

**ОБЗОР
REVIEW**

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА ФИЗИОЛОГИЧНО-БАЗИРАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕН
(ФБФК) МОДЕЛ В ПРЕДСКАЗВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНИ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Мая Радева-Илиева, Калоян Георгиев

*Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия, Факултет „Фармация“,
Медицински университет – Варна*

**APPLICATION OF A PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC
(PBPK) MODEL IN PREDICTING DRUG INTERACTIONS**

Maya Radeva-Ilieva, Kaloyan Georgiev

*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Физиологично-базираното фармакокинетично (ФБФК) моделиране и симулация са се превърнали в неразделна част от процеса на разработването на лекарства. Този подход представлява математически прием, използващ серия от диференциални уравнения, чрез които да може да се прогнозира фармакокинетичното поведение на лекарствени молекули в човешкия и животинския организъм. Основното му приложение към днешна дата е свързано с транслиране на *in vitro* данни за прогнозиране и оценка на възможни лекарствени взаимодействия на ниво биотрансформация, възникващи вследствие на инхибиция или индукция на метаболизиращи ензими. Тези модели осигуряват многобройни предимства пред статичните модели, тъй като включват както специфични за лекарството физико-химични свойства, така и специфични за системата физиологични фактори, като по този начин успяват максимално да предскажат фармакокинетичното поведение и да прогнозират с голяма вероятност възможните лекарствени взаимодействия. Именно поради това тези модели вече са получили одобрение от регулаторните органи и се прилагат рутинно за прогнозиране на лекарствени взаимодействия, медириани от цитохром P450.

Ключови думи: физиологично-базиран фармакокинетичен модел, лекарствени взаимодействия, цитохром P450, фармакокинетика

ABSTRACT

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation have become an integral part of the drug development process. This approach is a mathematical technique using a series of differential equations to predict the pharmacokinetic behavior of drug molecules in humans and animals. The main application of the model to date is its use to translate *in vitro* data to predict and assess possible drug interactions at the level of biotransformation arising from inhibition or induction of metabolizing enzymes. These models provide numerous advantages over static models, as they include both drug-specific physico-chemical properties and system-specific physiologic factors, thus being able to predict pharmacokinetic behavior as much as possible and to predict possible drug interactions with high probability. That is why these models have already received regulatory approval and are routinely used to predict cytochrome P450-mediated drug interactions.

Keywords: physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, drug-drug interactions (DDIs), cytochrome P450 (CYPs), pharmacokinetic

ВЪВЕДЕНИЕ

Разходите, необходими за изследване и развитие (*R&D, Research and Development*) на едно лекарство в клиничната практика, непрекъснато растат. Невъзможността да се прогнозира терапевтичната ефикасност, метаболизмът, биофармацевтичният и токсикологичен профил и не на последно място – рискът от потенциални лекарствени взаимодействия на крайния продукт, увеличава допълнително тези разходи (1,2). Все по-голям брой лекарства се одобряват в днешно време от регулаторните агенции, особено в области като онкология и кардиология, с което значително нараства броят на наличните в търговската мрежа лекарства, а оттам и на възможните лекарствени взаимодействия (3-5). Днес във връзка с нашироко прилаганата полипрагмазия рискът от лекарствени взаимодействия също е значително повишен (6). Участието на клинични фармацевти в избора на подходяща терапия при пациенти, при които съществува голям риск от настъпване на нежелани лекарствени реакции, би било полезно и практично, но ще води до увеличаване на разходите по отношение на здравната система (7).

Именно поради това, предсказването на потенциални лекарствени взаимодействия преди стартиране на клиничните изпитвания може да донесе големи ползи за фармацевтичните компании при създаването на лекарства, а така също и на лекарите и пациентите. В днешно време все повече внимание се отделя на компютъризираните модели и симулации, които могат да изследват хипотези и да предположат възможни механизми, свързани с лекарственото действие и нежелани ефекти (8). Подходите за *in silico* моделиране са подобрили в голяма степен здравните науки, в частност фармацевтичната индустрия, поради оптималността и разход-ефективността на компютърните техники. Те се използват в различни аспекти при откриването и разработването на лекарства, като лекарствен дизайн, фармакокинетични (ФК) и фармакодинамични (ФД) анализи. Моделите, които най-често се прилагат, са: количествена структура-активност връзка (*QSAR*), *3D-QSAR* и структура-базирани техники за оптимизация на водещото съединение (*lead compound*), а в предклиничните етапи – *in silico* абсорбция-разпределение-метаболизъм-екскреция-токсичност (*ADMET*) и физиологично базирани фармакокинетични (ФБФК) симулации (9,10). Тези модели функционират като предварително в тях има въведени триизмерни протеинни структури (биологични мишени, транспортери, ензими и др.) в комбинация с наивни (прости, независими) Байесови класификатори, като най-

