

Туберкулез в 2017 году: поиск новых решений перед лицом новых вызовов

6-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза – Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, «Врачи без границ»/ Médecins Sans Frontières

1 — 2 марта 2017 г., МИНСК, БЕЛАРУСЬ

Фармакокинетические аспекты клинических исследований в области МЛУ ТБ

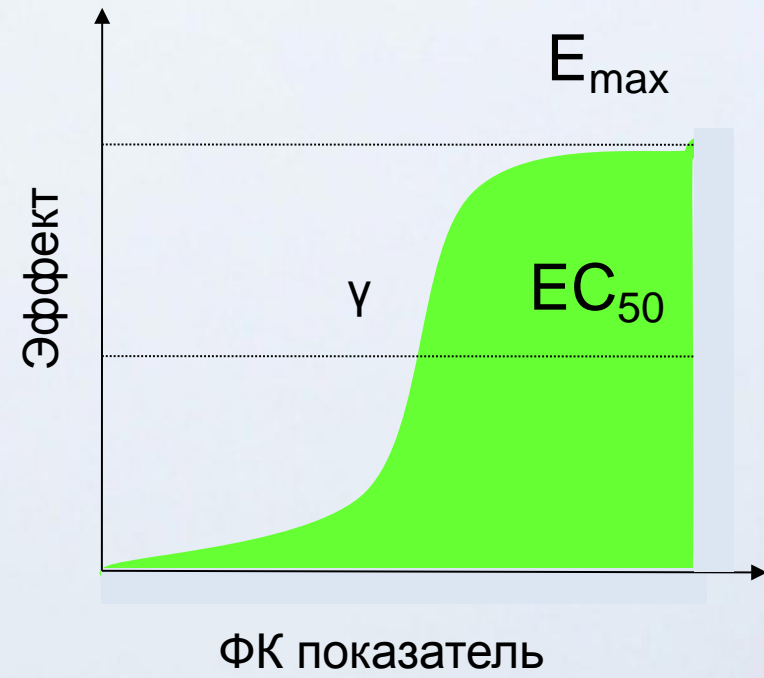
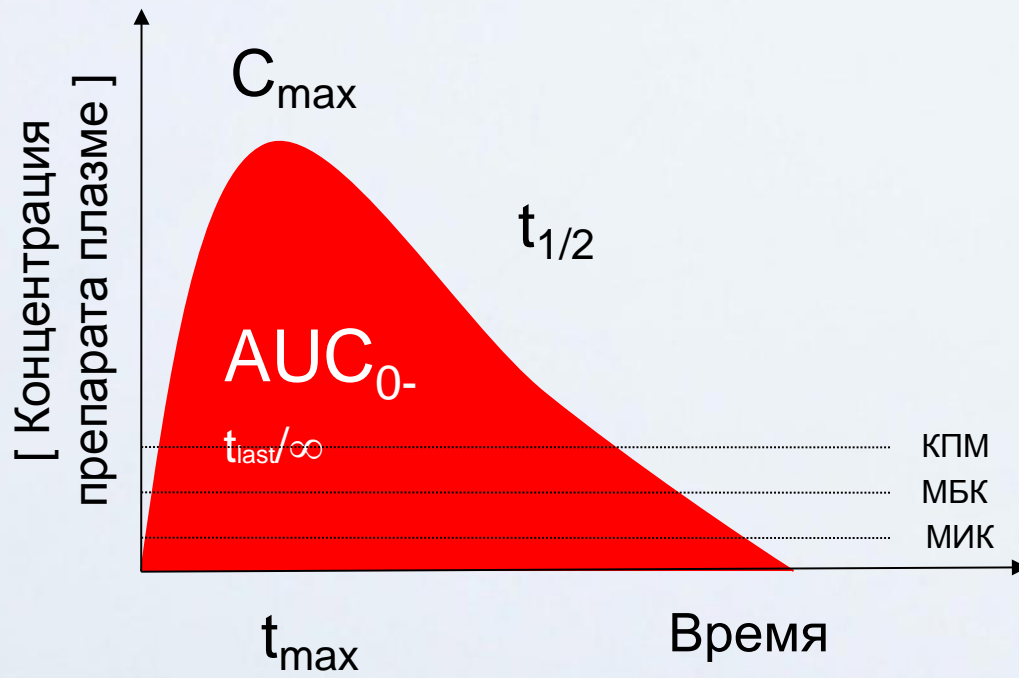
Джерри Дэвис, лектор по фармакологии инфекционных заболеваний, институт инфекционных заболеваний и глобального здравоохранения, институт трансляционной медицины, Ливерпульский университет



