

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 7, № 1

<http://vedomosti.regmed.ru>

Январь – март 2017

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

СОДЕРЖАНИЕ

Том 7, № 1 2017

МЕТОДОЛОГИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Р. С. Смирнов, Е. В. Иванайнен, А. И. Лутцева, О. А. Ваганова, Д. А. Орлов

Методические особенности определения молекулярно-массового распределения декстранов методом гель-проникающей (эксклюзионной) хроматографии в нормативной документации на лекарственные средства различных групп 3

А. С. Осипов, О. А. Попова, Т. Н. Греция, А. И. Сулименкова, М. В. Нездольева

Применение колонок с амино- и нитрильными сорбентами в жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий 9

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Л. В. Симутенко, Т. А. Батушвили, Н. П. Неугодова, Е. О. Степанюк, С. И. Кулешова

Особенности реакции сердечно-сосудистой системы кошек на препараты класса анзимицинов в испытании на депрессорные вещества 15

Е. А. Егоренков, В. В. Смирнов, В. Н. Кузина, С. П. Дементьев, Г. В. Раменская

Методики фенотипирования изофермента CYP3A4, применяемые для персонализации фармакотерапии 20

Е. Д. Бурова, С. В. Ходько, С. В. Гущина, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров

Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств 25

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Г. И. Городецкая, Е. А. Сокова, О. В. Муслимова, Т. В. Александрова, И. А. Мазеркина,

С. Г. Руднев
Взаимозаменяемость препаратов левотироксина 33

О. Н. Курочкина, М. А. Синайская

Ретроспективный анализ гендерных различий течения и ведения пациентов с острым инфарктом миокарда в Республике Коми 41

Е. В. Ших, А. Д. Исмагилов, Ж. М. Сизова, О. А. Демидова

Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста 47

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

В. Н. Кулаков, А. А. Липенгольц, Е. Ю. Григорьева, Н. Л. Шимановский

Совершенствование нормативной базы по проведению доклинических исследований контрастно-диагностических препаратов 55

Н. Г. Голоенко, Р. И. Ягудина, Б. К. Романов, Р. Н. Аляутдин, Д. Г. Карапетян,

Е. Г. Зеленова, Е. Е. Аринина, А. Ю. Куликов, М. В. Проценко, Г. Т. Абдрашитова
Анализ результатов социологического опроса по выявлению информационно-образовательных потребностей специалистов в области обращения лекарственных средств по проблеме взаимозаменяемости лекарственных препаратов 59

К. А. Кошечкин

Применение методов Agile и Scrum при разработке программного обеспечения для автоматизации экспертизы лекарственных средств 64

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.

© Ведомости НЦЭСМП

Адрес: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Телефоны: +7 (495) 234-61-06, доб. 63-33; 63-34

E-mail: vedomosti@expmed.ru

<http://vedomosti.regmed.ru>

Журнал включен в наукометрическую базу данных Science Index

Подписной индекс 25122 в каталоге

«Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Подписано в печать 01.03.2017.

Формат 60×90/8. Печ. л. 8,5

Бумага мелованная. Печать офсетная

Заказ № VED-1(17).

Отпечатано в Издательском доме «Фолиум»

127238, а/я 42, Москва, Дмитровское ш., 157

Тел.: +7 499 258-08-28

E-mail: press@folium.ru

<http://www.folium.ru>

Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Издатель

Издательский дом «Фолиум»

Главный редактор

Ю. В. Олефир

Зам.главного редактора

В. А. Меркулов

А. Н. Яворский

Ответственный секретарь

Л. В. Корсун

Научный редактор

С. А. Калинин

Редакционная коллегия

Р. Н. Аляутдин

В. П. Бондарев

И. В. Борисевич

Н. Д. Бунятян

Е. Л. Ковалева

В. Г. Кулес

В. К. Лепахин

Н. В. Медуницын

А. А. Мовсесянц

Б. К. Романов

А. Б. Прокофьев

Е. И. Саканян

Р. И. Ягудина

Редакционный совет

В. А. Алешкин (Москва)

Ш. А. Байдуллаева (Алматы)

Г. М. Бобизода (Душанбе)

А. Л. Гинцбург (Москва)

А. Д. Дурнев (Москва)

Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)

А. З. Зурдинов (Бишкек)

И. Г. Козлов (Москва)

В. И. Кочеровец (Москва)

А. Г. Муляр (Москва)

А. В. Наджарян (Минск)

В. И. Петров (Волгоград)

А. А. Свистунов (Москва)

Д. А. Сычев (Москва)

В. В. Удуд (Томск)

А. Л. Хохлов (Ярославль)

В. П. Чехонин (Москва)

Н. Л. Шимановский (Москва)

**THE BULLETIN OF THE SCIENTIFIC CENTRE
FOR EXPERT EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS**
Research and practice peer-reviewed journal

CONTENTS

Vol. 7, № 1 2017

Founder

Federal State

Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert
Evaluation of Medicinal
Products» of the Ministry of Health
of the Russian Federation