простите прогностични класификатори. След това химическата структура на съединението се добавя и компютърната програма генерира най-вероятните партньори за макромолекулни взаимодействия.

Регулаторните агенции – *FDA (Food and drug administration)* и *EMA (European medicines agency)*, препоръчват *in vivo* изследване за оценка на лекарство-лекарство взаимодействия единствено ако *in vitro* изследванията са показали висок риск. Обикновено оценката на лекарство-лекарство взаимодействията от *in vitro* изследвания се прави чрез статични базисни уравнения, които изчисляват *AUC* (площ под кривата концентрация-време) съотношенията (*AUCR*) за обратими и необратими инхибитори и индуктори на цитохромните ензими и мембранните транспортери в присъствие или липса на „извършител“ (лекарство „извършител“ е такова лекарство, което може да промени активността на лекарство-метаболизиращите ензими или лекарство-транспортиращите мембранни протеини). Въпреки това в последните години ФБФК моделни техники се предпочитат в оценката на риска от лекарство-лекарство взаимодействията поради тяхната висока прецизност и точност на симулираните лекарствени взаимодействия, доближаващи се максимално до тези, наблюдавани в реални условия. Днес ФБФК модели се използват рутинно във фармацевтичните програми за откриване и разработване на нови лекарства и все по-често се приемат от регулаторните органи (11-13).

Физиологично-базиран фармакокинетичен (ФБФК) модел

Физиологично-базираният фармакокинетичен (ФБФК) модел представлява математически подход, използващ серия от диференциални уравнения, за да може да се прогнозира фармакокинетичното поведение на лекарствените молекули в човешкия и животинския организъм.

Той е съставен от компартименти, отговарящи на различните физиологични органи в тялото, които са свързани със системното кръвообращение. Всеки един орган е точно описан от тъканния обем и скоростта на кръвооросяване, характерни за биологичния вид. Всяка тъкан е определена с приемането на становището, че или е перфузионно-скоростно, или е пермеабилитетно-скоростно лимитирана. Перфузионно-скоростната лимитирана кинетика е предимно за малки липофилни молекули, при които лимитиращият процес на абсорбция в тъканта е перфузионната скорост (скоростта на кръвоток). Пермеабилитетно-скоростната лимитирана кинетика е предимно за хидрофилни и големи молекули,

където пермеабилитетът през клетъчните мембрани е определящ за абсорбцията (14). На Фиг. 1 е показано как изглежда базовият, пълен ФБФК модел.

За оралното приложение, което е по-сложно, редица абсорбционни модели са описани в литературата. По същество червата се разделят на две основни отделения, представляващи лумена (неабсорбирано лекарство) и ентероцитите (абсорбирано лекарство) (Фиг. 2). Всяко отделение се разделя допълнително на редица подчасти, съответстващи на различните области на стомашно-чревния тракт, а именно стомах, дванадесетопръстник, йеюnum, илеум, сляпо черво и дебело черво. Всяко от тези подразделения се дефинира чрез обем на тъканта, време за преминаване и рН. Субтъканният обем и времената на транзита се използват по аналогичен начин за перфузираните тъкани уравнения, за да се опише движението на лекарството през стомашно-чревния тракт.

Специфични за лекарството параметри, като например коефициент на йонизация (pKa), коефициент на разпределение октанол-вода ($\log P$) и разтворимост, се използват в този модел за описване на разтварянето и утаяването на лекарството чрез теорията за рН-разпределението. Данните за пропускливостта, специфични за лекарството, се използват за моделиране на абсорбцията на разтвореното лекарство в лумена до абсорбирането му в ентероцита.

