

Римские критерии IV функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов: взгляд врача – клинического фармаколога

С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, М. В. Журавлева, Н. Н. Еременко

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

Статья поступила 01.08.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: Проанализированы факторы, приводящие к утрате взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ). Обоснована актуальность обновления законодательной базы и государственного регулирования обращения воспроизведенных лекарственных препаратов в Российской Федерации. На основании представленной современной классификации ФР ЖКТ, согласно Римским критериям IV, выявлены проблемные аспекты надежности неадаптивных оценочных признаков взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных препаратов. В статье подробно рассмотрены генетически детерминированные различия функциональной активности желудка и кишечника у здоровых людей и пациентов с ФР ЖКТ, которые не позволяют переносить уже установленную взаимозаменяемость на популяцию больных с ФР ЖКТ. Также отмечается возможность взаимодействия лекарственных препаратов, применяемых пациентами с ФР ЖКТ по прямым показаниям или для лечения сопутствующих заболеваний. Доказано, что Римские критерии IV могут ограниченно применяться в исследованиях терапевтической эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта как по прямым показаниям, так и при сопутствующей терапии.

Ключевые слова: функциональные расстройства; Римские критерии IV; взаимозаменяемость; воспроизведенные лекарственные средства; синдром раздраженной кишки.

Библиографическое описание: Сереброва СЮ, Прокофьев АБ, Журавлева МВ, Еременко НН. Римские критерии IV функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов: взгляд врача — клинического фармаколога. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 221–227.

В условиях насыщенности фармацевтического рынка референтными и воспроизведенными лекарственными средствами (ЛС) при высокой ценовой конкуренции, проблема взаимозаменяемости, то есть возможности адекватной с клинической и экономической точек зрения замены на препарат с аналогичным международным непатентованным наименованием (МНН), является актуальной.

Референтный лекарственный препарат, согласно ст. 4 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 настоящего Федерального закона в отношении лекарственных средств для медицинского применения, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата» [1].

Воспроизведенный лекарственный препарат (ЛП), согласно ст. 4 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ в редакции Федерального закона от 22 декабря 2014 № 429-ФЗ — «лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав дей-

ствующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями» [1].

Различия во взглядах представителей практического здравоохранения, научного сообщества и регуляторных органов относительно способов оценки и мерах по обеспечению взаимозаменяемости ЛП были нивелированы указанным законом. Так, порядок установления взаимозаменяемости базируется на доказательстве фармацевтической и биологической эквивалентности, идентичности способа введения и применения, соответствия производителя ЛС требованиям надлежащей производственной практики. При этом в законе особо подчеркивается, что использование различных солей, эфиров, комплексов, изомеров, кристаллических форм и других производных одного и того же действующего вещества, различия лекарственных форм, состава вспомогательных веществ не являются «препятствием для их [препаратов] взаимозаменяемости, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или в случае невозможности проведения этого исследования при изучении терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) безопасности и эффективности лекарственного препарата для медицинского приме-

ния» [2]. Таким образом, место терапевтической эквивалентности в процедурах оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛП фактически низведено до вспомогательного, и вряд ли в ближайшее время ситуация изменится и в Российской Федерации, и за рубежом.

Цель работы — проанализировать возможность применения Римских критериев IV в исследованиях терапевтической эквивалентности воспроизведенных ЛП при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта.

Актуальность совершенствования законодательной базы и государственного регулирования обращения воспроизведенных ЛП была обусловлена необходимостью насыщения российского рынка и медицинских учреждений сравнительно недорогими отечественными лекарственными средствами, что особенно важно при наличии различных экономических и политических рисков, испытываемых нашей страной [3]. Опубликованные данные свидетельствуют, что доказанная фармацевтическая эквивалентность и биоэквивалентность не всегда обеспечивают равную эффективность и безопасность референтных и воспроизведенных ЛП, но наиболее вопиющие примеры касаются, в основном, препаратов с узким терапевтическим диапазоном [4].