Publisher

Folium Publishing Company

Editor in chief

Yu. V. Olefir

Deputy chief editors

V. A. Merkulov

A. N. Yavorsky

Executive editor

L. V. Korsun

Scientific editor

S. A. Kalinichev

Editorial staff

R. N. Alyautdin

V. P. Bondarev

I. V. Borisevich

N. D. Bunyatyan

E. L. Kovaleva

V. G. Kukes

V. K. Lepakhin

N. V. Medunitsyn

A. A. Movsesyants

B. K. Romanov

A. B. Prokofiev

E. I. Sakanyan

R. I. Yagudina

Editorial board

V. A. Aleshkin (*Moscow*)

Sh. A. Baidullaeva (*Almaty*)

G. M. Bobizoda (*Dushanbe*)

A. L. Gintsburg (*Moscow*)

A. D. Durnev (*Moscow*)

E. E. Zvartau (*Saint-Petersburg*)

A. Z. Zurdinov (*Bishkek*)

I. G. Kozlov (*Moscow*)

V. I. Kocherovets (*Moscow*)

A. G. Mulyar (*Moscow*)

A. V. Nadzharyan (*Minsk*)

V. I. Petrov (*Volgograd*)

A. A. Svistunov (*Moscow*)

D. A. Sychev (*Moscow*)

V. V. Udut (*Tomsk*)

A. L. Khokhlov (*Yaroslavl*)

V. P. Chekhonin (*Moscow*)

N. L. Shimanovsky (*Moscow*)

METHODOLOGY OF EXPERT EVALUATION OF MEDICINES

R. S. Smirnov, E. V. Ivanainen, A. I. Lutseva, O. A. Vaganova, D. A. Orlov

Methodological aspects of determining molecular mass distribution of dextrans
by size-exclusion chromatography for various groups of medicines 3

A. S. Osipov, O. A. Popova, T. N. Gretskeya, A. I. Sulimenkova, M. V. Nezdoliev

Use of columns with amine and nitrile sorbents for hydrophilic interaction liquid chromatography. 9

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDY OF MEDICINES

L. V. Simutenko, T. A. Batuashevili, N. P. Neugodova, E. O. Stepanyuk, S. I. Kuleshova

Response of the cardiovascular system of cats to ansamycins in the test for depressor substances 15

E. A. Egorenkov, V. V. Smirnov, V. N. Kuzina, S. P. Dementiev, G. V. Ramenskaya

CYP3A4 isoenzyme phenotyping for personalization of pharmacotherapy 20

E. D. Burova, S. V. Khodko, S. V. Gushchina, M. N. Makarova, V. G. Makarov

Risk management for quality assurance of preclinical research 25

RATIONAL USE OF MEDICINES

G. I. Gorodetskaya, E. A. Sokova, O. V. Muslimova, T. V. Aleksandrova, I. A. Mazerkina,
S. G. Rudnev

Interchangeability of levothyroxine sodium tablets 33

O. N. Kurochkina, M. A. Sinayskaya

Retrospective analysis of gender differences in the progression and treatment
of acute myocardial infarction in the Republic of Komi 41

E. V. Shikh, A. D. Ismagilov, Zh. M. Sizova, O. A. Demidova

Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. 47

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

V. N. Kulakov, A. A. Lipengolts, E. Yu. Grigorieva, N. L. Shimanovsky

Improvement of regulatory framework for conducting preclinical studies of X-ray contrast agents 55

N. G. Golovenko, R. I. Yagudina, B. K. Romanov, R. N. Alyautdin, D. G. Karapetyan,

E. G. Zelenova, E. E. Arinina, A. Yu. Kulikov, M. V. Protsenko, G. T. Abdrashitova
Analysis of a sociological survey on information and educational needs of specialists
in the field of medicines circulation as regards the issue of medicines interchangeability 59

K. A. Koshechkin

Application of Agile and Scrum methods in software development for automation
of medicinal products evaluation. 64

Mass media registration certificate:
ПИ № ФС77-53169 of March 14, 2013
© The Bulletin of the SCEEMP
Address: Petrovsky boulevard 8, bld. 2,
Moscow 127051
Tel: +7 (495) 234-61-06, ext. 63-33; 63-34
E-mail: vedomosti@expmed.ru
http://vedomosti.regmed.ru

Passed for printing 01.03.2017.
Format 60×90/8.
Printed sheets: 8,5
Enamel-paper. Offset printing.
Order № VED-1(17).
Printed in Folium Publishing Company
157, Dmitrovskoe sh., Moscow, P.O. Box 42, 127238

Методические особенности определения молекулярно-массового распределения декстранов методом гель-проникающей (эксклюзионной) хроматографии в нормативной документации на лекарственные средства различных групп

Р. С. Смирнов, Е. В. Иванайнен, А. И. Лутцева, О. А. Ваганова, Д. А. Орлов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 07.10.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Проведен анализ результатов экспертизы качества фармацевтических субстанций декстранов и лекарственных средств на их основе, выполняемой экспертным учреждением в рамках государственной регистрации, по показателю «Молекулярно-массовое распределение». Сформулированы основные рекомендации по изложению в соответствующем разделе нормативной документации методик определения молекулярно-массового распределения декстранов с использованием метода гель-проникающей (эксклюзионной) хроматографии с учетом особенностей исследуемых объектов и метода анализа, а также интерпретации получаемых результатов. Предложено особое внимание уделять вопросам, связанным с построением калибровочной зависимости (выбор стандартных образцов, выбор типа аппроксимации экспериментальной кривой) и проверкой ее пригодности. По результатам валидации/верификации (апробации) методик определения молекулярно-массового распределения декстранов в рамках регистрации лекарственных средств различных групп конкретизирован перечень материалов, необходимых для представления в экспертное учреждение.

