

β-лактамы — межлекарственное взаимодействие на уровне транспортеров органических анионов OAT1 и OAT3

И. А. Мазеркина*, В. А. Евтеев, А. Б. Прокофьев, О. В. Муслимова, Е. Ю. Демченкова

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

Резюме. Транспортеры органических анионов (OAT1/3) играют ключевую роль в выведении большинства β-лактамов антибиотиков из организма. Поскольку субстратами OAT1/3 являются также нестероидные противовоспалительные средства, противовирусные, противоопухолевые и другие препараты, это создает условия для межлекарственного взаимодействия (МЛВ). Цель работы — определить на основании данных научной литературы вероятность и значимость, а также возможность прогнозирования МЛВ β-лактамов антибиотиков на уровне транспортеров органических анионов. Показано, что в клинической практике ингибирование выведения β-лактамов антибиотиков используют для повышения их системной экспозиции и снижения стоимости антибиотикотерапии. Ингибиторы OAT циластатин и бетамипрон используются в комбинированных препаратах для снижения нефротоксичности карбапенемов. С другой стороны, отмечено, что повышение концентрации β-лактамов антибиотиков вследствие ингибирования OAT может привести к появлению нежелательных реакций. В связи с этим Европейское агентство по лекарственным средствам и Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств рекомендуют при разработке новых лекарственных средств в случае значимого почечного выведения ($\geq 25\%$) проводить исследования их транспорта OAT1/3 *in vitro* с вычислением константы ингибирования K_i и/или концентрации полумаксимального ингибирования IC_{50} для прогнозирования МЛВ. Выявлено, что одной из основных проблем при этом является вариабельность значений K_i и IC_{50} между лабораториями и необходима разработка единых общих рекомендаций по методикам определения данных показателей для различных транспортеров.

Ключевые слова: транспортеры органических анионов; β-лактамы антибиотиков; межлекарственное взаимодействие; ингибирование транспортеров органических анионов; прогнозирование межлекарственного взаимодействия

Для цитирования: Мазеркина ИА, Евтеев ВА, Прокофьев АБ, Муслимова ОВ, Демченкова ЕЮ. β-лактамы антибиотиков — межлекарственное взаимодействие на уровне транспортеров органических анионов OAT1 и OAT3. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):177–183. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-177-183>

***Контактное лицо:** Мазеркина Ирина Анатольевна, mazerkina@expmed.ru

β-Lactam Antibiotics—Drug-Drug Interaction Mediated by Organic Anion Transporters OAT1 and OAT3

I. A. Mazerkina*, V. A. Evteev, A. B. Prokofiev, O. V. Muslimova, E. Yu. Demchenkova

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

Abstract. Organic anion transporters OAT1 and OAT3 play a key role in elimination of most β-lactam antibiotics. Since nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antivirals, antitumor agents, and some other drugs are also substrates of OAT1/3, this enables drug-drug interaction (DDI). The aim of the study was to analyze scientific literature to determine the likelihood and significance of β-lactam antibiotic DDI mediated by organic anion transporters, as well as potential for predicting it. In clinical practice, inhibition of β-lactam antibiotic elimination is used to increase systemic exposition and reduce the cost of antibiotic therapy. OAT inhibitors (cilastatin, betamipron) are used in combination drugs to reduce nephrotoxicity of carbapenems. On the other hand, an increase in the concentration of β-lactams due to OAT inhibition may lead to adverse drug reactions. Therefore, the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration recommendations for the development of new drugs state that in the case of significant renal excretion ($\geq 25\%$) it is necessary to investigate OAT1/3 transport *in vitro* and calculate inhibition constant K_i and/or half maximal inhibitory concentration IC_{50} for predicting DDI. One of the main problems is the variability of K_i and IC_{50} values between laboratories, which requires the development of general recommendations for different transporters as regards methods of determination of these parameters.

Key words: organic anion transporters; β-lactam antibiotics; drug-drug interaction; inhibition of organic anion transporters; prediction of drug-drug interaction

For citation: Mazerkina IA, Evteev VA, Prokofiev AB, Muslimova OV, Demchenkova EYu. β-lactam antibiotics—drug-drug interaction mediated by organic anion transporters OAT1 and OAT3. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):177–183. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-177-183>

***Corresponding author:** Irina A. Mazerkina; mazerkina@expmed.ru

Применение антибиотиков, в частности β -лактамов, в современных условиях полипрагматии повышает необходимость прогнозирования и предупреждения межлекарственных взаимодействий (МЛВ).

