



В.А. Евтеев¹  
Н.Д. Бунятян^{1,2} 
Е.Ю. Демченкова¹ 
А.Б. Прокофьев^{1,2} 

Сравнительная оценка рекомендаций по доклиническим исследованиям межлекарственного взаимодействия на уровне транспортеров

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ **Евтеев Владимир Александрович;** evteev@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Использование обоснованных рекомендаций по доклиническим исследованиям фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств на уровне транспортеров позволит повысить вероятность определения потенциально нефро- и гепатотоксичных лекарственных препаратов на этапе разработки и регистрации. Однако избыточные требования к количеству проводимых исследований могут повлечь за собой существенное увеличение стоимости готового лекарственного средства.

Цель. Сравнительный анализ нормативной документации по исследованиям межлекарственного взаимодействия на уровне транспортеров.

Обсуждение. Изменения регуляторных требований по межлекарственным взаимодействиям проанализированы в хронологическом порядке с момента появления первых руководств в 1997 г. Приведены примеры, подтверждающие, что множественность транспортеров, а также недостаток их специфических ингибиторов являются актуальными проблемами при оценке роли конкретного транспортера в распределении лекарственного средства и влияния этого транспортера на межлекарственные взаимодействия. Показано, что экстраполяция исследований по ингибированию транспортеров *in vitro* на результаты фармакокинетики *in vivo* может ввести в заблуждение.

Выводы. Разработка единого подхода к исследованиям межлекарственных взаимодействий на уровне транспортеров позволит повысить вероятность выявления потенциально токсичных лекарственных средств на этапе скрининга новых молекул. При этом целесообразно ограничить количество исследований транспортеров *in vitro* и *in vivo* и рекомендовать их только для лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном.

Ключевые слова: доклинические исследования; межлекарственные взаимодействия; транспортеры лекарственных средств; фармакокинетические модели; регуляторные требования

Для цитирования: Евтеев В.А., Бунятян Н.Д., Демченкова Е.Ю., Прокофьев А.Б. Сравнительная оценка рекомендаций по доклиническим исследованиям межлекарственного взаимодействия на уровне транспортеров. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(4):560–566. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-4-560-566>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Конфликт интересов. Н.Д. Бунятян, А.Б. Прокофьев – члены редакционной коллегии журнала «Вестник НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 и 2015 года соответственно. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Vladimir A. Evteev¹  
 Natalia D. Bunyatyan^{1,2} 
 Elena Yu. Demchenkova¹ 
 Alexey B. Prokofiev^{1,2} 

Comparative Evaluation of Recommendations for Preclinical Studies of Transporter-Mediated Drug–Drug Interactions

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Vladimir A. Evteev; evteev@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Sound recommendations for preclinical studies of transporter-mediated pharmacokinetic interactions of medicinal products can help increase the likelihood of identifying potentially nephrotoxic and hepatotoxic medicinal products at the development and authorisation stages. However, overly strict requirements for the number of studies to be performed may lead to a significant increase in the cost of finished medicinal products.

Aim. The aim was to compare regulatory documents on studying transporter-mediated drug–drug interactions (DDIs).

Discussion. This review examines changes in regulatory requirements for studying DDIs in chronological order from the first guidelines that appeared in 1997. As exemplified in this article, the multiplicity of transporters and the lack of specific inhibitors pose significant challenges in assessing the role of a particular transporter in drug distribution and drug–drug interactions. This comparative review shows that extrapolating from *in vitro* transporter inhibition studies to *in vivo* pharmacokinetics can be misleading.

Conclusions. A unified approach to studying transporter-mediated DDIs will increase the likelihood of identifying potentially toxic agents at the stage of new molecule screening. At the same time, it is advisable to limit the number of *in vitro* and *in vivo* transporter studies and recommend conducting these studies only for medicinal products with a narrow therapeutic index.

Keywords: preclinical studies; drug–drug interactions; transporters; pharmacokinetic models; regulatory requirements

For citation: Evteev V.A., Bunyatyan N.D., Demchenkova E.Yu., Prokofiev A.B. Comparative evaluation of recommendations for preclinical studies of transporter-mediated drug–drug interactions. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(4):560–566. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-4-560-566>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D registration No. 121022400082-4).

Disclosure. Natalia D. Bunyatyan and Alexey B. Prokofiev have been members of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011 and 2015, respectively. The other authors declare having no interest requiring disclosure in this article.