Можно выделить следующие причины отсутствия взаимозаменяемости биоэквивалентных ЛП [5–7]:

- различия химико-физических свойств (соли, сложные эфиры, простые эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексов или производных) действующего вещества, потенциально приводящие к различиям их растворимости, гигроскопичности и стабильности;

- различия состояния действующего вещества (кристаллическое, аморфное), приводящие к различиям растворимости в разных средах растворения, естественный химический состав которых в патофизиологических условиях может изменяться (нарушения желудочной кислотопродукции, моторно-эвакуаторные расстройства);

- различия состава вспомогательных веществ, которые могут вызывать реакции гиперчувствительности, быть недостаточно безопасными или влиять на абсорбцию, активность транспортных и метаболических энзимов, выведение действующего вещества;

- феномен био-выскальзывания (bio-creeper): если два воспроизведенных ЛП биоэквивалентны референтному, это не значит, что они биоэквивалентны друг другу;

- дискуссионно широкие границы 90 %-ного доверительного интервала в исследованиях биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном, которые будут применяться совместно с другими препаратами, влияющими на метаболизм первых;

- различия технологии производства препаратов с модифицированным (пролонгированным, замедленным, двухфазным, «пульсирующим») высвобождением, которые при изменениях химических свойств внутрипросветного содержимого в желудке и тонкой кишке вследствие повышенной или пониженной кислотопродукции, расстройств антроподуоденального тормоза, ускоренного или замедленного пассажа, дуоденогастрального рефлюкса и др. могут приводить к различиям растворимости и абсорбции;

- несоблюдение правил Надлежащей производственной практики (GMP) при последующем за регистрацией производстве ЛП;

- отсутствие требований повторного тестирования воспроизведенного ЛП при вероятной экономии производителя на качестве сырья;

- невозможность воспроизведения в исследованиях биоэквивалентности патофизиологических условий;

- вероятные изменения условий абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения при курсовом применении ЛП: биоэквивалентность при однократном введении тестового и референтного препарата может не демонстрировать фактическое отсутствие терапевтической эквивалентности воспроизведенного с референтному ЛП;

- предположительное наличие связанного с полом взаимодействия субъекта и лекарственной формы (sex-based subject-by-formulation interaction);

- метаболизм ЛП с помощью разных ферментов, что в совокупности с другими факторами может приводить к утрате терапевтической эквивалентности.

Еще одному фактору, который может лимитировать терапевтическую эквивалентность и взаимозаменяемость ряда ЛП, уделяется мало внимания в современной литературе. Это качество и свойства кишечнорастворимых оболочек, которые используются для производства препаратов с модифицированным высвобождением. Лишь производителями оболочек оценивается и представляется в публикациях растворимость используемых полимеров в разных средах, — в условиях, в которых обычно не тестируется растворимость препаратов в готовых лекарственных формах [8–10].

Как отмечалось выше, большинство публикаций об отсутствии терапевтической эквивалентности относится к воспроизведенным препаратам с узким терапевтическим диапазоном, для которых появление факторов, влияющих на фармакокинетику (изменение скорости кишечного транзита, метаболизма и др.) влечет за собой клинически значимые изменения фармакодинамики, терапевтической эффективности и, по-видимому, снижение безопасности. Если же фармакодинамика ЛП не изменяется критически при небольших колебаниях фармакокинетических параметров, стандартные мероприятия по оценке взаимозаменяемости, принципы доказательной медицины и отсутствие необходимости проводить дополнительные клинические исследования, скорее всего, сделают экспертную оценку терапевтической эквивалентности невозможной.

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) — группа состояний, некоторые патофизиологические проявления которых являются установленными причинами изменений фармакокинетики множества принимаемых перорально ЛП. В отличие от органических заболеваний, ФР ЖКТ диагностируются на основании наличия и интенсивности различных жалоб, но критерии для установления диагноза и рекомендации по лечению постоянно оптимизируются в связи с появлением новых сведений относительно патогенеза, обнаружением некоторых гендерных и возрастных различий клинической картины и затруднениями субъективной оценки рекомендуемых признаков патологии в некоторых этнических группах.