Взаимодействие лекарственных средств (ЛС) на уровне метаболизма с помощью изоферментов цитохрома P450 хорошо изучено и включается в инструкции по применению ЛС. В то же время происходит накопление данных о взаимодействии ЛС на уровне транспортеров. Локализация транспортеров на границах различных тканей и сред позволяет им принимать участие в абсорбции, распределении и выведении ЛС, а широкий субстратный диапазон транспортеров является основой для МЛВ. Международным консорциумом по транспортерам (International Transporter Consortium, ИТС) была выделена группа из 7 транспортеров возрастающей клинической важности с учетом их роли во взаимодействии ЛС, в которую были включены транспортеры органических анионов 1 и 3 (OAT1/3) [1].

Транспортеры органических анионов (organic anion transporter, OAT1 и OAT3) играют ключевую роль в выведении β -лактамов антибиотиков [2–4]. Поскольку большинство β -лактамов не подвергаются биотрансформации в печени, то их МЛВ происходит преимущественно на уровне почечных транспортеров. Исключением являются некоторые цефалоспорины: цефоперазон и цефпирамид, которые выводятся преимущественно с желчью, цефтибутен и цефтриаксон — в сопоставимых пропорциях с мочой и желчью.

Кроме β -лактамов антибиотиков субстратами OAT1/3 являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [5–7], антагонисты рецепторов ангиотензина II [8], метотрексат [9], фуросемид [10], противовирусные препараты [11–14], а также аминок- и жирные кислоты, циклические нуклеотиды, простагландины, уремические токсины [15]. Такой широкий субстратный диапазон приводит к неизбежности в той или иной степени МЛВ на уровне этих транспортеров.

Цель работы — определить на основании данных научной литературы вероятность и значимость, а также возможность прогнозирования межлекарственного взаимодействия β -лактамов антибиотиков на уровне транспортеров органических анионов OAT1/3.

В обзоре кроме оригинальных данных последних лет используются релевантные данные более ранних исследований.

ИНГИБИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТА β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА УРОВНЕ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ И ЕГО ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

OAT1 (SLS22A6) и OAT3 (SLS22A8) располагаются на базолатеральной мембране эпителиальных

клеток проксимальных почечных канальцев и перемещают органические анионы в клетку путем их обмена на внутриклеточные дикарбоксилаты, преимущественно α -кетоглутарат [16]. В дальнейшем переносе органических анионов в просвет канальца участвуют расположенные на щеточной каемке апикальной мембраны транспортеры выброса, преимущественно это белки множественной лекарственной резистентности (Multidrug resistance-associated protein) MRP2 (ABCC2) и MRP4 (ABCC4), а также белок устойчивости к раку молочной железы (Breast cancer resistance protein) BCRP (ABCG2) [17].

Транспорт органических анионов через проксимальные почечные канальцы и взаимодействие на этом уровне изучались еще в прошлом веке: парааминогиппуровая кислота (*p*-aminohippuric acid, РАН) и флюоресцеин применялись как индикаторы канальцевой секреции [18]. Во время Второй мировой войны в условиях дефицита пенициллина для уменьшения его выведения и повышения системной экспозиции использовались предположительные конкуренты: бензойная кислота, РАН [19], диодраст [20] и каронамид [21], а позже, с 1950-х годов — пробенецид [22]. После идентификации в 1996 году «нового почечного транспортера» (Novel kidney transporter, NKT) [23], который впоследствии получил название транспортера органических анионов 1 (OAT1), начинается изучение почечного транспорта органических анионов и их взаимодействия на уровне экспрессии транспортеров с использованием различных клеточных моделей. Было подтверждено, что РАН и флюоресцеин являются субстратами OAT, а пробенецид — ингибитором.