Усложняването на ФБФК модел идва от това, че всеки орган е моделиран като съставен от плазма, интерстициални и интрацелуларни компоненти. Така че много физиологични фактори могат да бъдат инкорпорирани в модела, включително ефектите от плазменото и тъканното свързване, ефектът на лекарството върху органичния кръвоток, когато е необходимо, като напр. ефектът на *propranolol* върху сърдечния дебит. *In vitro* данните, като K_m и V_{max} стойности от метаболизма и разпределителния коефициент между тъканните компоненти, също могат да бъдат добавени. В много от случаите разпределението на лекарството между тъканите и кръвта е лимитирано от кръвотока. Когато кръвотокът преминава през тъканта (t), лекарството се екстрахира до състояние на равновесие и това може да бъде представено с парциалния коефициент на разпределение тъкан:кръв, R_t :

$$R_t = \frac{C_t}{C_B} \quad \text{Уравнение 1}$$

Диференциалните уравнения, използвани в този модел, са описани (15) и най-общо могат да бъдат представени по следния начин:

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{Q_t C_B - \frac{Q_t C_t}{R_t}}{V_t} \quad \text{Уравнение 2}$$

където Q – кръвотокът (L/h); C – концентрацията (mg/L); V – е обемът (L); t – тъкан; B – кръв; R_t – коефициент на разпределение тъкан:кръв.

За неелиминиращите тъкани те следват принципите, където „скоростта на промяна на лекарството в тъканта“ е равна на „скоростта, с която то постъпва“ ($Q_t C_B$) минус „скоростта, с която то напуска тъканта“ ($Q_t C_t / R_t$). Въпреки това, ако тъканта представлява елиминиращ орган, като черен дроб или бъбреци, тогава лекарството също се премахва чрез елиминаране (скоростта на елиминация = концентрацията \times клирънса) и уравнението придобива следния вид:

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{Q_t C_B - \frac{Q_t C_t}{R_t}}{V_t} - C_t CL_t \quad \text{Уравнение 3}$$

Решенията на тези диференциални уравнения ни дават представа за лекарствените концентрации в даден орган и как те се променят във времето. Тази концепция не е нова. Използването на мултикомпартиментни модели, вземащи предвид физикохимичните особености на лекарството, от една страна, и физиологичните особености на организма, от друга страна, са описани още през 1937 г. от *Teorell* (16). Независимо от ранното му въвеждане, широкото използване на този модел е било ограничено поради сложните математически уравнения. В днешно време усъвършенстването на компютърните технологии, подобряване на *in silico/in vitro* методики и физиологичните познания, доведоха до все по-често внедряване на модела в предсказване на фармакокинетичните показатели на бъдещите лекарства. Този модел може да бъде използван за:

- Предсказване на фармакокинетичния профил в предклинични и клинични изследвания
- Определяне на оралната абсорбция в зависимост от храната и използваната фармацевтична дозираща форма
- Определяне на първата доза за използване в клиничните изследвания при хора
- Предсказване на популационни фармакокинетични характеристики – при педиатрични, гериатрични пациенти и др.
- Предсказване на ФК поведение при големи молекули

• Предсказване на лекарство-лекарство взаимодействия.

От всичките тези възможности на модела най-широко приложение намира последната – предсказване на лекарство-лекарство взаимодействията. Важно е да се отбележи също, че моделът е одобрен от основните регулаторни агенции, като *FDA* и *EMA*, като даващ възможност да информира за степента на потенциални лекарствени взаимодействия.

Конструиране на ФБФК модел

За разлика от конвенционалните ФК модели, ФБФК модел е съставен от две основни части: 1) анатомична част, която съдържа специфични физиологични параметри, които са независими от лекарството и могат да бъдат приложими при всяко едно вещество; и 2) индивидуални лекарствени физико-химични параметри, определящи ФК поведение.

Към първата група спадат системните параметри, които са свързани с физиологичните особености на организма – обем, тегло, скорост на кръвооросяване, наличие на ензими и транспортни системи, генетичен полиморфизъм и др. Необходими лекарствени параметри при изготвянето на модела включват физико-химични свойства (молекулно тегло, *pKa*, киселинност и базичност на съединението), разтворимост (*logD*) и пермеабилитет, свързване с кръвни клетки или плазмени протеини и др. Всичките тези данни са налични в днешно време, включително и промените, които настъпват, ако органите са засегнати от заболяване или има популационни различия (17).

