Провели испытания на 16-и и 12-и добровольцах с целью выявить влияние некоторых дополнительно принимаемых лекарственных средств и добавок к пище (мультивитаминные препараты с микроэлементами) на фармакокинетические параметры долутегравира на нескольких режимах. Вот режимы, наиболее интересные (с 16-ю добровольцами) (Омепразол не будем рассматривать, т.к. он в итоге значимо не повлиял на фармакокинетические параметры dtg):

1. 50 мг раз в день только dtg (контрольный режим)
2. 50 мг dtg (S/GSK1349572) - раз в день с одновременным разовым приемом таблетки мультивитаминов с минералами «One A Day Maximum» от Bayer (MVI)
3. 50 мг dtg - раз в день с одновременным разовым приемом 20мл жидкого антацида (понижающего кислотность) «Maalox Advanctd Maximum Strenght» (Antacid)
4. 50 мг dtg - раз в день с приемом 20мл «Maalox Advanctd Maximum Strenght», спустя 2 часа после приема dtg

Известно, что активность всех исследованных и одобренных ингибиторов интегразы ИИ (включая dtg) основана на связывании их с ионами магния, используемых (арендованных у клетки человека) каталитическим сайтом интегразы ВИЧ в качестве кофакторов (образуют хелатный комплекс, связывающий активный сайт/центр интегразы ВИЧ с уже арендованными у клетки человека ионами магния и ДНК клетки человека) при интеграции (встраивании) в ДНК клетки человека. Тем самым достигается блокирование активного центра интегразы ВИЧ ингибитором интегразы и предотвращается внедрение/встраивание ДНК вируса в ДНК клетки человека.

На этом основании авторами КИ было сделано обоснованное предположение, что ионы магния наряду с ионами ряда других металлов, поступающие извне в организм человека (для возможности хелатирования, по определению, с валентностью равной больше единицы (минимум 2)), способны к образованию хелатных комплексов с ИИ, в нашем случае dtg, тем самым связывая данные молекулы ИИ и выключая их из процесса непосредственного ингибирования инегразы ВИЧ.

Следовательно, авторы КИ решили проверить как будет влиять на фармакокинетические параметры одновременное применение долутегравира с поливитаминными комплексами, содержащими ионы поливалентных металлов и антацидами, также содержащими данные катионы.

В итоге, после проведения КИ данное влияние на основные фармакокинетические параметры показано в таблицах 3, 4 и на графике 1:

**Table 3.**

Summary of plasma S/GSK1349572 PK parameters

| **Treatment regimen** | ***N*** | **Geometric mean (% CV)** |
| --- | --- | --- |
| ***C*max (μg/mL)** | ***C*24 (μg/mL)** | **AUC0–*t* (μg·h/mL)** | **AUC0–∞ (μg·h/mL)** |
| S/GSK1349572a  | 16  | 2.03 (25) | 0.51 (38) | 34.6 (31) | 35.6 (33) |
| S/GSK1349572 + MVIb  | 16  | 1.31 (25) | 0.34 (33) | 23.0 (29) | 23.7 (30) |
| S/GSK1349572 + antacidc  | 16  | 0.56 (29) | 0.13 (41) | 9.11 (36) | 9.40 (36) |
| S/GSK1349572 2 h before antacidd  | 16  | 1.67 (51) | 0.36 (42) | 25.7 (44) | 26.3 (45) |
| S/GSK1349572 fastede  | 12  | 1.84 (44) | 0.56 (63) | 31.0 (53) | 34.7 (57) |
| S/GSK1349572 fasted + omeprazolef  | 12  | 1.69 (19) | 0.53 (27) | 30.0 (22) | 34.8 (26) |

CV, coefficient of variation.

aS/GSK1349572 50 mg × 1 dose.

bS/GSK1349572 50 mg × 1 dose + MVI × 1 dose.

cS/GSK1349572 50 mg × 1 dose + 20 mL of antacid × 1 dose.

dS/GSK1349572 50 mg × 1 dose 2 h before 20 mL of antacid × 1 dose.

eS/GSK1349572 50 mg (fasted) × 1 dose.

fOmeprazole 40 mg once daily × 5 days (fasted) + S/GSK1349572 50 mg × 1 dose (2 h after omeprazole on day 5 only).