Влияние ингибирования OAT на эффективность β -лактамов антибиотиков. Эффективность β -лактамов зависит от продолжительности их пребывания в плазме крови в концентрации, превышающей минимальную ингибирующую активность для патогена. Для увеличения времени пребывания антибиотика в такой концентрации в крови используются различные вещества:

- 1) ингибиторы β -лактамазы (клавулановая кислота, тазобактам и сульбактам);
- 2) ингибиторы дегидропептидазы-1 (ДГП-1). В частности, имипенем применяют только в комбинации с циластатином, который, блокируя ДГП-1, препятствует быстрому разложению имипенема;
- 3) ингибиторы транспортеров, участвующих в почечной экскреции β -лактамов антибиотиков — пробенецид и бетамипрон.

Пробенецид — наиболее известный и давно применяемый ингибитор транспортеров органических анионов. Был предложен в 1950 г. в качестве вещества, снижающего выведение и увеличивающего экспозицию пенициллина [22]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован, в США рекомендован в качестве адъювантной терапии

при лечении β-лактамами антибиотиками некоторых инфекций, в частности гонореи и нейросифилиса¹. В исследованиях пробенецид также широко используется как ингибитор OAT1 и OAT3.

Другой применяемый в клинической практике ингибитор OAT — бетамипрон доступен только в комбинации с панипеном в форме препарата Carbenin [24]. Препятствуя захвату панипена, бетамипрон предупреждает его разрушение в клетках почечных канальцев ДГП-1 и таким образом удлиняет его экспозицию. Препарат зарегистрирован в Японии и Китае.

Влияние ингибирования OAT на токсичность β-лактамов антибиотиков. Повышение концентрации ЛС в результате снижения выведения может привести к проявлению нежелательных явлений, т.е. к повышению токсичности. Известна нейротоксичность и нефротоксичность β-лактамов антибиотиков [25–27]. Нейротоксичность обусловлена химической структурой β-лактамов: их способностью связываться с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и провоцировать развитие судорог. Описан судорожный потенциал пенициллина, некоторых цефалоспоринов (цефепима) и карбапенемов (имипенема). Одним из механизмов нефротоксичности β-лактамов является повышение нагрузки на клетки почечного эпителия в случае, если происходит накопление антибиотика, когда захват превышает выброс, либо при его активной экскреции, что может привести к прямому токсическому действию на клетку [28]. Так, самым нефротоксичным цефалоспорином был цефалоридин: его захват в клетку сопровождается минимальной секрецией в просвет канальца, что приводило к тяжелому повреждению почек [3] и стало причиной запрета его применения.

S. Imani и соавт. в ретроспективном анализе историй болезни 378 пациентов, получавших β-лактамы антибиотиков (пиперациллин, меропенем и флуклоксациллин), показали связь концентрации β-лактамов антибиотиков в сыворотке с нейро- и нефротоксическими проявлениями. Были определены пороговые концентрации антибиотиков, превышение которых повышало вероятность токсичности [29].

Таким образом, если при ингибировании OAT произойдет повышение системной концентрации β-лактамов антибиотиков, это может усилить их нейротоксический потенциал. Почечное выведение при ингибировании OAT, напротив, снижается, и ве-

роятность развития нефротоксичности уменьшается. Экспериментально было показано, что нефротоксичность высоких доз карбапенемов снижалась при применении бетамипрона [30–31]. В комбинированном препарате Carbenin бетамипрон не только повышает эффективность панипена, но играет нефропротекторную роль [24]. Было показано, что циластатин кроме ингибирования ДГП-1 также обладает ингибирующим действием на OAT, оказывает дополнительный нефропротекторный эффект в комбинации с имипенемом [32].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ β-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА УРОВНЕ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кроме целевого применения ингибиторов OAT1/3 для удлинения экспозиции и снижения нефротоксичности β-лактамов антибиотиков возможно и нецелевое ингибирование OAT другими ЛС, которые являются субстратами OAT1/3 и имеют более высокое сродство к транспортеру. В большинстве случаев МЛВ на уровне белков-транспортеров происходит их конкурентное ингибирование. Возможность развития нежелательных МЛВ на уровне транспортеров принята во внимание в рекомендациях Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)² и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по исследованию транспортеров при разработке новых ЛС³.

Клинические последствия взаимодействия ЛС на уровне транспортеров OAT1/3 зависят от нескольких факторов, перечисленных ниже.