Лекарствените параметри са съставени от физикохимичните особености на лекарството. Те са получени от най-различни *in silico*, *in vitro* или *in vivo* модели или комбинация от тях (18). За да се представи абсорбционният процес, се използват механизирани абсорбционни модели, включващи специфични лекарствени параметри, като молекулно тегло, липофилност, разтворимост и *pKa*-стойност. Компартиментна абсорбция и транзитен (CAT) модел намира често приложение. Този модел разделя гастроинтестиналния тракт на девет компартимента (стомах, седем части на тънки черва и колон). Нови модели, допълващи CAT модела, са: напреднал CAT модел (ACAT) и напреднал модел за разтворимост, абсорбция и метаболизъм (ADAM) (19). Дистрибуцията в отделните органи се описва чрез перфузия или пермеабилитет. В първия случай перфузирането е във връзка единствено със скоростта на кръвооросяване на органа, докато при пермеабилитетния модел, освен скоростта на кръвооросяване, трябва

да бъде взет предвид и лекарство специфичният пермеабилитет, осъществяван чрез преносители.

Клирънс и ФБФК модел

Терминът „клирънс“ често се използва, за да се опише феноменът на отстраняването на лекарството от целия организъм. Той представлява обемът от течност (плазма, кръв), от която лекарството се елиминира за единица време, затова и мерните единици, с които се описва, са *ml* или *L* за обем и min^{-1} или h^{-1} за време. Клирънсът може да бъде използван, за да се опише метаболизмът на лекарството *in vitro* или в *in vivo* система. Клирънсът и органната екстракция са фундаментални за изграждането на ФБФК модел.

Изследване на клирънса в *in vitro* условия

Най-често използваният подход за пресмятане на клирънса е чрез прилагане на *in vitro-in vivo* екстраполиращия (IVIVE) метод. Той е значително добре изучен при изчисляване на чернодробния клирънс по данни, получени от *in vitro* изследвания върху рекомбинантни ензими, микрозомни или хепатоцити (20). Изследванията *in vitro* дават една първоначална представа за метаболитните реакции и ензимите, които участват в елиминирането на лекарството, но не включват фактори, като кръвооросяване и протеинно свързване, които са налични *in vivo*.

Изследване на клирънса в *in vivo* условия

Изследванията на клирънса в *in vivo* условия се базира на концепцията за екстракция, която протича при преминаването на лекарството през даден орган.

$$\text{Скорост на елиминиране от плазмата} = Q \cdot ER$$

Уравнение 4

където *Q* е скоростта на кръвооросяване на дадения орган, а *ER* е екстракционният коефициент на органа.

Клирънсът е независима променлива, което значи, че други променливи ще се влияят от настъпилите промени в него. Те от своя страна по някаква причина (напр. ензимна индукция или ензимна инхибиция) ще водят до промени в плазмения полуживот, скоростната константа на елиминиране, площта под кривата (*AUC*), както и C_{max} и t_{max} . Именно затова клирънсът е фармакокинетичният параметър, използван при изчисляване на поддържаща доза, която да постигне желаната стационарна концентрация (C_{ss}):

$$\text{Поддържаща доза (MD)} = C_{ss} \cdot CL$$

Уравнение 5

Чернодробен вътрешен клирънс

Моделите, които описват чернодробния вътрешен клирънс, допускат, че лекарство-метаболизиращите ензими са разпределени хомогенно в черния дроб и че порталната чернодробна вена и чернодробната артерия доставят еквивалентни количества от лекарството към черния дроб. Не трябва обаче да се забравя, че след абсорбция, концентрацията на лекарството в порталната чернодробна вена е значително по-голяма от тази в чернодробната артерия и това може да повлияе доставката на лекарството към ензимите, което може да стане и причина за промяна в метаболизма от първи порядък поради насищане на ензимите. Чернодробният вътрешен клирънс CL_{int} е максималната способност на черния дроб да отстрани лекарството необратимо без всякакви ограничения, свързани с кръвооросването и протеинното свързване. Когато концентрацията на субстрата е значително по-малка от K_m , тогава уравнението изглежда така:

$$CL_{int} = \frac{V_{max}}{K_m}$$

Уравнение 6

Уравнението за изчисляване на вътрешния клирънс се използва в случаите, когато лекарството се подчинява на елиминационна кинетика от първи порядък. При покачване на чернодробния кръвоток, чернодробният клирънс CL_H се увеличава до максимум, стойност, която зависи от CL_{int} :