Обзор

- Взаимосвязь между фармакодинамикой и фармакокинетикой
- Фармакология противотуберкулезных препаратов II ряда
- Роль и значение исследований фармакокинетики
- Методы популяционной фармакокинетики
- Оптимальные стратегии дизайна

Понятия фармакокинетики



Туберкулез в 2017 году: поиск новых решений перед лицом новых вызовов

Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,

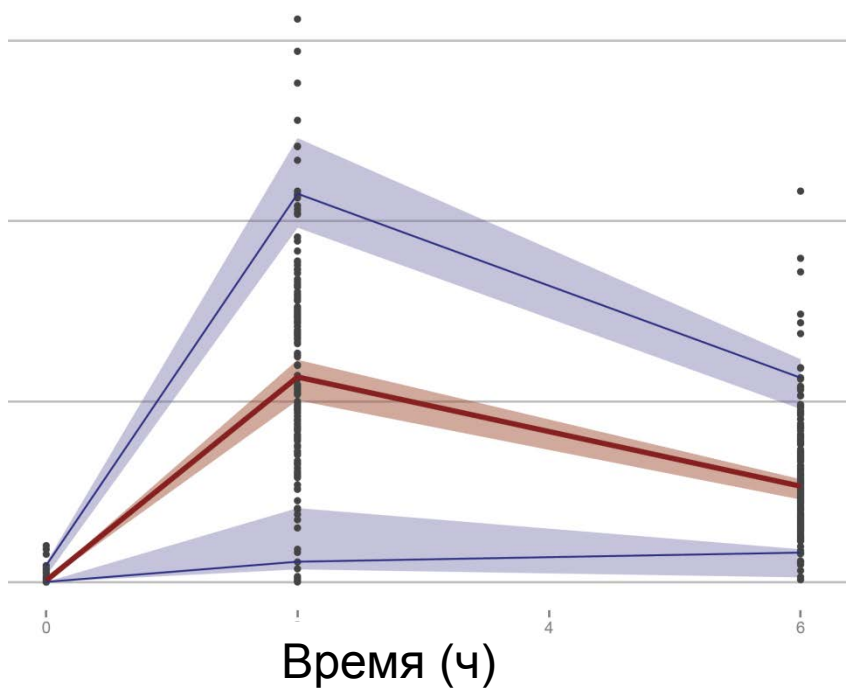
"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières



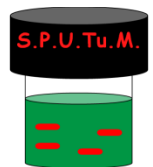
ФК рифампицина:

межиндивидуальная вариация

Концентрация рифампицина (мкг/мл)



СНиП	Аллели	CI/F
SLCO1B1		
rs11045819 (C→A)	0,86 / 0,14 / 0	Незнач.
Rs4149032 (T→C)	0,51 / 33,9 / 14,9	Незнач.
AADAC		
Rs1803155 (G→C)	0,18 / 0,46 / 0,52	Незнач.
Rs61733692 (T→C)	1 / 0 / 0	-
CES-1		
Rs12149368 (G→C)	0,99 / 0,10 / 0	-



McCallum A, CID

Туберкулез в 2017 году: поиск новых решений перед лицом новых вызовов

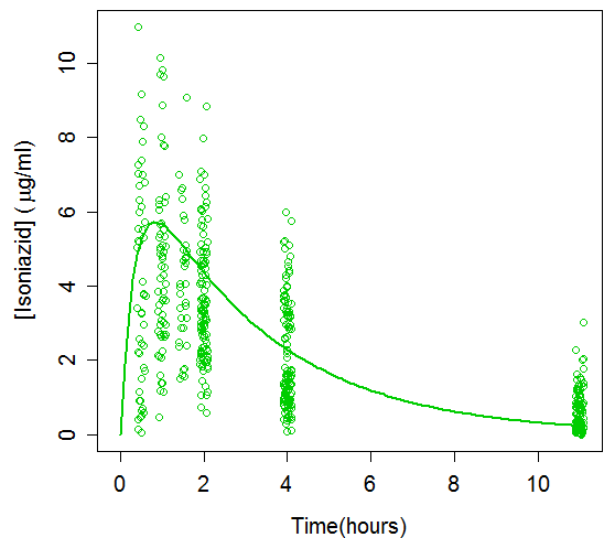
Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,