1. Степень участия почечного выведения ЛС в общем клиренсе. В соответствии с рекомендациями FDA и EMA почечное выведение ЛС считается значимым, если оно составляет ≥ 25% от общего клиренса. В таком случае при разработке нового ЛС следует провести исследования ЛС *in vitro* на предмет, является ли оно субстратом OAT1/3, а также OCT2 (Organic cation transporter), MATE1 и MATE2-K (multidrug and toxin extrusion). Как было указано выше, большинство β-лактамов антибиотиков выводятся почечной секрецией и являются субстратами OAT1 и OAT3.

2. Степень сродства ЛС к данному транспортеру. Если вещество обладает большим сродством

¹ Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2015; 64(RR3):1–137. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>

² *In vitro* drug interaction studies — Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Jan 2020. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

Clinical drug interaction studies — Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry. Jan 2020. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

³ Guideline on the investigation of drug interactions. EMA, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC50012960_6.pdf

к транспортеру, оно может конкурентно ингибировать транспортер для другого вещества. При оценке ингибирования транспортеров используются те же показатели, что и при оценке ингибирования ферментов:

- константа Михаэлиса (K_m) — кинетическая константа (с размерностью концентрации), которая соответствует концентрации субстрата, при которой скорость реакции составляет половину от максимального значения;

- концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) — является количественным индикатором, который показывает, сколько нужно ингибитора для ингибирования биологического процесса (в случае транспортировки — ингибирования переноса конкретного субстрата) на 50%, т.е. это показатель эффективности ингибитора при ингибирующем биохимическом или биологическом взаимодействии. Значение IC_{50} зависит от используемого субстрата;

- константа ингибирования (K_i) — значение концентрации вещества-ингибитора, когда оно связано с половиной доступных рецепторов в равновесном состоянии системы и является показателем мощности ингибитора. K_i представляет собой постоянную величину. Чем ниже значение K_i или IC_{50} , тем больше сродство вещества к транспортеру и тем значительней его ингибирующий потенциал. Согласно руководствам FDA и EMA, при исследовании взаимодействия ЛС с транспортерами рекомендуется определять значение K_i или IC_{50} .

В зависимости от сродства к транспортеру одно и то же вещество в различных комбинациях может выступать и как субстрат, и как ингибитор. Например, РАН является классическим субстратом OAT1 и применяется в исследованиях *in vitro* в качестве контрольного вещества для определения активности OAT1, а также для определения степени ингибирования OAT1 другими ЛС. В то же время ее применяли с пенициллином для снижения его выведения и повышения системной экспозиции антибиотика [19]. Есть экспериментальные данные о том, что РАН снижает почечный клиренс цефалоспоринов [33]. Также есть данные, что цефалоспорины ингибируют захват РАН на уровне OAT [34–35].

В таблице 1 представлены значения K_i и IC_{50} , полученные в экспериментальных работах для β -лактамов антибиотиков, а также некоторых известных ингибиторов OAT. Для удобства значения приведены в одинаковых единицах — микромоль на литр (мкМ) — и ограничены целыми числами.

Вариабельность значений K_i и IC_{50} , полученных в разных лабораториях, может быть связана с условиями экспериментов: использованием различных клеточных культур и моделей, разных контрольных субстратов, а также различных способов вычисления K_i , поскольку единой общепринятой методики расчетов не существует. Для прогнозирования ингибирующих свойств ЛС у человека EMA рекомендует использовать такую систему *in vitro*, в которой функционируют транспортеры, присущие человеку *in vivo*⁴. В экспериментальных работах в зависимости от цели и возможностей используются клеточные модели с экспрессией как человеческих OAT (hOAT), так и OAT других видов (например, крыс rOat). EMA и FDA рекомендуют при планировании исследований использовать источники литературы, а также допускается разработка собственных научно обоснованных методик.