В настоящее время диагноз ФР ЖКТ устанавливается в соответствии с Римскими критериями IV, которые сформулированы и опубликованы Международной рабочей группой по изучению функциональной патологии органов системы пищеварения в 2016 году. Согласно актуальным представлениям, симптомы функциональных расстройств желудка,

кишечника, желчевыводящих путей являются следствием нарушений их взаимодействия с центральной нервной системой (ЦНС), кроме того, симптомы возникают на фоне микробного дисбиоза, дискредитации иммунной функции слизистых оболочек, измененной сигнализации кишечника (висцеральная гиперчувствительность) и дисрегуляции модулирующей активности ЦНС в отношении чувствительной и двигательной функций кишечника [11].

В таблице 1 представлена современная классификация ФР ЖКТ, согласно Римским критериям IV, с целью информирования врачей — клинических фармакологов и специалистов других областей об актуальности предложенной в статье дискуссии при не вполне осознанных масштабах проблемы неорганической патологии ЖКТ.

Важным аспектом ФР ЖКТ является возможность влияния этой группы патологии на надежность

Таблица 1

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: РАССТРОЙСТВА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КИШЕЧНИК — ГОЛОВНОЙ МОЗГ [11]

А. Эзофагеальные расстройства А1. Функциональная загрудинная боль А2. Функциональная изжога А3. Рефлюксная гиперчувствительность А4. «Ком» в горле А5. Функциональная дисфагия	Е. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди Е1. Билиарная боль Е1а. Функциональное билиарное пузырное расстройство Е1b. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди Е2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди
В. Гастроудоденальные расстройства В1. Функциональная диспепсия В1а. Постприандиальный дистресс-синдром В1b. Эпигастральный болевой синдром В2. Расстройства, связанные с отрыжкой В2а. Чрезмерная супрагастральная отрыжка В2b. Чрезмерная желудочная отрыжка В3. Расстройства, связанные с тошнотой и рвотой В3а. Синдром хронической тошноты и рвоты В3b. Циклический рвотный синдром В3с. Синдром чрезмерной каннабионидной рвоты В4. Руминационный синдром	Ф. Аноректальные расстройства F1. Недержание кала F2. Функциональная аноректальная боль F2a. Синдром m. levator ani F2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль F2c. Прокталгия F3. Функциональные расстройства дефекации F3a. Неадекватная дефекационная пропульсия F3b. Диссенергическая дефекация
С. Кишечные расстройства С1. Синдром раздраженной кишки (СРК) СРК с преобладанием запора СРК с преобладанием диареи СРК смешанного типа Неклассифицируемый СРК С2. Функциональный запор С3. Функциональная диарея С4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение С5. Неспецифический функциональный кишечный синдром С6. Опиоид-индуцированный запор	Г. Педиатрические ФГИР (новорожденные и младенцы) G1. Регургитация новорожденных G2. Руминационный синдром G3. Циклический рвотный синдром G4. Колики новорожденных G5. Функциональная диарея G6. Дисезия новорожденных G7. Функциональный запор
Д. Центральное-опосредованные расстройства гастроинтестинальной боли D1. Центральное-опосредованный абдоминальный болевой синдром D2. Наркотический кишечный синдром (опиоид-индуцированная гастроинтестинальная гипералгезия)	Н. Педиатрические ФГИР (дети и подростки) Н3. Функциональные расстройства дефекации Н3а. Функциональный запор Н3b. Неретентивное недержание кала Н1. Функциональные расстройства, связанные с тошнотой и рвотой Н1а. Циклический рвотный синдром Н1b. Функциональная тошнота и функциональная рвота Н1с. Руминационный синдром Н1d. Аэрофагия Н2. Функциональные абдоминальные болевые расстройства Н2а. Функциональная диспепсия Н2а1. Постприандиальный дистресс-синдром Н2а2. Эпигастральный болевой синдром Н2b. Синдром раздраженной кишки Н2с. Абдоминальная мигрень Н2d. Функциональная неспецифическая абдоминальная боль

неадаптивных оценочных признаков взаимозаменяемости воспроизведенных ЛП.