**Table 4.**

Treatment comparisons for S/GSK1349572

| **Plasma S/GSK1349572 PK parameter** | **GLS mean ratio (90% CI)** |
| --- | --- |
| **S/GSK1349572 + MVI/S/GSK1349572** | **S/GSK1349572 + antacid/S/GSK1349572** | **S/GSK1349572 2 h before antacid/S/GSK1349572** | **S/GSK1349572 + omeprazole/S/GSK1349572** |
| AUC0–∞  | 0.667 (0.552, 0.805) | 0.264 (0.219, 0.319) | 0.740 (0.613, 0.893) | 1.00 (0.808, 1.25) |
| *C*max  | 0.646 (0.540, 0.774) | 0.276 (0.231, 0.331) | 0.821 (0.686, 0.984) | 0.915 (0.754, 1.11) |
| *C*24  | 0.679 (0.560, 0.824) | 0.256 (0.211, 0.311) | 0.703 (0.579, 0.853) | 0.954 (0.752, 1.21) |

**Figure 1.**

Mean concentration–time profiles of S/GSK1349572 administered with or without MVI or antacid.



Из таблицы 3 видно, что уменьшение основных фармакокинетических показателей относительно режима 1 (только dtg) произошли в следующей степени:

1. Для режима 2 (dtg + MVI): AUC0-t (площадь под кривой концентрация-время (экспозиция лек. в-ва), ограничивающаяся последним детектируемым значением концентрации dtg, мкг\*ч/мл) уменьшилась на 34%; Cmax (максимальная концентрация dtg, мкг/мл) уменьшилась на 35%; C24 (концентрация dtg через 24 часа после приема предыдущей дозы dtg) уменьшилась на 33%.
2. Для режима 3 (dtg + antacid): AUC0-t уменьшилась на 74%; Cmax уменьшилась на 72%; C24 уменьшилась на 74%.
3. Для режима 4 (dtg за 2 часа до antacid): AUC0-t уменьшилась на 26%; Cmax уменьшилась на 18%; C24 уменьшилась на 29%.

В таблице 4 приведены значения соотношений = ratio средних геометрических значений = GLS mean (измеренных методом наименьших квадратов) и по сути представляют собой - какую часть от контрольных параметров составляют параметры на исследуемых режимах (т.е. не насколько уменьшилась величина исследуемого параметра относительно контрольного, а наоборот - какая часть от контрольного параметра осталась у исследуемого) и равняется GLS mean режима 2, либо режима 3, либо режима 4, деленное на GLS mean контрольного режима 1.

Во-первых, данные показатели продемонстрировали правильность предположения авторов КИ о влиянии ионов металлов на хелатирование dtg и на понижение его свободной концентрации в плазме.

Во-вторых, значительное расхождение в величине уменьшениия фармакокинетических параметров dtg режима 2 и режима 3 легко объясняется, если разобрать состав мультивитаминов и Маалокса. В мультивитаминах One A Day Maximum содержание ионов металлов на таблетку составляет: 162 мг кальция, 100мг магния, 18мг железа, 15мг цинка, 2мг меди. В Маалоксе содержание гидроксида алюминия и гидроксида магния на дозу 20 мл (4х5мл) составляет по 1600мг (4х400мг) каждого (в пересчете на элементарный магний, например, содержание его там составит 1600\*(МMg/МMg(OH)2) = 1600\*(24/58) = 662мг, что более чем в 2 раза превышает массу вместе взятых ионов металлов в One A Day Maximum.

В-третьих, прием антацида через 2 часа после приема dtg (режим 4) существенно снизил воздействие препарата на понижение фармакокинетических параметров dtg и его влияние на концентрацию dtg оказалось даже меньше, чем влияние одновременного приема с dtg мультивитаминов с микроэлементами в составе.