Введение

Результатом межлекарственных взаимодействий (МЛВ) на уровне транспортеров лекарственных средств (ЛС) может быть как снижение терапевтической эффективности ЛС, так и повышение их токсичности. МЛВ не всегда

могут быть выявлены при скрининге разрабатываемых ЛС и являются одной из основных причин отзыва с рынка уже используемых препаратов [1]. Процессы и технологические инновации, которые могут улучшить предсказуемость результатов доклинических исследований при их

трансфере в клиническую практику, особенно для новых соединений, позволяют значительно повысить эффективность и безопасность разрабатываемых ЛС [2]. Однако если не будут применяться должным образом рекомендации и соответствующие критерии во время разработки ЛС, то количество ненужных исследований может увеличиться, что скажется на сроках разработки и увеличит стоимость готового лекарственного препарата [3]. Рассмотрение этих факторов вместе с увеличением частоты полипрагмазии побудило регуляторные органы (Food and Drug Administration, FDA; European Medicines Agency, EMA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) разработать руководства, призванные помочь исследователям охарактеризовать и лучше понять потенциал МЛВ для ЛС, находящихся в стадии разработки. Следствием МЛВ может стать изменение как фармакокинетики, так и фармакодинамики ЛС, однако в настоящее время в центре внимания FDA и EMA находятся именно фармакокинетические взаимодействия.

Цель работы – сравнительный анализ нормативной документации по исследованиям межлекарственного взаимодействия на уровне транспортеров.

Первые руководства FDA¹ и EMA² по МЛВ были выпущены в 1997 г., с тех пор раз в 2–3 года выходили регулярные обновления и дополнения. Наибольшее внимание в первых версиях руководств уделялось семейству транспортеров ABC (ATP-binding cassette transporters, АТФ-связывающие транспортные белки), основным представителем которого является Р-гликопротеин (Pgp), который уже тогда был хорошо изучен. В это же время про поглощающие транспортеры SLC-семейства (solute carrier family, транспортеры растворенных веществ) было известно очень мало, поэтому первое упоминание МЛВ, связанных с поглощающими почечными и печеночными транспортерами, появилось в руководстве FDA в 2006 г., после того как были клонированы основные представители этого семейства, и было связано с началом активного исследования этих транспортеров.

Актуальные версии руководств FDA³ и EMA⁴ сходны по своей концепции и содержат следующие ключевые обновления:

- повышенное внимание к МЛВ на уровне транспортеров ЛС, в том числе рекомендации по проведению исследований как *in vitro*, так и *in vivo*;
- детальное руководство по использованию результатов исследований транспортеров ЛС *in vitro* в методологии дальнейших клинических исследований МЛВ;
- указания по работе с экспериментальными моделями, в частности физиологически обоснованными фармакокинетическими моделями (physiologically based pharmacokinetic models, PBPK), результаты использования которых в настоящее время признаются имеющими большее значение по сравнению с другими моделями;
- акцент на необходимости характеризовать и интерпретировать сложные МЛВ, взаимодействия метаболизирующих ферментов и транспортеров с ЛС в зависимости от генотипа пациента.

Изменения и дополнения в руководстве FDA

По сравнению с предыдущими версиями (2006 г. и ранее) наибольшее количество изменений относительно МЛВ на уровне транспортеров появилось в руководстве FDA⁵ в 2012 г. Существенно был изменен перечень исследуемых транспортеров. Помимо уже используемого Pgp (ABCB1) были рекомендованы еще 6 транспортеров: транспортеры органических анионов – OAT1 (SLC22A6), OAT3 (SLC22A8) и транспортер органических катионов – OCT2 (SLC22A2), являющиеся основными представителями поглощающих почечных транспортеров, ключевые печеночные транспортеры анионных полипептидов OATP1B1 (SLCO1B1) и OATP1B3 (SLCO1B3), а также белок устойчивости к раку молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP) из ABC-семейства (ABCG2).

В руководстве приведены схемы принятия решений о проведении *in vitro* и (или) *in vivo* исследования транспортеров в соответствии с рекомендациями, предложенными Международным консорциумом по транспортерам (International Transporter Consortium, ITC) [4], представлены списки рекомендуемых ингибиторов и субстратов транспортеров. Согласно требованиям FDA рекомендовано более точное пороговое

¹ Guidance for industry. Drug metabolism / Drug interaction studies in the drug development process: studies in vitro. FDA; 1997.