Во-первых, влияние самих ФР ЖКТ с их моторными, секреторными, сенсорными и абсорбционными особенностями на фармакокинетику сравниваемых препаратов с единым МНН не оценивается.

Во-вторых, даже для проведения клинических исследований терапевтической эквивалентности нет четких параметров эффективности, так как к настоящему моменту критерии диагностики ФР ЖКТ не имеют окончательных формулировок и циклически редактируются экспертами с целью согласования со вновь открывающимися факторами патогенеза и особенностями клинических проявлений, а также с целью адаптации в различных национальных системах здравоохранения.

Так, например, согласно Римским критериям IV, в отличие от Римских критериев III, термин «дискомфорт» исключен из текущего определения и диагностических критериев, поскольку не во всех языках мира есть это слово, а Римские критерии должны быть унифицированы для применения в общей мировой медицинской практике. Изменились требования к частоте боли в животе для установления диагноза СРК: пациента должны беспокоить боли в животе, по крайней мере, один день в неделю в течение последних трех месяцев. В соответствии с Римскими критериями III, для установления диагноза СРК были необходимы боли не менее трех дней в месяц. Отнесение клинического варианта СРК в подгруппу СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК смешанного типа должно проводиться на фоне отсутствия приема препаратов для лечения запоров или диареи. Для пациентов, чьи симптомы отвечают диагностическим критериям СРК, но не могут быть точно соотнесены с указанными подгруппами, должна указываться форма «неклассифицируемый СРК». В данном случае затруднения точного определения СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК смешанного типа могут быть связаны с частыми изменениями в диете, невозможностью временной отмены ЛП, влияющих на скорость кишечного транзита [12].

Также в материалах, посвященных Римским критериям IV, указано, что для соответствия критериям функционального запора ведущими должны быть симптомы затрудненной, нечастой или неполной дефекации. Пациенты не должны отвечать критериям СРК. Симптомы должны появляться не позже, чем за 6 месяцев до установления диагноза, и наблюдаться в течение последних трех месяцев (требованиями, касающимися времени появления и присутствия запоров, Римские критерии IV отличаются от предыдущей их редакции). Наиболее значимые изменения Римских критериев произошли в определении места болевого синдрома при ФЗ: они могут быть, но, в отличие от СРК, не будут ведущим симптомом [12].

В-третьих, нет четких критериев безопасности препаратов для лечения ФР ЖКТ, потому что большинство лекарственных средств применяется для лечения данной группы патологии сравнительно недавно, а многие из них не зарегистрированы в странах с ведущими экономиками, что влияет на полноту и качество информации о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР).

Все это приводит к появлению в некоторых статьях рекомендаций по применению при ФР ЖКТ лекарственных препаратов с низкой доказательной базой. Какие проблемы связаны с применением ЛС, использование которых признается оправданным с

патогенетической точки зрения и рекомендуется в различных руководствах?

Известно, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина изменяют моторную активность желудка, тонкой и толстой кишки, но к настоящему моменту нет убедительных данных об эффективности препаратов данной фармакологической группы при ФР ЖКТ.

Селективные агонисты 5-HT₄-рецепторов во многих странах не зарегистрированы. Кроме того, к ним возникает ряд серьезных вопросов по безопасности, связанных, в частности, с возможным влиянием на продолжительность интервала QT на ЭКГ. Прукалоприд рекомендован для лечения запоров только у женщин.