Клиническая значимость МЛВ, установленного при взаимодействии ЛС *in vitro*, обусловлена сопоставимостью терапевтической концентрации ЛС с концентрацией, вызывающей ингибирование. По рекомендации FDA исследуемое *in vitro* ЛС обладает ингибирующим потенциалом для почечных транспортеров OAT1/3 при отношении максимальной концентрации несвязанной фракции к IC_{50} , равном или превышающем 0,1. В этом случае рекомендовано исследование на добровольцах *in vivo* с применением субстратов транспортеров для определения изменений их фармакокинетических показателей⁵. Учитывая достаточно высокие значения K_i и IC_{50} (табл. 1), в целом вероятность активности β -лактамов в качестве ингибиторов OAT низка, скорее они окажутся в роли ингибированного ЛС.

В настоящее время клиническая значимость МЛВ β -лактамов антибиотиков на уровне OAT1/3 доказана для взаимодействия с пробенецидом⁶. Пробенецид является неселективным ингибитором OAT1/3 и широко используется в экспериментальных работах, а также применяется в клинической практике в США для лечения подагры. При его сочетании с β -лактамами антибиотиками рекомендована коррекция дозы последних. А. Ivanyuk и соавт. был проведен углубленный анализ литературы о МЛВ на уровне почечных транспортеров (1099 источников), по результатам которого были даны практические рекомендации [40]. Для β -лактамов антибиотиков кроме взаимодействия с пробенецидом на уровне OAT1/3 также указывается на клинически значимое подавление некоторыми из них (клоксациллин, пиперациллин, цефазолин) выведения тенофовира.

⁴ Guideline on the investigation of drug interactions. EMA, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC50012960_6.pdf

⁵ In vitro drug interaction studies — Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Jan 2020. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

⁶ Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2015;64(RR3):1–137. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>

Таблица 1. Значения K_i и IC_{50} некоторых β-лактамовых антибиотиков и ингибиторов OAT1 и OAT3

Table 1. K_i and IC_{50} values for some β-lactam antibiotics and inhibitors of OAT1 and OAT3

Антибиотик/ингибитор Antibiotic/inhibitor	OAT1		OAT3	
	K_i , мкМ/μМ	IC_{50} , мкМ/μМ	K_i , мкМ/μМ	IC_{50} , мкМ/μМ
Цефалотин Cefalotin	220 ^[3] , 530 ^[35] , 290 ^[36]	570 ^[35]	40 ^[3] , 48 ^[35]	80 ^[35]
Цефоперазон Cefoperazone	210 ^[3] , 480 ^[35]	780 ^[35]	1890 ^[3] , 670 ^[35]	1050 ^[35]
Цефазолин Cefazolin	180 ^[3] , 560 ^[35] , 450 ^[36]	960 ^[35] , 101 ^[2]	550 ^[3] , 780 ^[35]	740 ^[35] , 117 ^[2]
Цефтриаксон Ceftriaxone	230 ^[3]	840 ^[35]	4390 ^[3]	2000 ^{>[35]}
Цефалоридин Cefaloridine	740 ^[3] , 1320 ^[35] , 2330 ^[36]	1580 ^[35] , 2470 ^[2]	2460 ^[3] , 1140 ^[35]	1260 ^[35] , 626 ^[2]
Цефотаксим Cefotaxime	3130 ^[3]	2000 ^{>[35]}	290 ^[3]	800 ^[35]
Цефамандол Cefamandole	30 ^[3]	450 ^[35]	46 ^[3]	90 ^[35]
Цефадроксил Cefadroxil	6140 ^[3]	2000 ^{>[35]}	46 ^[3]	1780 ^[35]
Цефалексин Cefalexin	—	2000 ^{>[35]}	—	630 ^[35]
Цефдинир Cefdinir	—	692 ^[2]	—	272 ^[2]
Цефотиам Cefotiam	—	640 ^[2]	—	213 ^[2]
Цефтибутен Ceftibuten	—	563 ^[2]	—	247 ^[2]
Цефаклор Cefaclor	—	1096 ^[2]	—	120 ^[2]
Цефтизоксим Ceftizoxime	—	3599 ^[2]	—	957 ^[2]
Бетамипрон Betamipron	24 ^[37]	—	48 ^[37]	—
Циластатин Cilastatin	1470 ^[37]	—	231 ^[37]	—
Пробенецид Probenecid	12 ^[37]	—	9 ^[37] , 4 ^[39]	—
Бензилпенициллин Benzylpenicillin	1703 ^[38]	—	202 ^[39]	—
Парааминоhipпурат Para-aminohippurate	—	—	712 ^[39]	—

Примечание. K_i — константа ингибирования; IC_{50} — концентрация полумаксимального ингибирования; OAT — транспортер органических анионов; «—» — отсутствие данных.