² CPMP/EWP/560/95 Note for guidance on the investigation on drug interactions. EMA; 1997.

³ <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-interactions-relevant-regulatory-guidance-and-policy-documents>

⁴ EMA/CHMP/ICH/652460/2022 Drug interaction studies. ICH M12 harmonised guideline. 2022.

⁵ FDA-2006-D-0036-0032 Drug interaction studies – study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Guidance for industry. FDA; 2012.

значение почечной и печеночной элиминации – 25% исследуемого ЛС для возможности инициировать эксперимент с использованием данного ЛС в качестве субстрата транспортеров ОСТ/ОАТ/ОАТР – вместо рекомендованных ИТС пороговых значений 30 и 50% соответственно. Кроме того, FDA рекомендует для оценки концентрации ингибитора транспортеров BCRP и Pgp использовать общее значение максимальной концентрации ЛС в плазме крови (C_{max}) в отличие от рекомендованной ИТС концентрации ЛС, не связанного с белками плазмы.

Изменения и дополнения в руководстве ЕМА

В актуальной версии руководства ЕМА⁶, в отличие от руководства FDA, даны рекомендации по срокам проведения исследований. ЕМА, как и ИТС, рекомендует использовать для определения концентрации ингибитора транспортеров концентрацию ЛС, не связанного с белками плазмы. Подобные различия в рекомендациях регуляторных органов могут создавать проблемы для разработчиков ЛС, особенно если одни и те же экспериментальные данные приводят к различным прогнозам и интерпретациям потенциального МЛВ. Например, если исследуемое соединение характеризуется низким показателем связывания с белками плазмы, то считается, что оно обладает низким потенциалом для МЛВ. В этом случае, согласно руководству FDA, проведения клинических исследований не требуется, а согласно руководству ЕМА – требуется, и наоборот в противоположном случае. Другой пример: FDA дает конкретные рекомендации по использованию прогностических моделей, основанных на результатах исследований *in vitro*, для соединений со смешанным (как ингибирующим, так и индуцирующим) воздействием на транспортеры и метаболизирующие ферменты, а в руководстве ЕМА заявлено, что, учитывая ограниченный опыт прогнозирования МЛВ подобных веществ, для них необходимо провести исследования *in vivo*.

В список транспортеров ЛС в руководстве ЕМА был добавлен транспортер солей желчных кислот (bile salt export pump, BSEP), который необходимо изучить из-за возможного риска развития гепатотоксических нежелательных реакций при его ингибировании. Следует отметить, что руководство ЕМА более детализировано в части исследований транспортеров по сравнению с руководством FDA, где дан лишь предписывающий подход в виде дерева решений.

Проблемы, возникающие при изучении межлекарственного взаимодействия на уровне транспортеров

Результаты исследований МЛВ, опосредованных метаболизирующими ферментами, которые были получены за последние 20–30 лет, позволяют достаточно точно прогнозировать клиренс ЛС. При этом механизм МЛВ, возникающего в результате взаимодействия ЛС с транспортерами, все еще недостаточно изучен. Действительно, в руководстве ЕМА при подчеркнутой важности оценки МЛВ на уровне транспортеров даны только общие рекомендации по подходам к исследованиям и подтверждено, что экстраполяция взаимодействий транспортеров ЛС *in vitro* / *in vivo* в настоящее время требует дополнительного изучения. Существует несколько доводов, иллюстрирующих сложности, связанные с оценкой МЛВ на уровне транспортеров и с несовершенством нормативных указаний, регламентирующих эти исследования. Учитывая современный уровень знаний в области МЛВ, преждевременно давать и применять подробное руководство по исследованию транспортеров и однозначные критерии оценки результатов.