Антагонисты 5-HT₃-рецепторов замедляют ороецальный и толстокишечный транзит. Результаты нескольких клинических исследований подтвердили эффективность алосетрона при СРК с преобладанием диареи, но препарат был временно изъят из обращения по причине возможной ассоциации его применения с ишемическим колитом. В настоящее время он ограниченно используется при ФР ЖКТ только в США. Другие антагонисты 5-HT₃-рецепторов одобрены к применению при индуцированных химиотерапией тошноте и рвоте, но часто используются off-label («вне инструкции») для лечения СРК с преобладанием диареи, так как в отношении ондансетрона эффективность такого применения доказана.

Антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов обладают гастропрокинетиическим эффектом и центральным противорвотным действием. Хотя домперидон применяется при лечении ФР ЖКТ и гастропареза, его эффективность в первом случае не имеет качественной доказательной базы. Следует иметь в виду, что домперидон относится к препаратам с известным риском развития пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт (torsades de pointes), а Комитет по фармаконадзору Европейского агентства по лекарственным средствам рекомендовал ограничить его применение по времени [13].

Итоприд представляет собой бензамид, который действует как антагонист дофаминовых D₂-рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы. Исследования его эффективности при ФР ЖКТ продемонстрировали противоречивые результаты. Он одобрен для лечения ФР ЖКТ в ряде стран Азии. В Российской Федерации итоприд зарегистрирован для применения по показаниям «для лечения желудочно-кишечных симптомов, связанных с замедленной моторикой желудка и функциональной неязвенной диспепсией (хроническим гастритом), таких как: вздутие живота, быстрое насыщение, чувство переполнения в желудке после приема пищи, боль или дискомфорт в эпигастриальной области, анорексия, изжога, тошнота и рвота» [14, 15].

Агонисты мотилиновых рецепторов, такие как эритромицин, другие макролиды, азитромицин, усиливают тонус дна, сократительную активность и опорожнение желудка у здоровых людей и пациентов с гастропарезом. Однако показания для применения этих препаратов далеки от ФР ЖКТ, и отсутствие представителей данной фармакологической группы, не обладающих ее типичными НЛР, не позволяет применять эти препараты при ФР ЖКТ, что делает преждевременным разговор о мерах по оценке взаимозаменяемости [13].

Антагонисты мускариновых рецепторов и миотропные спазмолитики используются в большинстве стран при ФР ЖКТ. Данные мета-анализа свидетельствуют об их эффективности при обусловленном



Рис. 1. Факторы, приводящие к утрате взаимозаменяемости воспроизведенных и референтных препаратов у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ

ФР ЖКТ болевом синдроме, по сравнению с плацебо, хотя к качеству проведенных исследований часто возникают вопросы [13, 16].

Антидепрессанты часто используются для лечения симптомов хронической функциональной абдоминальной боли, а мета-анализ Cochrane продемонстрировал их эффективность при ФР ЖКТ, хотя уровень доказательности считается низким [13, 17]. Ни одно психоактивное ЛС не одобрено для применения при какой-либо форме ФР ЖКТ, но некоторые препараты, например, амитриптилин, разрешены в ряде стран для лечения нейропатической боли. Следует также не забывать об узком терапевтическом диапазоне представителей этой фармакологической группы.

Множество препаратов, воздействующих на рецепторы грелина, могилина, холецистокинина-1, 5-HT₄-рецепторы, каннабиноидные рецепторы 1 (CB1) и др., проходят различные фазы клинических испытаний, являются инновационными, и говорить об их взаимозаменяемости с воспроизведенными препаратами рано, так же, как о ряде препаратов с истекающим сроком патентной защиты.

Лоперамид, агонист опиоидных мю-рецепторов, давно с успехом применяется при лечении запоров, качественных воспроизведенных препаратов для него множество, и острых вопросов по оценке их взаимозаменяемости не возникает. Также не вызывают вопросов относительно способов оценки взаимозаменяемости невсасывающихся препаратов, например, препаратов высокомолекулярного полиэтиленгликоля. Проведение для них фармакокинетических исследований невозможно, взаимозаменяемость может быть доказана только в клинических исследованиях терапевтической эквивалентности. Однако могут возникнуть вопросы по вспомогательным веществам, например, солям электролитов и возможности их влияния на частоту кардиоваскулярных НЛР.