Note. K_i —inhibition constant; IC_{50} —half maximal inhibitory concentration; OAT—organic anion transporter; — no data available.

Остальные описанные в литературе МЛВ имеют в основном экспериментальную значимость. Например, бензилпенициллин является известным селективным субстратом OAT3. В экспериментальных работах бензилпенициллин ингибировал почечную секрецию ацикловира у крыс, снижая его почечный клиренс на 55%, что приводило к увеличению площади под фармакокинетической кривой (AUC) на 24% [41]. Пробенецид, РАН и бензилпени-

циллин ингибировали захват меропенема клетками с экспрессией hOAT3 [39]. Также в экспериментах отмечалось повышение концентрации цефотиама в плазме крыс за счет ингибирования hOAT3 желчными кислотами. [42]. Сидерофоровый цефалоспори́н цефидерокол повышал у здоровых добровольцев максимальную концентрацию розувастатина в плазме, по оценке авторов, повышение было клинически малозначимым [43].

Имеются экспериментальные данные о стимуляции экспрессии ОАТ1 и повышении накопления РАН в почечной ткани при воздействии дексаметазона [44]. Клиническая значимость этих данных не изучалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибирование канальцевой секреции на уровне ОАТ при применении β -лактамов антибиотиков обладает как преимуществами, так и рисками. С одной стороны, это может повысить эффективность и снизить стоимость лечения, а также снизить нефротоксическое действие. С другой стороны, вследствие повышения системной концентрации может повыситься вероятность нежелательных явлений, в частности нейротоксичности.

Изучение МЛВ на клеточных культурах *in vitro* позволяет оценить вероятность МЛВ *in vivo*. Основная проблема — большая вариабельность значений K_1 и IC_{50} между лабораториями, что требует разработки единых общих рекомендаций по методикам определения данных показателей для различных транспортеров.

Вклад авторов. И. А. Мазеркина — анализ литературы, ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных или целостностью всех частей статьи; В. А. Евтеев — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания;

А. Б. Прокофьев — критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; О. В. Муслимова — сбор данных литературы, участие в редактировании текста; Е. Ю. Демченкова — работа с источниками литературы, анализ данных.

Authors' contributions. Irina A. Mazerkina—analysis of scientific literature, overall responsibility for all aspects of the study, thorough assessment of data reliability and integrity of all parts of the paper; Vladimir A. Evteev—analysis and interpretation of the study results, review of the paper contents; Aleksey B. Prokofiev—review of the paper contents, approval of the final version of the paper for publication; Olga V. Muslimova—data collection, editing the text; Elena Yu. Demchenkova—literature review, analysis of data.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590047-6).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590047-6).