Разнообразие транспортеров. В настоящее время известно более 400 генов, кодирующих изоформы транспортеров семейств ABC и SLC [5], что создает одну из самых больших проблем для понимания роли конкретного транспортера в распределении ЛС и его влияния на МЛВ. Кроме того, многие транспортеры, как поглощающие, так и выбрасывающие, имеют перекрывающуюся субстратную специфичность, что вызывает дополнительные сложности при анализе, поскольку эти транспортеры могут функционировать как в одном направлении, так и в противоположных. В таком случае влияние отдельных транспортеров будет зависеть от их вклада в общий процесс. Кроме того, ингибирование одного транспортера может быть компенсировано активностью другого таким образом, что в итоге не будет наблюдаться заметного влияния на фармакокинетику ЛС. При этом экстраполяция исследований по ингибированию транспортеров *in vitro* на результаты фармакокинетики *in vivo* может ввести в заблуждение. Из-за перекрестной субстратной специфичности, когда ЛС взаимодействует с несколькими транспортерами, последствия этого взаимодействия часто могут быть непредсказуемыми, особенно в случаях, если транспортеры функционируют в противоположных направлениях. Эти сложности ограничивают прямую экстраполяцию

⁶ ЕМА/CHMP/ICH/652460/2022 Drug interaction studies. ICH M12 harmonised guideline. 2022.

результатов исследований *in vitro* на ожидаемые результаты *in vivo* только на основании данных о субстратах или ингибиторах представляющего интерес транспортера и подчеркивают необходимость целостного понимания транспортеров, участвующих в распределении ЛС.

В качестве примера следует привести результаты нескольких исследований *in vivo*. Так, в опытах на мышах, нокаутированных по транспортерам Oatp, было показано, что нокаут по Oatp1b2 оказывал меньшее влияние на фармакокинетику правастатина по сравнению с нокаутом по Oatp1a/1b, при котором было отмечено семикратное увеличение концентрации препарата [6]. Однако ингибирование активности нескольких транспортеров с противоположными функциями также может иметь и компенсаторный эффект. В другом исследовании было показано, что в случае перорального приема метотрексата нокаут отдельно по Mgp2, Mgp3 и Vcgp приводил к изменению системного распределения препарата в 1,4, 0,8 и 1,7 раза соответственно. Двойной нокаут по Mgp2 и Vcgp привел к трехкратному увеличению системного AUC метотрексата. Однако дополнительный нокаут Mgp3 снижал системное воздействие до уровня мышей дикого типа (AUC у мышей с тройным нокаутом составлял 90% от такового у мышей дикого типа) [7]. Прогнозы, основанные на ингибировании отдельных транспортеров, затруднительны из-за отсутствия полного понимания процесса элиминации.

Дополнительным препятствием на пути к целостному пониманию роли транспортеров в МЛВ является рост числа научных работ о транспортерах за последнее десятилетие. С каждым годом продолжает поступать новая информация. В частности, в работе [8] описаны результаты клонирования почечных транспортеров семейства SLC подсемейства MATE (multidrug and toxin extrusion, выводящие транспортеры лекарственных средств и токсинов) – MATE1 и MATE2-K. Эти транспортеры располагаются на апикальной мембране клеток почечных канальцев и печени и имеют сходную субстратную специфичность с OCT-транспортерами. В настоящее время считается, что MATE-транспортеры могут иметь более важное значение для выведения положительно заряженных ЛС через почки, чем OCT, поэтому эти транспортеры почти сразу же были включены в рекомендации и FDA, и EMA. В частности, циметидин, в настоящее время рекомендованный FDA в качестве ингибитора OCT2 *in vivo*, является более мощным ингибитором MATE1 и MATE2-K [9]. Точно так же метформин, рекомендуемый в качестве

маркерного субстрата OCT2 *in vivo*, обладает большим сродством к OCT1 и MATE1/MATE2-K, которые также принимают участие в его распределении [10]. Исследование циметидина ясно иллюстрирует, является ли транспортер ограничивающим фактором в общем распределении ЛС, которое, к сожалению, нельзя смоделировать *in vitro* в стандартных опытах по определению сродства субстрата к транспортеру. В соответствии с этим однократная доза широко применяемого в клинической практике мощного ингибитора OATP1B1 рифампина оказывает значительное влияние на фармакокинетику аторвастатина, но не варфарина, несмотря на полученные *in vitro* данные, что все три соединения являются субстратами OATP1B1 и восприимчивы к ингибированию рифампином [11].