$$CL_H = Q_H \cdot \frac{CL_{int}}{(Q_H + CL_{int})}$$

Уравнение 7

От последното уравнение следва, че екстракционният коефициент е равен на:

$$ER = \frac{CL_{int}}{(Q_H + CL_{int})}$$

Уравнение 8

От формулата се вижда, че ако вътрешният клирънс е относително по-малък от чернодробния кръвоток, знаменателят в уравнението се доближава до Q_H , тогава то придобива следния вид – $CL_H \sim CL_{int}$. Лекарства с малък екстракционен коефициент, $ER < 0.3$, се бележат като „ограничени по отношение на капацитета”, докато лекарства с голям екстракционен коефициент, $ER > 0.7$, се водят като „ограничени по отношение на кръвотока” и техният клирънс се из-

разява по следния начин: $CL_H \sim Q_H$. Ако лекарството се елиминира основно чрез чернодробен метаболизъм, то тогава $CL_{tot} = CL_H$.

Ефект на свързването с плазмените протеини по отношение на елиминационната кинетика

Свързването с плазмените протеини (СПП) може да повлияе клирънса на лекарството. Предполага се, че свързването с плазмените протеини намалява достигането до метаболизиращите ензими. Това се подкрепя от няколко изследвания, които показват корелация между процента на свързване с плазмени протеини и степента на метаболизъм. Въпреки това метаболизмът е динамичен процес и когато несвързаното лекарство се подложи на метаболизъм, тогава настъпва дисоциация от СПП, за да се поддържа новото равновесие. Значението на СПП придобива смисъл единствено когато лекарството е във висок процент свързано с плазмени протеини и вътрешният клирънс е малък. Тогава чернодробният клирънс може да се изчисли със следното уравнение:

$$CL_H = Q_H \cdot \left(\frac{f_u CL'_{int}}{Q_H + f_u CL'_{int}} \right)$$

Уравнение 9

където f_u е несвързаното лекарство, а CL'_{int} е вътрешният клирънс на несвързаното лекарство. Ако вътрешният клирънс на несвързаното лекарство е много малък в сравнение с кръвотока, Q_H , тогава уравнението се опростява до:

$$CL_H = f_u CL'_{int}$$

Уравнение 10

Уравнението се използва за лекарства с чернодробна екстракция < 0.3 , докато за високо екстрахираните лекарства ($E_H > 0.7$), той е равен на кръвотока ($CL_H \sim Q$), без да се повлиява от протеинното свързване. За лекарства с екстракционен коефициент > 0.3 , но по-малък от 0.7, се използва по-горното уравнение.

Повлияване на протеинното свързване и обема на разпределение върху плазмения полуживот

Wilkinson и Shand (1975) успяват да проучат влиянието на тъканната дистрибуция и протеинното свързване на времето на полуелиминиране (21), чрез използване на следната дефиниция:

$$V_d = V_b + V_t \frac{f_u}{f_t}$$

Уравнение 11

където V_b е обемът на кръвта, V_t е привидният обем на разпределение от другите тъкани на тялото, f_u и f_t са фракциите на несвързано лекарство в кръвта и тъканите съответно. Доказано е, че плазменият

полуживот е функция от обема на разпределение, чернодробния кръвоток, несвързаната фракция и несвързания вътрешен клирънс и може да се пресметне със следното уравнение:

$$t_{1/2} = 0,693 \cdot \left(\frac{V_d}{Q_H} + \frac{V_d}{f_u CL'_{int}} \right) \quad \text{Уравнение 12}$$

In vitro-in vivo екстраполиращ (IVIVE) метод

Вътрешният клирънс се използва за определяне на очаквания системен клирънс, а отгук и на плазмения полуживот при провеждане на изследвания при хора. Стратегията при този *in vitro/in vivo* подход е относително проста:

- Измерване на плазмения полуживот на метаболитът на лекарството *in vitro*

- Изчисляване на микрозомалния *in vitro* вътрешен клирънс

- Изчисляване на микрозомалния *in vivo* вътрешен клирънс от следната формула: $in\ vivo\ CL'_{int} = in\ vitro\ CL'_{int} \times MPPGL$ (микрозомални протеини в mg за g черен дроб, mg/g) \times *Liver weight* (тегло на черния дроб в g за kg телесно тегло, g/kg)