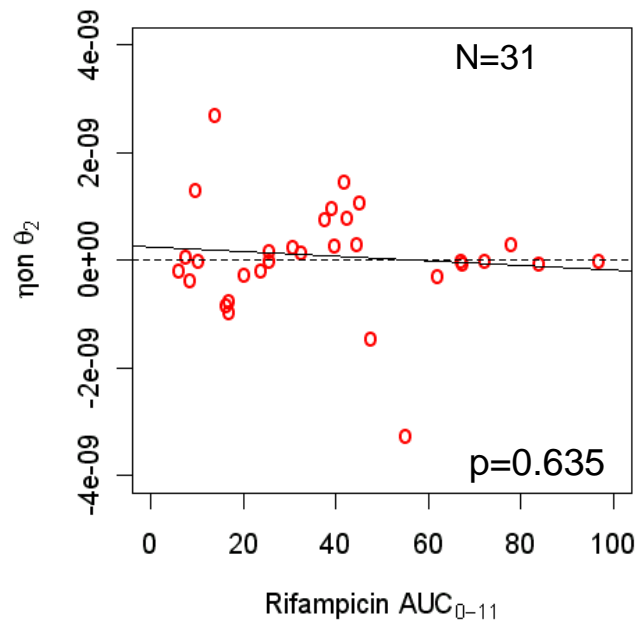
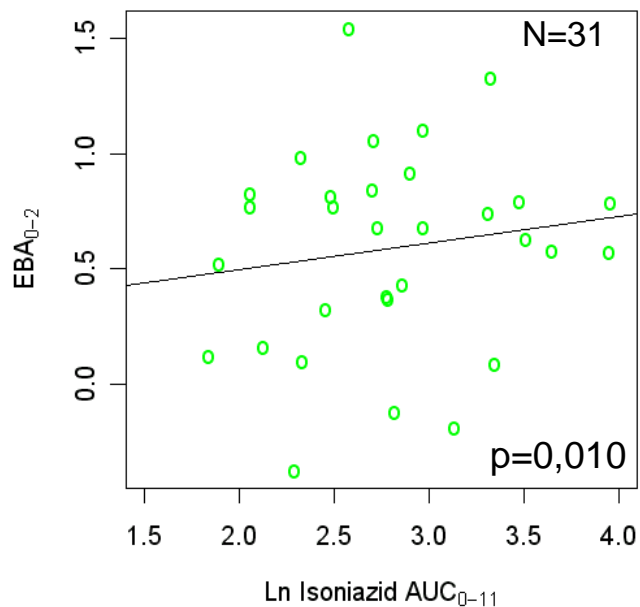
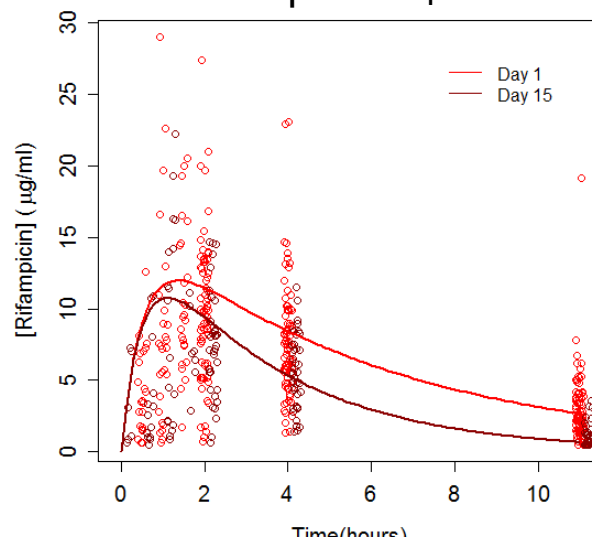
"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