В-четвертых, если взять во внимание, что минимальная эффективная концентрация (МЭК) dtg, равна IC90 = 0,064мкг/мл, то сравнив с ней C24 на разных режимах приема dtg мы увидим во сколько раз концентрация через 24 часа после приема предыдущей дозы dtg больше опасной МЭК, а именно: C24(режим 2)/МЭК = 0,34/0,064 = 5,3 раз;

C24(режим 4)/МЭК = 0,36/0,064 = 5,6 раз;

C24(режим 3)/МЭК = 0,13/0,064 = 2 раза.

В последнем случае мы видим, что через 24 часа после предыдущей дозы dtg при одновременном употреблении с dtg антацида С24 находится в опасной близости от МЭК, а если учесть коэффициент вариации (т.е. мера разброса значений от величины среднего геометрического) из таблицы 3 для C24 равный 41% среди всего лишь 16 человек, мы понимаем, что у некоторых пациентов величина C24 dtg будет практически равняться МЭК=0,064мкг/мл (от C24 = 0,13мкг/мл в меньшую сторону, например, с учетом коэффициента вариации в 41% C24 в некоторых случаях будет равняться всего лишь 0,13мкг/мл\*0,59 = 0,077мкг/мл).

В-пятых, меня посетила мысль, а вдруг связывание dtg происходит только за счет ионов магния и неплохо бы провести КИ без него, но с ионами других металлов. Или же понять ионы каких металлов сильнее «глушат» dtg. И тут я наткнулся на КИ совместного применения dtg с фумаратом железа (антианемическое средство) и источником кальция в виде карбоната кальция

https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.439

и вот таблички оттуда:

Table 1. Study Treatment Description (с переводом)

| **Cohort** | **Treatment** | **Description** |
| --- | --- | --- |
| 1 | A | A single dose of dolutegravir 50 mg administered under fasted conditions (dtg отдельно натощак) |
|  | B | A single dose of dolutegravir 50 mg co‐administered with a single dose of calcium carbonate 1,200 mg under fasted conditions (dtg совместно с карбонатом кальция натощак) |
|  | C | A single dose of dolutegravir 50 mg co‐administered with a single dose of calcium carbonate 1,200 mg with a moderate‐fat (30%) meal (dtg совместно с с карбонатом кальция с умеренно жирной едой) |
|  | D | A single dose of dolutegravir 50 mg administered under fasted conditions 2 hours prior to administration of a single dose of calcium carbonate 1,200 mg (dtg натощак за 2 часа до приема кальция карбоната) |
| 2 | A | A single dose of dolutegravir 50 mg administered under fasted conditions (dtg отдельно натощак) |
|  | E | A single dose of dolutegravir 50 mg co‐administered with a single dose of ferrous fumarate 324 mg under fasted conditions (dtg совместно с фумаратом железа натощак) |
|  | F | A single dose of dolutegravir 50 mg co‐administered with a single dose of ferrous fumarate 324 mg with a moderate‐fat (30%) meal (dtg совместно с фумаратом железа с умеренно жирной едой) |
|  | G | A single dose of dolutegravir 50 mg administered under fasted conditions 2 hours prior to administration of a single dose of ferrous fumarate 324 mg (dtg натощак за 2 часа до приема фумарата железа) |

А вот результаты данных КИ:

Table 2. Summary of Plasma Dolutegravir Pharmacokinetic Parameters

Таблица с карбонатом кальция

|  | **Treatment** |
| --- | --- |
|  | **Geometric Mean (Coefficient of Variation, %)** |
|  | **Dolutegravir 50 mg Single Dose + Calcium Carbonate (CC) 1,200 mg Single Dose** |
| **Pharmacokinetic Parameters** | **Dolutegravir Alone, Fasted (n = 12)** | **Dolutegravir + CC, Fasted (n  = 12)** | **Dolutegravir + CC, Fed (n = 11)** | **Dolutegravir 2 h Prior + CC, Fasted (n = 11)** |
| AUC(0–∞) (μg ∙ h/mL) | 35.6 (62.3) | 21.8 (66.3) | 39.2 (46.6) | 33.8 (56.8) |
| Cmax (μg/mL)  | 1.98 (45.9) | 1.25 (45.0) | 2.13 (30.4) | 1.98 (46.1) |
| C24 (μg/mL) | 0.542 (66.0) | 0.332 (74.1) | 0.588 (54.3) | 0.493 (58.1) |
| tmax (h[a](https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.439#jcph439-note-0002_13))  | 3.00 (0.50, 6.00) | 2.00 (0.50, 12.00) | 3.00 (1.00, 6.02) | 3.00 (1.00, 4.00) |