- Изчисляване на чернодробния клирънс чрез използване на чернодробния кръвоток

- Използване на обема на разпределение за изчисление на чернодробния принос към CL и отгук към плазмения полуживот

- Коригиране на изчисленията за свързване с плазмени протеини чрез следната формула: $CL'_{int} = f_u \cdot CL'_{int}$

В идеалния случай вътрешният клирънс, изчислен *in vitro*, ще бъде идентичен с този, наблюдаван *in vivo*. Невинаги обаче се получават добри корелационни зависимости *in vivo* от наблюдаваните *in vitro* изчисления. Най-добрите корелации са получени при използване на човешки хепатоцити. Клирънсът е зависим от органичния кръвоток и има ограничения, като например:

- CL не може да надмине сърдечния дебит: 5.3 L/min (или 318 L/h)

- CL_H не може да надмине чернодробния кръвоток: 1.5 L/min (или 90 L/h)

- Реналният клирънс CL_R не може да надмине бъбречния кръвоток: 1.2 L/min (или 72 L/h)

В някои случаи обаче системният клирънс може да надвишава сърдечния дебит, а причините за това могат да бъдат – експериментални грешки при изчислението или широко неензимно химическо разграждане на лекарствата в организма, основен принос на нечернодробна и неренална елиминация.

Софтуер за изготвяне на ФБФК модел

Интегриране на алгоритмите и моделните уравнения в специален софтуер позволява изготвяне на ФК профил на съединенията в плазмата и отделните тъкани и органи. Те се разделят на два типа софтуерни програми: такива, при които е необходимо добавяне на уравненията и функциите и такива, при които уравненията са предварително добавени и боравенето с тях е значително по-лесно. Към първата група спадат програми като *NONMEM*[®] и *MATLAB*[®], докато към втората са *ADMEWORKS DDI*[®] (Fudjitsu Kyushu System Limited), *SimCYP*[®] (Certara, Sheffield, UK) и *GastroPlus*[®] (Simulations Plus, Lancaster, PA) (22,23). Последните две търговски платформи са най-широко използвани в процеса на откриване и разработване на нови лекарства. Те включват физиологични бази данни, които са комбинирани със специфична за съединението информация, както и биометрични данни и се използват за параметризиране на ФБФК модели на ниво цяло тяло.

Верификация на ФБФК модел

След разработването на модела, качеството на модела трябва да бъде проверено. Тази стъпка трябва да отговори дали използваният модел отговаря на целта му. Като такъв, резултатът от оценката зависи от целта на проекта за моделиране. Следните критерии или тестове могат да бъдат използвани при оценка на модела:

- Съпоставяне на резултатите от моделирането с експериментални данни – верифицирането на ФБФК модела е с цел да се сравнят наблюдаваните с предсказаните основно ФК параметри (като напр. C_{max} , t_{max} , AUC и $t_{1/2}$) (25). Съотношението на експериментално отчетените и предсказаните средни стойности на C_{max} и AUC се разглеждат като приемливи, ако са в заложените интервали. Освен това, клинично определените плазмени концентрации трябва да са в интервала от 5-тия до 95-тия процент от предвидения профил (10).

- Съпоставяне на ФБФК модели за различни дози за различни видове, специални популации и съединения – кръстосана проверка за валидиране на модела е отчитането на различни дози. Отклоненията в оценките за нивата на дозата, които не са били взети предвид при разработването на модела, сочат структурни недостатъци на модела. Зависимите от лекарството параметри, както и методите за изчисляване на разпределението и клетъчната проникваемост трябва да бъдат еднакви за всички видове за определено лекарство. Ако са налични ФК данни за специални популации, като пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, моделът може също да

бъде оценен, като се използват тези данни, след като съответно се променят физиологичните параметри.

● Анализ на чувствителност или сценарии с най-добрия и най-лошия изход – за да се оцени несигурността в резултатите от модела, се препоръчва да се направи анализ на чувствителността за съответните параметри. Такъв анализ на чувствителността може да се извърши например на несигурни параметри за активни процеси, включени във ФБФК модел, или на всички параметри в модела, за да се идентифицират най-чувствителните параметри за определен изходен модел (например плазмена концентрация или ФК параметри). Освен това могат да се симулират най-добрите и най-лошите сценарии, за да се оцени ефектът от промяната на несигурните параметри до екстремни стойности в рамките на експерименталната и физиологичната несигурност.