ФК и ФД комбинированной терапии

Изониазид

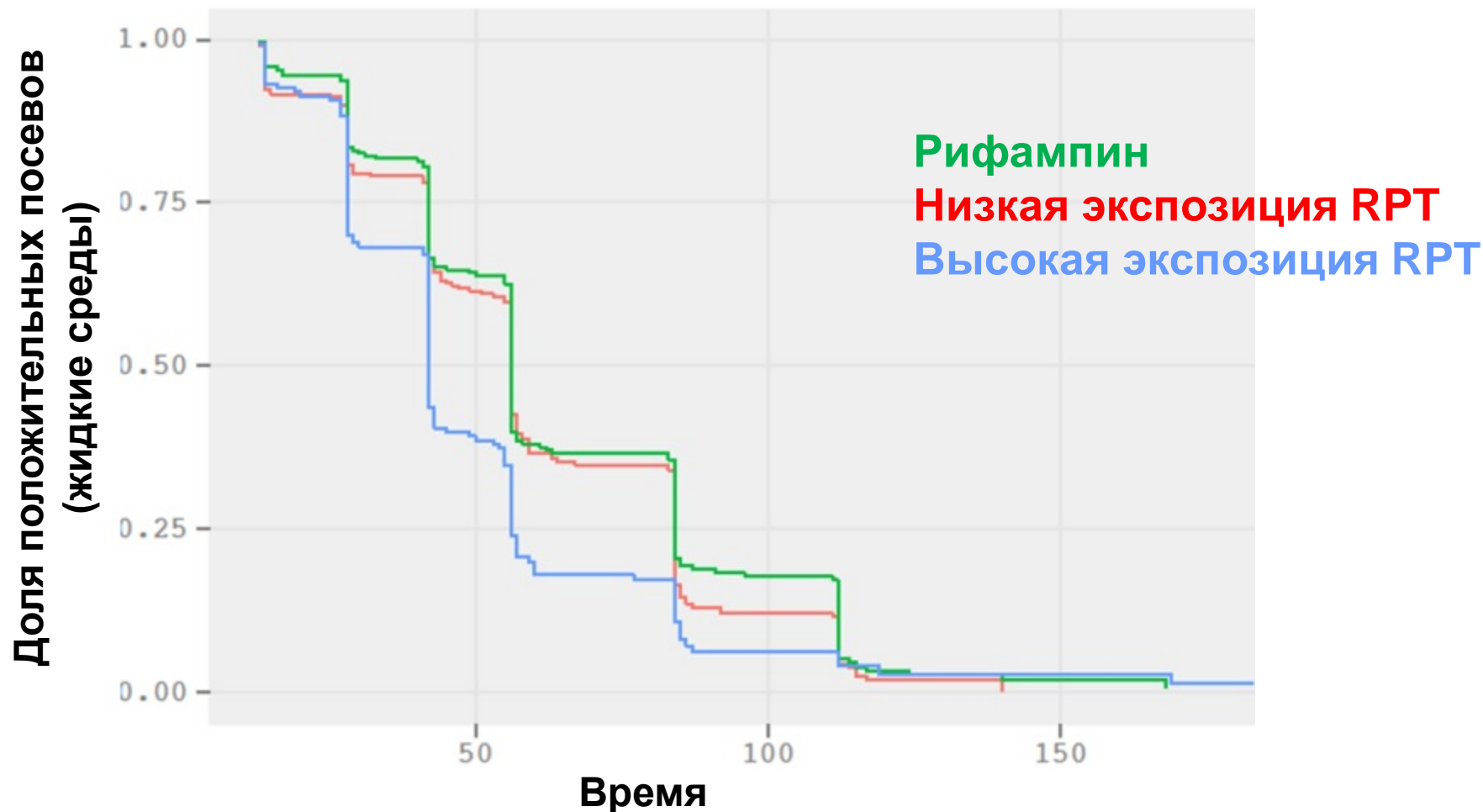


Рифампицин





Эффект рифапентина зависит от экспозиции – исследование 29/29X



Фармакология ПТП II ряда

- По большинству препаратов:
- Мало доклинических исследований ФК/ФД
- По многим не опубликованы данные исследований фазы I
- Мало пострегистрационных исследований, многие из них только для терапевтического мониторинга
- Анализ данных клинических исследований ФК-ФД практически или полностью отсутствует



Роль и значение фармакокинетики

- Подтверждение целевой экспозиции в популяции
- Характеристика межиндивидуальной вариации и вариации в подгруппах
- Точность интерпретации взаимосвязи дозы и эффекта
- Уточнение взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики
- Изучение взаимосвязи фармакокинетики и побочных действий
- Определение групп риска

Практические вопросы фармакокинетики

- Время персонала
- Однократный/многократный забор образцов
- Особый температурный режим
- Плазмаферез
- Криогенное хранение при -80°C в жидком азоте
- Разработка методов исследования