Наиболее серьезным аспектом рассматриваемой проблемы оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛП для лечения ФР ЖКТ является возможное влияние на таковую изменений реакционной

способности тканей самих органов пищеварительного тракта. Имеются генетически детерминированные различия функциональной активности тканей желудка и кишечника у здоровых людей и пациентов с ФР ЖКТ, что не позволяет рассчитывать на адекватный перенос констатируемой взаимозаменяемости на популяцию больных с ФР ЖКТ. Так, известно, что функциональная активность органов пищеварительного тракта в значительной степени связана с серотонинергической системой, а серотонин, 5-гидрокситриптами́н, — важнейший нейромедиатор с функцией саморегуляции, имеющий большое количество типов и подтипов рецепторов, находящихся на нервных, нейроэндокринных и эффекторных клетках различных тканей и органов. Некоторые варианты СРК связывают с полиморфизмом гена *SLC6A4*, кодирующего транспортер 5-гидрокситриптамина, отвечающего за обратный захват серотонина в синаптической щели. Данный ген может содержать или не содержать специфическую 44-нуклеотидную последовательность, что определяет существование двух вариантов промотора: длинного или короткого (L- и S- соответственно). Установлено, что более высокий кишечный транзит при СРК с преобладанием диареи встречается у гомозигот по L-аллелю, по сравнению с гетерозиготами или гомозиготами по S-аллелю. С другой стороны, у пациентов с СРК с преобладанием запоров, имеющих S-аллель, наблюдается более отчетливый ответ на применение агонистов 5-HT₄-рецепторов [13].

Некоторые авторы считают полиморфизмы, в частности, *C825T* гена *GNB3*, контролирующего синтез G-белка, предиктором выраженности симптомов функциональной диспепсии и СРК, базируясь на том основании, что G-белки являются вторичными мессенджерами и могут участвовать во множестве рецептор-зависимых процессов [13].

У больных с установленным или пока неустановленным диагнозом ФР ЖКТ могут использоваться различные препараты для лечения множества заболеваний, и фармакокинетические параметры этих пре-

паратов у таких пациентов могут изменяться в разной степени и направлениях. Даже если планируется замена на воспроизведенный препарат, признанный взаимозаменяемым, незначительные различия физико-химических свойств субстанции, ее растворимости, вспомогательных веществ, скорости высвобождения из лекарственной формы, фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев могут стать фатальными для взаимозаменяемости, особенно при узком терапевтическом диапазоне, в патофизиологических условиях ФР ЖКТ.

Кроме того, препараты, применяемые у пациентов с ФР ЖКТ по прямым показаниям или для лечения сопутствующих заболеваний, могут взаимодействовать друг с другом, и результаты этих взаимодействий могут быть иными, чем в других популяциях пациентов, и не всегда осознанными. Так, известно, что у больных с СРК с преобладанием диареи эффективны антагонисты 5-НТЗ-рецепторов. В то же время, нами было показано, что, например, у больных с обострением язвенной болезни резко снижается биодоступность одного из воспроизведенных препаратов омепразола, по сравнению со здоровыми добровольцами, в то время как антагонист 5-НТЗ-рецепторов гранисетрон повышает биодоступность этого препарата у здоровых добровольцев и снижает ее еще больше у больных с обострением язвенной болезни [17, 18]. Авторы не приводят объяснения каким образом взаимодействовали эти два препарата у больных с ФР ЖКТ, и продемонстрировал бы воспроизведенный омепразол терапевтическую эквивалентность с референтным.

Факторы, приводящие к утрате взаимозаменяемости воспроизведенных и референтных препаратов у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ, представлены на рисунке 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа показано, что наряду с фактором узкого терапевтического диапазона ряда лекарственных средств, наличие у пациентов функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта является дополнительным фактором, лимитирующим взаимозаменяемость воспроизведенных лекарственных препаратов [19]. При этом возможности применения Римских критериев IV в оценке терапевтической эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов ограничены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.
2. Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Романов БК, Аляутдин РН, Лепашин ВК, Казаков АС и др. Информация о решениях зарубежных

регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(1): 39–43.

3. Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Романов БК, Прокофьев АБ, Ягудина РИ; исполн.: Аляутдин РН, Журавлева МВ. М.; 2015. 274 с. № ГР 115111740009. Деп. в ЦИТИС 16.02.2016, № ИКРБС 216021650027.
4. Моисеев СВ. Кордарон или амиодарон в лечении и профилактике аритмий? Клиническая фармакология и терапия 2010; 19(3): 18–22.
5. Nardi R, Masina M, Cioni G, Leandri P, Zucceri P. Generic — equivalent drugs use in internal and general medicine patients: distrust, confusion, lack of certainties or of knowledge? Part 2. Misconceptions, doubts and critical aspects when using generic drugs in the real world. Italian Journal of Medicine 2014; 8(2): 88–98.
6. Решетько ОВ, Луцевич КА. Индивидуальная биоэквивалентность: концепция, исследование и вариативность (обзор). Химико-фармацевтический журнал 2009; 43(8): 3–8.
7. Lewek P. Generic drugs: The benefits and risks of making the switch. J Fam Pract 2010; 59(11): 634–40.
8. EUDRAGIT®. Acrylic polymers for solid oral dosage forms. Available from: <http://www.rofarma.com/allegati/97.pdf>.
9. Sun H, Liu D, Li Y, Tang X, Cong Y. Preparation and *in vitro/in vivo* characterization of enteric-coated nanoparticles loaded with the antihypertensive peptide VLPVPR. Int J Nanomedicine 2014; 9(1): 1709–16.
10. Chourasia MK, Jain SK. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. J Pharm Pharm Sci. 2003; 6(1): 33–66.
11. Drossman AD, Hasler WL. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology 2016; 150(6): 1257–61.
12. Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016; 150(6): 1355–67.
13. Camilleri M, Bueno L, Andresen V, De Ponti F, Choi MG, Lembo A. Pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacogenomic aspects of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016; 150(6): 1319–31.
14. Итоприд. Регистрационное удостоверение. Available from: <https://goo.gl/QviFuK>.
15. Чучалин АГ, Хохлов АЛ, ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.
16. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15(3): 355–61.
17. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug 10; (8): CD003460.
18. Сереброва СЮ. Сравнительная клиническая фармакология современных ингибиторов протонной помпы: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
19. Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Романов БК, Прокофьев АБ, Ягудина РИ; исполн.: Аляутдин РН, Журавлева МВ. М.; 2016. 365 с. № ГР 115111740009. Деп. в ЦИТИС 26.01.2017, № ИКРБС 217012640056-0.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Прокофьев Алексей Борисович. Директор Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Еременко Наталья Николаевна. Главный эксперт управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Еременко Наталья Николаевна; Eremenko@expmed.ru

ROME IV CRITERIA OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISEASES IN EVALUATION OF DRUGS INTERCHANGEABILITY: THROUGH THE EYES OF A CLINICAL PHARMACOLOGIST

S. Yu. Serebrova, A. B. Prokofiev, M. V. Zhuravleva, N. N. Eremenko

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article analyses the factors likely leading to the lack of interchangeability of generic drugs for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID). It substantiates the need for improvement of the legal basis and regulatory framework underlying drugs circulation in the Russian Federation. Based on the modern classification of FGIDs, laid down in the article, and according to Rome IV criteria the authors formulated major concerns related to the reliability of non-adaptive assessment parameters of generics interchangeability. The article looks into genetically determined differences in the functional activity of the stomach and bowel in healthy people and people with FGIDs that preclude extrapolation of already established interchangeability to the population of patients with FGIDs. The article also highlights potential interaction of drugs that are prescribed to patients with FGIDs either for the treatment of the underlying disease or co-morbidities. It was shown that Rome IV criteria can be used (to a limited extent) in therapeutic equivalence studies of generic drugs used either as primary or concomitant medications in patients with FGIDs.