Отсутствие специфических ингибиторов транспортеров. Еще одним важным препятствием к пониманию роли транспортеров в выведении ЛС и МЛВ является отсутствие специфических ингибиторов транспортеров, в том числе включенных в рекомендованный список руководств FDA и EMA. На это же указывают и данные ИТС: так, например, метотрексат является субстратом для пяти транспортеров, а циклоспорин указан как ингибитор для семи транспортеров [5]. Отсутствие специфических субстратов и ингибиторов в значительной степени является результатом разнообразия транспортеров, а также их широкой субстратной специфичности. Без специфических ингибиторов интерпретация данных в отношении роли транспортеров и их влияния на МЛВ может быть неоднозначной, и существуют серьезные ограничения в экстраполяции результатов от *in vitro* до *in vivo* и от одного исследования МЛВ с одним субстратом/ингибитором к другому. Эта проблема вызвала продолжающиеся дебаты о том, насколько важны МЛВ на уровне транспортеров для получения необходимой информации на основании рекомендованных клинических исследований МЛВ *in vivo* с использованием одного субстрата или ингибитора, как описано в действующей версии руководства FDA.

Многое из того, что сегодня известно об участии транспортеров в распределении ЛС, было получено по результатам исследований *in vitro* на моделях клеточных линий, экспрессирующих транспортеры (например, клетки Caco-2, HepG2), или клеток, трансфицированных генами транспортеров. Многие из этих клеточных линий также экспрессируют значительное количество других транспортеров, что требует использования специфических ингибиторов для правильной идентификации роли, которую может играть

конкретный исследуемый транспортер. Однако, учитывая дефицит специфических ингибиторов, интерпретация результатов транспорта *in vitro* в ряде случаев может быть неоднозначной и вводящей в заблуждение. Точно так же отсутствие селективных ингибиторов создает серьезную проблему для определения влияния конкретных транспортеров *in vivo* на распределение ЛС. Даже при наличии относительно специфических ингибиторов интерпретация исследований *in vivo*, направленных на определение влияния специфических транспортеров, не является однозначной. В ранних исследованиях было показано повышение концентрации иматиниба в плазме крови (в 3,8 раза) у мышей дикого типа при его введении с ингибитором Pgp валсподаром или двойным ингибитором Pgp/Vcgr элакридидаром, на основании чего был сделан вывод, что Pgp/Vcgr принимают участие в распределении иматиниба [12]. Однако более поздние исследования показали, что назначение иматиниба совместно с элакридидаром или пантопразолом вызывает трехкратное повышение AUC иматиниба и понижает его выведение как у нокаутированных по Mdr1a/1b, Vcgr мышей, так и у мышей дикого типа [13]. Эти результаты подчеркивают отсутствие специфичности даже у наиболее подробно характеризованных ингибиторов транспортеров. Очевидно, что подобные непредвиденные эффекты в фармакокинетике ЛС не добавляют ясности в понимание причинно-следственной связи, необходимой для корректной экстраполяции данных об ингибировании транспортеров *in vitro*.

Вклад отдельных транспортеров в межлекарственные взаимодействия. Еще одной проблемой, с которой сталкиваются исследователи при изучении фармакокинетики ЛС, является определение роли конкретного транспортера в транспорте данного ЛС. В экспериментах на животных, нокаутированных по генам изучаемых транспортеров, было показано, что потеря одного транспортера, как правило, приводит к компенсаторному увеличению (в среднем

в 2 раза) экспрессии других транспортеров, схожих по субстратной специфичности, а также метаболических ферментов [14]. Однако существуют и альтернативные примеры, в частности, результаты проведенного генетического профилирования в отношении Mgp2 [14] и Oatp1b2 [15] не показывают четкого паттерна по увеличению экспрессии генов, которые компенсировали бы нокаут транспортера.

Следует отметить, что количество зарегистрированных МЛВ, относящихся к транспортерам подсемейства OATP1B, более чем в три раза превышает количество МЛВ для почечных транспортеров семейств OCT и OAT [5].

Заключение

Результаты анализа нормативной документации FDA и EMA по межлекарственному взаимодействию свидетельствуют об увеличении интереса к исследованиям транспортеров лекарственных средств. Пересмотр и совершенствование регуляторных требований связаны с активным изучением SLC-транспортеров (OAT, OCT, MATE), которые были клонированы за последние два десятилетия. Тем не менее абсолютное количество известных межлекарственных взаимодействий, опосредованных транспортерами, по сравнению с опосредованными метаболизирующими ферментами, все еще относительно невелико. Таким образом, предстоит определить, оправданы ли проводимые согласно рекомендациям регуляторных органов рутинные исследования новых транспортеров, роль которых в метаболизме лекарственных средств в настоящее время менее изучена по сравнению с Pgp и OATP1B1.