Ниже таблица с фумаратом железа

|  |
| --- |
| Dolutegravir 50 mg Single Dose+Ferrous Fumarate (FF) 324 mg Single Dose |
|  | Dolutegravir Alone, Fasted (n = 11) | Dolutegravir + FF, Fasted (n = 11) | Dolutegravir + FF, Fed (n = 10) | Dolutegravir 2 h Prior + FF, Fasted (n = 10) |
| AUC(0–∞) (μg ∙ h/mL) | 33.6 (39.6) | 15.1 (52.6) | 34.1 (32.7) | 32.3 (47.2) |
| Cmax (μg/mL)  | 1.77 (40.6) | 0.742 (56.4) | 1.90 (25.3) | 1.79 (52.0) |
| C24 (μg/mL) | 0.528 (40.8) | 0.227 (55.7) | 0.540 (42.0) | 0.489 (47.9) |
| tmax (h[a](https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.439#jcph439-note-0002_14))  | 3.00 (1.00, 6.00) | 4.00 (2.00, 6.00) | 3.50 (1.00, 8.00) | 2.00 (0.50, 6.00) |

Из таблицы 2 видно, что уменьшение основных фармакокинетических показателей относительно режима А (только dtg) произошли в следующей степени:

1. Для режима В: AUC0-∞ уменьшилась на 39%; Cmax уменьшилась на 37%; C24 уменьшилась на 39%.
2. Для режима С: AUC0-∞ увеличилась на 10%; Cmax увеличилась на 8%; C24 увеличилась на 8%.
3. Для режима D: AUC0-∞ уменьшилась на 5%; Cmax уменьшилась на 0%; C24 уменьшилась на 9%.
4. Для режима E: AUC0-∞ уменьшилась на 55%; Cmax уменьшилась на 58%; C24 уменьшилась на 57%.
5. Для режима F: AUC0-∞ увеличилась на 1%; Cmax увеличилась на 7%; C24 увеличилась на 2%.
6. Для режима G: AUC0-∞ уменьшилась на 4%; Cmax увеличилась на 1%; C24 уменьшилась на 7%.

Из этих данных мы видим, что:

1. при использовании кальция карбоната в количестве 1200мг (эквивалентно элементарному кальцию массой 480мг) натощак совместно с dtg влияние на dtg (в сторону понижения) было примерно равно влиянию мультивитаминов из предыдущего КИ, при совместном потреблении с уеренно жирной пищей фарм. параметры dtg были даже лучше чем в режиме только с dtg, а применение карбоната кальция через 2 часа после dtg практически не изменяло параметры моноприема dtg.
2. при использовании фумарата железа в количестве 324мг (эквивалентно элементарному железу массой 107мг) натощак совместно с dtg влияние на dtg (в сторону понижения) было где-то посередине между мультивитаминами и антацидом из предыдущих КИ, при совместном потреблении с умеренно жирной пищей фарм. параметры dtg были даже лучше чем в режиме только с dtg, а применение фумарата железа через 2 часа после dtg практически не изменяло параметры моноприема dtg.
3. Таким образом ясно, что железо в количестве даже 107мг (против 662мг магния из предыдущих КИ) прилично связывает dtg, а вот кальций даже в количестве 480 мг все равно сравним лишь с мультивитаминами (основа 162мг кальция + 100мг магния). А вот пища значительно исправляет ситуацию.
4. Ну и во всех вариантах применения фумарата железа и карбоната кальция во вторых КИ С24 прилично не дотягивает до МЭК равной 0,064мкг/мл (при худшем раскладе C24 на режиме Е, равное 0,227мкг/мл больше в 3,5 раза чем МЭК).