Предсказване на лекарство-лекарство взаимодействия чрез използване на ФБФК модел

Независимо че статични базисни модели се използват за предсказване на лекарствени взаимодействия, в процеса на разработване на лекарствата и регулаторните органи ги определят като консервативен подход при оценката на потенциала за взаимодействия на едно лекарство, в днешно време се предпочитат динамични модели базирани на ФБФК модел.

Предимствата на ФБФК модел включват не само способността за улавяне на промените в плазмена концентрация на лекарството „жертва“ (лекарство „жертва“ е такова лекарство, което основно се елиминира по даден метаболитен път и може да бъде повлияно от друго лекарство) и лекарството „извършител“ във времето като функция от дозовия режим, но също така и промените на лекарствените концентрации в отделните тъкани, способността за оценка на нелинейни кинетични процеси и интериндивидуалните особености в дадена популация, като това се постига благодарение на интегрираните Монте-Карло симулации. За да могат да бъдат предсказани лекарствени взаимодействия чрез използване на ФБФК модел, е необходимо на двете лекарства – жертвата (*victim*) и извършителя (*perpetrator*), да бъдат изготвени ФБФК моделни профили – пълни и/или минимални. За да се опише абсорбционният процес, се използва предимно абсорбционният модел от първи порядък, но в някои случаи могат да бъдат използвани *ADAM*, *CAT* или *ACAT* модели. Процесът на елиминиране се описва главно чрез използване на множество стратегии, а също така чрез *IVIVE* (*in vitro-in vivo* екстраполиране), *in vivo* клирънсови параметри и ретроградни подходи.

След това се провежда субстрат-инхибиторно или субстрат-индуктивно симулиране на потенциално лекарство-лекарство взаимодействие. Генерираните данни се анализират и се оценява рискът от клинично значими потенциални лекарствени взаимодействия с лекарства инхибитори или индуктори на дадените ензими или мембранни транспортери (Фиг. 3).

ФБФК модели също са приложими за оценка на лекарство-фитопрепарат взаимодействия, които са важни за клиничната практика (26). За оценка на тези взаимодействия обаче са необходими множество предположения и допускания, свързани с комплексните биологично активни субстанции, съдържащи се в тях (27).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На този етап ФБФК моделиране е в състояние да прогнозира промените в експозицията на лекарствата в популациите и да оцени риска от това. Понататъшното му развитие би било съсредоточаване върху индивида, а не върху популацията, за да може да се постигне персонализирана лекарствена терапия. Безопасното и ефективно лечение на комплицирания пациент, с множество заболявания и множество изписани лекарства, изисква интегриране на фармакологичната основа с терапевтичната. В този контекст, свързването на реалния пациент с неговия „виртуален близък“ и ФБФК-ФД модел на този етап е технически осъществимо и обещава възможност за прогнозиране на индивидуални режими на дозиране и избягване на комплексни лекарствени взаимодействия. Практическите проблеми за реалното му осъществяване включват наличието на достатъчно данни за пациента (демографски данни, генотипове, комедикации и биомаркери), адекватна увереност в точността на прогнозиране, наличие на достатъчен набор от препарати, връзката между прогнозираната доза (от ФБФК модел) към наблюдаваната (терапевтичен лекарствен мониторинг) и доказателства за съотношението цена-полза за пациентите и за платците.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hartmanshenn C, Scherholz M, Androulakis IP. Physiologically-based pharmacokinetic models: approaches for enabling personalized medicine. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016;43(5):481-504. <http://dx.doi.org/10.1007/s10928-016-9492-y>
2. Yoshida K, Budha N, Jin JY. Impact of physiologically based pharmacokinetic models on regulatory reviews and product labels: Frequent utilization in the field of oncology.