Key words: functional disorders; Rome IV criteria; interchangeability; generic drugs; irritable bowel syndrome.

For citation: Serebrova SYu, Prokofiev AB, Zhuravleva MV, Eremenko NN. Rome IV criteria of functional gastrointestinal diseases in evaluation of drugs interchangeability: through the eyes of a clinical pharmacologist. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 221–227.

REFERENCES

1. Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010, No. 61-FZ «On Circulation of Medicines». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350 (in Russian).
2. Bukatina TM, Pasternak EYu, Romanov BK, Alyautdin RN, Lepakhin VK, Kazakov AS, et al. Information on the decisions of foreign regulatory authorities. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2017; 5(1): 39–43 (in Russian).
3. Scientific substantiation, development and improvement of methodology for assessment of medicinal products interchangeability. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Romanov BK, Prokofiev AB, Yagudina RI; prepared by: Alyautdin RN, Zhuravleva MV. Moscow; 2015. 274 p. No. SR 115111740009. Deposited in CITIS on 16.02.2016, No. IKRBS 216021650027 (in Russian).
4. Moiseev SV. Cordarone or amiodarone in the treatment and prevention of arrhythmias? Clinical Pharmacology and Therapy 2010; 19(3): 18–22 (in Russian).
5. Nardi R, Masina M, Cioni G, Leandri P, Zucceri P. Generic — equivalent drugs use in internal and general medicine patients: distrust, confusion, lack of certainties or of knowledge? Part 2. Misconceptions, doubts and critical aspects when using generic drugs in the real world. Italian Journal of Medicine 2014; 8(2): 88–98.
6. Reshetko OV, Lutsevich KA. Individual bioequivalence: concept, research and variability (a review). Pharmaceutical Chemistry Journal 2009; 43(8): 3–8 (in Russian).
7. Lewek P. Generic drugs: The benefits and risks of making the switch. J Fam Pract 2010; 59(11): 634–40.
8. EUDRAGIT®. Acrylic polymers for solid oral dosage forms. Available from: <http://www.rofarma.com/allegati/97.pdf>.
9. Sun H, Liu D, Li Y, Tang X, Cong Y. Preparation and *in vitro/in vivo* characterization of enteric-coated nanoparticles loaded with the antihypertensive peptide VLPVPR. Int J Nanomedicine 2014; 9(1): 1709–16.
10. Chourasia MK, Jain SK. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. J Pharm Pharm Sci. 2003; 6(1): 33–66.
11. Drossman AD. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology 2016; 150(6): 1257–61.
12. Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016; 150(6): 1355–67.
13. Camilleri M, Bueno L, Andresen V, De Ponti F, Choi MG, Lembo A. Pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacogenomic aspects of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016; 150(6): 1319–31.
14. Itopride. Registration certificate. Available from: <https://goo.gl/QviFuK>.
15. Chuchalin AG, Hohlov AL, eds. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Issue XVIII. Moscow: Vidoks; 2017 (in Russian).
16. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15(3): 355–61.
17. Ruepert L, Quatero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug 10; (8): CD003460.
18. Serebrova SYu. Comparative clinical pharmacology of modern proton pump inhibitors. Dr. Med. Sci [dissertation]. Moscow; 2009 (in Russian).
19. Scientific substantiation, development and improvement of methodology for assessment of medicinal products interchangeability. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Romanov BK, Prokofiev AB, Yagudina RI; prepared by: Alyautdin RN, Zhuravleva MV. Moscow; 2016. 365 p. No. SR 115111740009. Deposited in CITIS on 26.01.2017, No. IKRBS 217012640056-0 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Serebrova SYu. Chief research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Prokofiev AB. Director of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Zhuravleva MV. Deputy director of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Eremenko NN. Chief expert of the Division No. 1 for Medicinal Products' Evaluation of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences.

CONTACT E-MAIL

Eremenko Natalia Nikolaevna; Eremenko@expmed.ru