Конфликт интересов. А. Б. Прокофьев является членом редакционной коллегии журнала «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Aleksey B. Prokofiev is a member of the Editorial Board of “The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products”. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):215–36. <https://doi.org/10.1038/nrd3028>
- Ueo H, Motohashi H, Katsura T, Inui K. Human organic anion transporter hOAT3 is a potent transporter of cephalosporin antibiotics, in comparison with hOAT1. *Biochem Pharmacol.* 2005;70(7):1104–13. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.06.024>
- Takeda M, Babu E, Narikawa S, Endou H. Interaction of human organic anion transporters with various cephalosporin antibiotics. *Eur J Pharmacol.* 2002;438(3):137–42. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01306-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01306-7)
- Vanwert AL, Bailey RM, Sweet DH. Organic anion transporter 3 (Oat3/Slc22a8) knockout mice exhibit altered clearance and distribution of penicillin G. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(4):F1332–41. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00319.2007>
- Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, et al. Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(2):534–9. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.037580>
- Apiwatanakul N, Sekine T, Chairoungdua A, Kanai Y, Nakajima N, Sophasan S, et al. Transport properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by organic anion transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Mol Pharmacol.* 1999;55(5):847–54. PMID: 10220563
- Nozaki Y, Kusuhara H, Kondo T, Iwaki M, Shiroyanagi Y, Nakayama H, et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(3):1162–70. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.121491>
- Sato M, Iwanaga T, Mamada H, Ogihara T, Yabuuchi H, Maeda T, et al. Involvement of uric acid transporters in alteration of serum uric acid level by angiotensin II receptor blockers. *Pharm Res.* 2008;25(3):639–46. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9401-6>
- Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Hosoyamada M, Cha SH, et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(2):666–71. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.034330>
- Cha SH, Sekine T, Fukushima JI, Kanai Y, Kobayashi Y, Goya T, et al. Identification and characterization of human organic anion transporter 3 expressing predominantly in the kidney. *Mol Pharmacol.* 2001;59(5):1277–86. <https://doi.org/10.1124/mol.59.5.1277>
- Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, Katsura T, Inui K. Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). *Pharm Res.* 2007;24(4):811–5. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9196-x>
- Truong DM, Kaler G, Khandelwal A, Swaan PW, Nigam SK. Multi-level analysis of organic anion transporters 1, 3, and 6 reveals major differences in structural determinants of antiviral discrimination. *J Biol Chem.* 2008;283(13):8654–63. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708615200>
- Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Kobayashi Y, Yamamoto T. Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal antiviral transport. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(3):918–24. <https://doi.org/10.1124/jpet.300.3.918>
- Ahn S-Y, Bhatnagar V. Update on the molecular physiology of organic anion transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(5):499–505. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32830b5d5d>
- Srimaroeng C, Perry JL, Pritchard JB. Physiology, structure, and regulation of the cloned organic anion transporters. *Xenobiotica.* 2008;38(7–8):889–935. <https://doi.org/10.1080/00498250801927435>
- Burckhardt BC, Burckhardt G. Transport of organic anions across the basolateral membrane of proximal tubule cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2003;146:95–158. <https://doi.org/10.1007/s10254-002-0003-8>
- El-Sheikh AAK, Masereeuw R, Russel FGM. Mechanisms of renal anionic drug transport. *Eur J Pharmacol.* 2008;585(2–3):245–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.085>