- Clin Pharmacol Ther. 2017;101(5):597-602. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.622>
3. Радева-Илиева М, Кирилов Б, Георгиев К. Потенциални лекарствени взаимодействия при лечение с тирозин киназни инхибитори. Годишник по Болнична фармация. 2019, 5(1), 60-67. <http://dx.doi.org/10.14748/ahp.v5i1.6059>
 4. Georgiev K, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. Potential drug-drug interactions in heart failure patients. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2019, 11(9), 37-41. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2019v11i9.33585>
 5. Georgiev K, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. Potential drug interactions in heart failure patients involving cardiac glycosides. International Journal of Pharmaceutical Research 2019, 11(2), 524-529. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.02.062>
 6. Караиванова М, Пейчев Л, Делев Д, Георгиев Ст. Лекарствени взаимодействия. ТЕА Дизайн ООД. 2018; с.10-35.
 7. Georgiev KD, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. The role of the clinical pharmacist in the prevention of potential drug interactions in geriatric heart failure patients. Int J Clin Pharm. 2019;41(6):1555-1561. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00918-z>
 8. Ekins S, Mestres J, Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. Br J Pharmacol. 2007;152(1):9-20. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>
 9. Verma J, Khedkar VM, Coutinho EC. 3D-QSAR in drug design--a review. Curr Top Med Chem. 2010;10(1):95-115. <https://doi.org/10.2174/156802610790232260>
 10. Zhou W, Wang Y, Lu A, Zhang G. Systems Pharmacology in Small Molecular Drug Discovery. Int J Mol Sci. 2016;17(2):246. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17020246>
 11. Peters SA, Ungell AL, Dolgos H. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation: applications in lead optimization. Curr Opin Drug Discov Devel. 2009;12(4):509-518.
 12. Jones HM, Chen Y, Gibson C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: a pharmaceutical industry perspective. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(3):247-262. <https://doi.org/10.1002/cpt.37>
 13. Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011;51:45-73. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100540>
 14. Brown RP, Delp MD, Lindstedt SL, Rhomberg LR, Beliles RP. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. Toxicol Ind Health. 1997;13(4):407-484. <http://dx.doi.org/10.1177/074823379701300401>
 15. Jones HM, Parrott N, Jorga K, Lavé T. A novel strategy for physiologically based predictions of human pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2006;45(5):511-542. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200645050-00006>
 16. Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. I. The extravascular modes of administration. Arch Int Pharmacodyn Théor. 1937;57:205-225.
 17. Jones H, Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2013;2(8):e63. <http://dx.doi.org/10.1038/psp.2013.41>
 18. Tsamandouras N, Rostami-Hodjegan A, Aarons L. Combining the 'bottom up' and 'top down' approaches in pharmacokinetic modelling: fitting PBPK models to observed clinical data. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(1):48-55. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12234>
 19. Jamei M, Turner D, Yang J, Neuhoff S, Polak S, Rostami-Hodjegan A, Tucker G. Population-based mechanistic prediction of oral drug absorption. AAPS J. 2009;11(2):225-237. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-009-9099-y>
 20. Wang L, Chiang C, Liang H, et al. How to Choose In Vitro Systems to Predict In Vivo Drug Clearance: A System Pharmacology Perspective. Biomed Res Int. 2015;2015:857327. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/857327>
 21. Wilkinson GR, Shand DG. Commentary: a physiological approach to hepatic drug clearance. Clin Pharmacol Ther. 1975;18(4):377-390. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt197518437>
 22. <https://www.certara.com/services/simcyp-pbpbk/>
 23. <https://www.simulations-plus.com/software/gastroplus/>
 24. Kuepfer L, Niederalt C, Wendl T, Schlender JF, Willmann S, Lippert J, Block M, Eissing T, Teutonico D. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016;5(10):516-531. <http://dx.doi.org/10.1002/psp4.12134>
 25. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
 26. Дитова М, Калайджиев К, Стоев С, Лебанова Х, Григоров Е, Гетов И. Преглед на регулаторните изисквания за проследяване на безопасността на лекарствата и хранителни добавки от растителен произход. Социална медицина. 2013;21(4):39-42.
 27. Georgiev KD. Study of Herbal-Drug Interactions (HDIs) Using in Silico Methods – Mission (Im)Possible. Arch Pharm & Pharmacol Res. 2019;2(3):1-2. <http://dx.doi.org/10.33552/APPR.2019.02.000540>.



Адрес за кореспонденция:

ас. Мая Радева-Илиева
 Медицински университет – Варна
 Факултет по фармация
 бул. „Цар Освободител“ 84
 9000 Варна
 e-mail: maya.radeva@mu-varna.bg