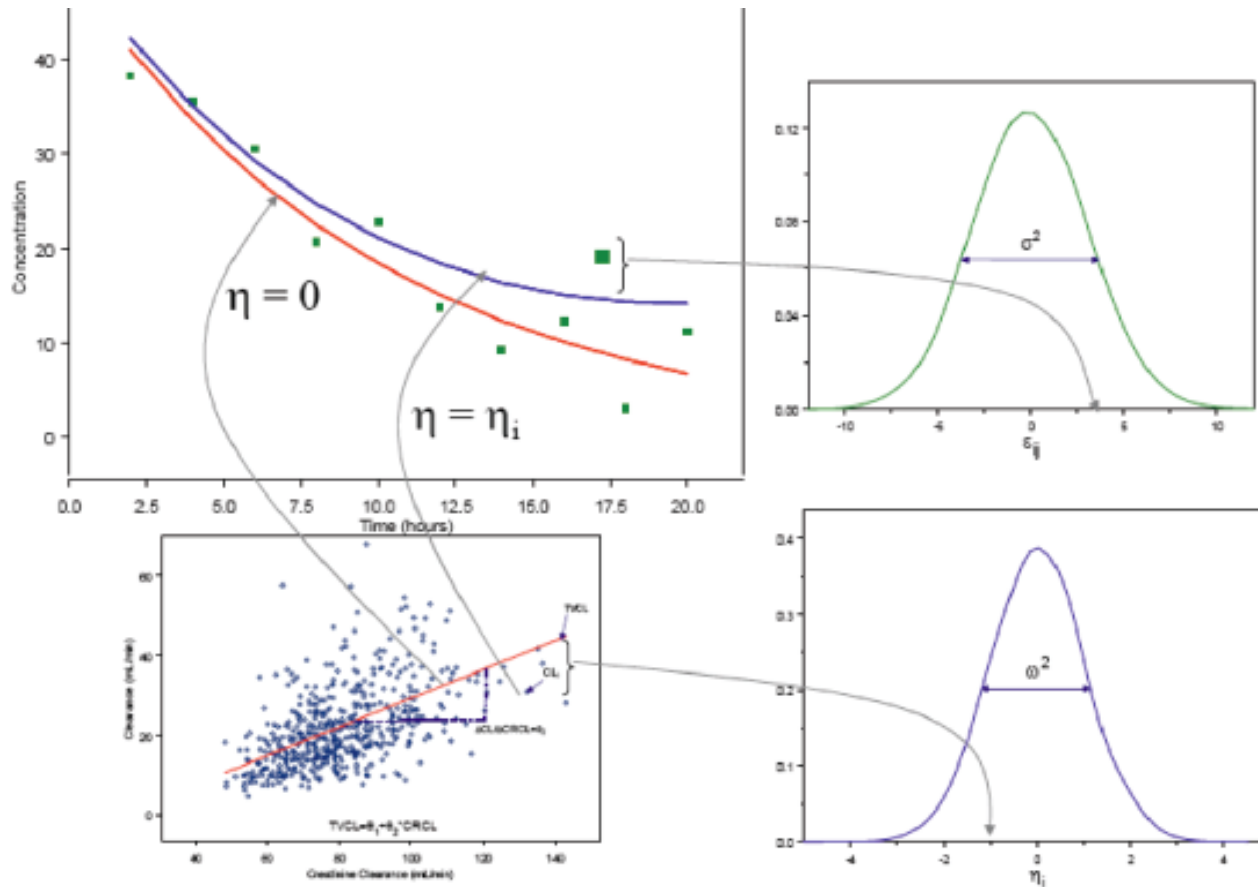


Туберкулез в 2017 году: поиск новых решений перед лицом новых вызовов

Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

Что такое популяционная фармакокинетика?



Льюис Б. Шейнер
1940—2004

Estimation of population characteristics of pk characteristics from routine clinical data Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe

