *Handbook of Experimental Pharmacology: Comparative and veterinary pharmacology*, **199**, 19 – 48 (2010).
33. M. Vargas, M. R. Franklin, *Xenobiotica*, **27**(5), 413 – 421 (1997).
34. K. W. Ward, B. R. Smith, *Drug Metabol. Disposit.*, **32**(6), 603 – 611 (2004).
35. H. Wong, S. J. Grossman, S. A. Bai, et al., *Drug Metabol. Disposit.*, **32**(12), 1359 – 1369 (2004).

Поступила 16.08.17

INTERSPECIES DIFFERENCES OF DRUG PHARMACOKINETICS

V. P. Zherdev, R. V. Shevchenko*, G. B. Kolyvanov, and A. A. Litvin

Laboratory of Pharmacokinetics, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences,
ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia; * e-mail: rmn.shev@gmail.com

The article considers interspecies differences in drug pharmacokinetics and reviews various approaches to pharmacokinetic data extrapolation from animals to humans in processes of absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of drugs.

Keywords: interspecies differences; absorption; distribution; metabolism; excretion.