18. Бреслер ВМ, Наточин ЮВ. Угнетение диуретиками секреции флюоресцина в проксимальном канальце почки лягушки (прижизненное исследование методом контактной микроскопии). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1973;75(6):67–9. [Bresler VM, Natchin YuV. Inhibition of fluorescein secretion by the diuretics in the proximal tubule of the frog kidney (intravital study by contact microscopy). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1973;75(6):67–9 (In Russ.)]
19. Beyer KH, Flippin H, Verwey WF, Woodward R. The effect of para-aminohippuric acid on plasma concentration of penicillin in man. *JAMA*. 1944;126(16):1007–9. <https://doi.org/10.1001/jama.1944.02850510015003>
20. Rammelkamp C, Bradley S. Excretion of penicillin in man. *Proc Soc Exper Biol & Med*. 1943;53:30. <https://doi.org/10.3181/00379727-53-14171>
21. Beyer KH, Miller AK, Russo HF, Patch E, Verwey WF. The inhibitory effect of caronamide on the renal elimination of penicillin. *Am J Physiol*. 1947;149(2):355–68. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1947.149.2.355>
22. Beyer KH, Russo HF, Tillson EK, Miller AK, Verwey WF, et al. 'Benemid,' p-(di-n-propylsulfamyl)-benzoic acid; its renal affinity and its elimination. *Am J Physiol*. 1951;166(3):625–40. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1951.166.3.625>
23. Lopez-Nieto CE, You G, Barros EJJ, Beier DR, Nigam SK. Molecular cloning and characterization of a novel transport protein with very high expression in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:1301.
24. Goa KL, Noble S. Panipenem/betamipron. *Drugs*. 2003;63(9):913–25; discussion 926. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363090-00005>
25. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 2017;21(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1856-1>
26. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin*. 1997;13(4):741–62. [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(05\)70367-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(05)70367-5)
27. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy*. 2011;31(4):408–23. <https://doi.org/10.1592/phco.31.4.408>
28. Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(6):768–72. <https://doi.org/10.1007/s004670050386>
29. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β-lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2891–7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>
30. Hirouchi Y, Naganuma H, Kawahara Y, Okada R, Kamiya A, Inui K, Hori R. Preventive effect of betamipron on nephrotoxicity and uptake of carbapenems in rabbit renal cortex. *Jpn J Pharmacol*. 1994;66(1):1–6. <https://doi.org/10.1254/jjp.66.1>
31. Kim SH, Kim WB, Kwon JW, Lee MG. Nephroprotective effect of betamipron on a new carbapenem, in rabbits. *Biopharm Drug Dispos*. 1999;20(3):125–9. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-081x\(199904\)20:3<125::aid-bdd163>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-081x(199904)20:3<125::aid-bdd163>3.0.co;2-v)
32. Huo X, Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(5):986–96. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.02.005>
33. Yamazaki I, Shirakawa Y, Fugono T. Comparison of the renal excretory mechanisms of cefmenoxime and other cephalosporins: effect of para-aminohippurate on renal clearance and intrarenal distribution of cephalosporins in rabbits. *J Antibiot (Tokyo)*. 1981;34(11):1476–85. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.34.1476>
34. Saitoh H, Oda M, Gytoku T, Kobayashi M, Fujisaki H, Sekikawa H. A beneficial interaction between imipenem and piperacillin possibly through their renal excretory process. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(12):2519–22. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.2519>
35. Jung KY, Takeda M, Shimoda M, Narikawa S, Tojo A, Kim DK, et al. Involvement of rat organic anion transporter 3 (rOAT3) in cephaloridine-induced nephrotoxicity: in comparison with rOAT1. *Life Sci*. 2002;70(16):1861–74. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01500-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01500-x)
36. Jariyawat S, Sekine T, Takeda M, Apiwattanakul N, Kanai Y, Sophasan S, et al. The interaction and transport of beta-lactam antibiotics with the cloned rat renal organic anion transporter 1. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;290(2):672–7. PMID: 10411577
37. Takeda M, Narikawa S, Hosoyamada M, Cha SH, Sekine T, Endou H. Characterization of organic anion transport inhibitors using cells stably expressing human organic anion transporters. *Eur J Pharmacol*. 2001;419(2–3):113–20. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)00962-1](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)00962-1)
38. Deguchi T, Kusuhara H, Takadate A, Endou H, Otagiri M, Sugiyama Y. Characterization of uremic toxin transport by organic anion transporters in the kidney. *Kidney Int*. 2004;65(1):162–74. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00354.x>
39. Shibayama T, Sugiyama D, Kamiyama E, Tokui T, Hirota T, Ikeda T. Characterization of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem antibiotic, and meropenem as substrates of human renal transporters. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22(1):41–7. <https://doi.org/10.2133/dmpk.22.41>
40. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T. Renal drug transporters and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):825–92. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0506-8>
41. Ye J, Liu Q, Wang C, Meng Q, Sun H, Peng J, et al. Benzylpenicillin inhibits the renal excretion of acyclovir by OAT1 and OAT3. *Pharmacol Rep*. 2013;65(2):505–12. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71026-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71026-0)
42. Chen J, Terada T, Ogasawara K, Katsura T, Inui K. Adaptive responses of renal organic anion transporter 3 (OAT3) during cholestasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(1):F247–52. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00139.2008>
43. Katsube T, Miyazaki S, Narukawa Y, Hernandez-Illas M, Wajima T. Drug-drug interaction of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, via human drug transporters. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(7):931–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2458-9>
44. Fleck C, Hilger R, Jurkutat S, Karge E, Merkel U, Schimske A, Schubert J. Ex vivo stimulation of renal transport of the cytostatic drugs methotrexate, cisplatin, topotecan (Hycamtin) and raltitrexed (Tomudex) by dexamethasone, T3 and EGF in intact human and rat kidney tissue and in human renal cell carcinoma. *Urol Res*. 2002;30(4):256–62. <https://doi.org/10.1007/s00240-002-0265-2>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Евтеев Владимир Александрович. Vladimir A. Evteev. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук. Aleksey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук. Olga V. Muslimova, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук. Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Статья поступила 11.03.2020

После доработки 06.05.2020

Принята к печати 28.05.2020

Article was received 11 March 2020

Revised 6 May 2020

Accepted for publication 28 May 2020