VV 1977 J PK PD 5 (5) 445-479

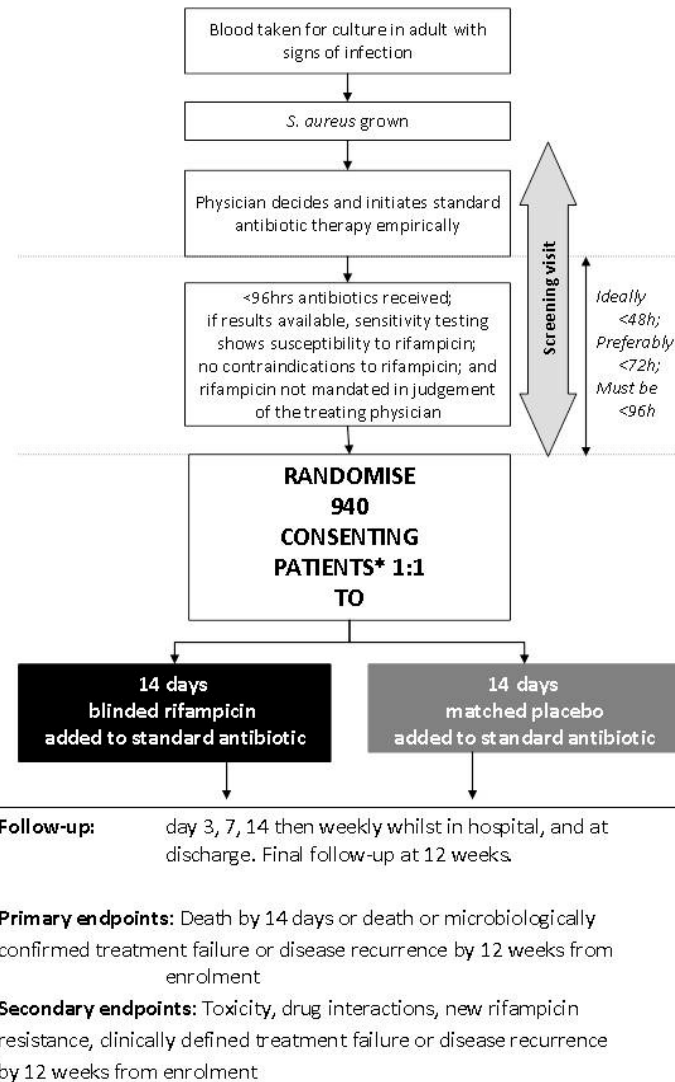
Sheiner L. Learning versus confirming in drug development. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997;**61**(3):275-291.

Оптимальный дизайн

Дизайн исследования в отношении параметров
возможно оптимизировать с помощью матрицы частичных
производных модели

Мощность исследования можно путем разложения
модели в ряд Тейлора первого порядка

ARREST: протокол и ограничения



- Образцы забираются в тот же день, что образцы для определения фармакодинамических конечных точек
- Вариант дизайна с интенсивным контролем: 8 образцов собираются на 0, 3 и (или) 7 день (плюс еще один образец в первый раз в день 0)
- Вариант дизайна с выборочным контролем: 3 образца, день 0 и (или) 3
- Размер выборки фиксирован 70/110/110 (три варианта дизайна)

Туберкулез в 2017 году: поиск новых решений перед лицом новых вызовов

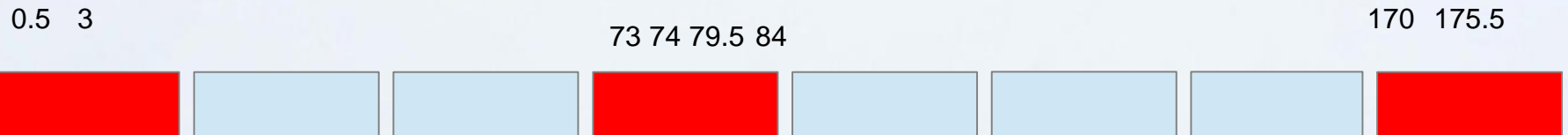
Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,

"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

ARREST: дизайн исследования ФК

Блок 1 N=70 (интенсивный контроль)



Блок 2 N=110 (выборочный контроль)



Блок 3 N=110 (выборочный контроль)



0 24 48 72 96 120 144 168 192

Туберкулез в 2017 году: поиск новых решений перед лицом новых вызовов

Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,

"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

ARREST: точность параметров

Параметр	Предполагаемое значение	Прогнозируемый КВ, %
С	70	70
С	91	91
С	77	77
С	70	70
С	71	71
С	99	99
С	97	97
С	96	96
С	79	79

Резюме

- Во взаимодействие фармакокинетики и фармакодинамики заключается основа и связь между доклиническими и клиническими разработками лекарственных препаратов
- Фармакокинетические данные могут оказаться незаменимыми для интерпретации результатов клинических исследований
- Крайне неполные данные о фармакокинетики и фармакодинамике противотуберкулезных препаратов II ряда
- Современные методики облегчают анализ разреженных данных
- Благодаря оптимальным подходам к дизайну возможны высокоэффективные и практичные стратегии отбора