Принимая во внимание относительно небольшое число выявленных межлекарственных взаимодействий, связанных с новыми почечными транспортерами (OCT, OAT, MATE), было бы разумным ограничить количество исследований транспортеров *in vitro* и *in vivo* и рекомендовать их только для лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huang SM, Strong JM, Zhang L, Reynolds KS, Nalini S, Temple R, et al. New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(6):662–70. <https://doi.org/10.1177/0091270007312153>
- DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(3):272–7. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.295>
- Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):203–14. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
- Zamek-Gliszczynski MJ, Sangha V, Shen H, Feng B, Wittmer MB, Varma MVS, et al. Transporters in drug

- development: International transporter consortium update on emerging transporters of clinical importance. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(3):485–500. <https://doi.org/10.1002/cpt.2644>
5. Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):215–36. <https://doi.org/10.1038/nrd3028>
 6. Iusuf D, Sparidans RW, van Esch A, Hobbs M, Kenworthy KE, van de Steeg E, et al. Organic anion-transporting polypeptides 1a/1b control the hepatic uptake of pravastatin in mice. *Mol Pharm.* 2012;9(9):2497–504. <https://doi.org/10.1021/mp300108c>
 7. Vlaming ML, Pala Z, van Esch A, Wagenaar E, de Waart DR, van de Wetering K, et al. Functionally overlapping roles of Abcg2 (Bcrp1) and Abcc2 (Mrp2) in the elimination of methotrexate and its main toxic metabolite 7-hydroxymethotrexate *in vivo*. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):3084–93. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-2940>
 8. Masuda S, Terada T, Yonezawa A, Tanihara Y, Kishimoto K, Katsura T, et al. Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2127–35. <https://doi.org/10.1681/asn.2006030205>
 9. Ito S, Kusuhara H, Yokochi M, Toyoshima J, Inoue K, Yuasa H, et al. Competitive inhibition of the luminal efflux by multidrug and toxin extrusions, but not basolateral uptake by organic cation transporter 2, is the likely mechanism underlying the pharmacokinetic drug–drug interactions caused by cimetidine in the kidney. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;340(2):393–403. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.184986>
 10. Tsuda M, Terada T, Ueba M, Sato T, Masuda S, Katsura T, et al. Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;329(1):185–91. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.147918>
 11. Frymoyer A, Shugarts S, Browne M, Wu AHB, Frassetto L, Benet LZ. Effect of single-dose rifampin on the pharmacokinetics of warfarin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(4):540–7. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.142>
 12. Bihorel S, Camenisch G, Lemaire M, Scherrmann JM. Modulation of the brain distribution of imatinib and its metabolites in mice by valsopodar, zosuquidar and elacridar. *Pharm Res.* 2007;24(9):1720–8. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9278-4>
 13. Oostendorp RL, Buckle T, Beijnen JH, van Telligen O, Schellens JHM. The effect of Pgp (Mdr1a/1b), BCRP (Bcrp1) and Pgp/BCRP inhibitors on the *in vivo* absorption, distribution, metabolism and excretion of imatinib. *Invest New Drugs.* 2009;27(1):31–40. <https://doi.org/10.1007/s10637-008-9138-z>
 14. Chen C, Stock JL, Liu X, Shi J, Van Deusen JW, DiMattia DA, et al. Utility of a novel Oatp1b2 knockout mouse model for evaluating the role of Oatp1b2 in the hepatic uptake of model compounds. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(9):1840–5. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.020594>
 15. Chu XY, Strauss JR, Mariano MA, Li J, Newton DJ, Cai X, et al. Characterization of mice lacking the multidrug resistance protein MRP2 (ABCC2). *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(2):579–89. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.098665>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.А. Евтеев – сбор и анализ нормативных документов; Н.Д. Бунятян – критическая переработка текста рукописи; Е.Ю. Демченкова – написание текста рукописи; А.Б. Прокофьев – формулирование концепции работы и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Vladimir A. Evteev collected and analysed of regulatory documents. Natalia D. Bunyatyan critically revised the material. Elena Yu. Demchenkova drafted the manuscript. Alexey B. Prokofiev devised the study idea and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Евтеев Владимир Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>
evteev@expmed.ru

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>
bunyatyan@expmed.ru

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Поступила 03.07.2023

После доработки 04.10.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Vladimir A. Evteev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>
evteev@expmed.ru

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>
bunyatyan@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Received 3 July 2023

Revised 4 October 2023

Accepted 23 November 2023