Ключевые слова: декстраны; молекулярная масса; молекулярно-массовое распределение; эксклюзионная хроматография; экспертиза качества; регистрация лекарственных средств; нормативная документация.

Библиографическое описание: Смирнов РС, Иванайнен ЕВ, Лутцева АИ, Ваганова ОА, Орлов ДА. Методические особенности определения молекулярно-массового распределения декстранов методом гель-проникающей (эксклюзионной) хроматографии в нормативной документации на лекарственные средства различных групп. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 3–8.

Молекулярная масса является одной из важнейших характеристик биополимеров полипептидной и полисахаридной природы. От ее значения зависят биологическая активность, клиническая эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС), поэтому к показателям, связанным с оценкой молекулярной массы и ее распределением, предъявляются жесткие требования [1].

В ЛС (фармацевтических субстанциях и лекарственных формах) полипептидной природы распределение по молекулярной массе оценивается косвенным методом, как правило, по наличию примесей с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу основного соединения, и относится к показателям, характеризующим чистоту ЛС. В лекарственных средствах полисахаридной природы, таких как гепарины, декстраны, гидроксипропилированные крахмалы, показатель «Молекулярно-массовое распределение» является неотъемлемой характеристикой подлинности и качества самого действующего вещества [1, 2].

Наиболее значимыми массовыми характеристиками полимера являются [3, 4]:

- среднечисловая молекулярная масса M_n , представляющая собой отношение массы полимера к числу молекул в данном образце;

- средневесовая молекулярная масса M_w — среднее из массовых долей молекул каждой молекулярной массы от их общей массы. Именно эта массовая характеристика определяется при оценке молеку-

лярно-массового распределения (ММР) декстранов и других полисахаридов.

Молекулярную массу и ее распределение можно определять различными методами, например, осмометрией, вискозиметрией, ультрацентрифугированием, масс-спектрометрией, светорассеянием и т.д. [1, 5, 6]. Приоритетным методом в настоящее время является гель-проникающая (эксклюзионная) хроматография в сочетании с рефрактометрическим детектированием [1, 4–6]. Принцип метода заключается в том, что молекулы веществ разделяются по размеру за счет их разной способности проникать в поры неподвижной фазы. При этом первыми из хроматографической колонки элюируются наиболее крупные молекулы (большей молекулярной массы), способные проникать в минимальное число пор неподвижной фазы, последними — вещества с малыми размерами молекул, свободно проникающие в поры [4]. В отличие от адсорбционной хроматографии, при гель-фильтрации неподвижная фаза остается химически инертной и с разделяемыми веществами не взаимодействует. В качестве неподвижных фаз в гель-фильтрации используются сорбенты на основе поперечно-сшитой агарозы, декстрана, гидроксипропилированного силикагеля, полимеров, таких как полиметакрилат или стирол-дивинилбензол [3–5, 7].

К сожалению, эксклюзионную хроматографию нельзя считать абсолютно точным методом. Это обусловлено тем, что времена удерживания (или объемы элюирования) анализируемых полимеров не характеризуются прямой зависимостью от их молекулярных

масс и зависят от условий измерений (типа полимера, неподвижной и подвижной фаз и т.д.). Фактически разделение обеспечивается за счет разного гидродинамического объема молекул образца, т.е. разного размера молекул, имеющих определенную связь с массой. Поэтому необходима предварительная калибровка хроматографической системы, выполненная в условиях анализа исследуемого образца [1, 3–5].

Существует несколько способов калибровки хроматографической системы, которые зависят от природы и индекса полидисперсности (показателя, характеризующего ширину распределения по молекулярным массам и представляющего собой отношение M_w/M_n) и используемых стандартных образцов [1, 3, 4]. При этом на практике чаще применяется калибровка по узкодисперсным стандартам [5]. Такой подход применим в том случае, когда природа стандартного образца аналогична исследуемому образцу и индекс его полидисперсности не превышает 2. При данном подходе наиболее целесообразно использовать зависимость объема (или времени) удерживания от значения молекулярной массы в точке вершины пика (M_p), поскольку именно это значение можно безошибочно оценить на хроматограмме [4, 5].

Любая калибровочная зависимость описывается уравнением регрессии. В молекулярно-массовом распределении линейная зависимость времени удерживания от молекулярной массы выполняется только в узком диапазоне молекулярных масс, поэтому для описания калибровки наиболее применимо использование полиномиальной зависимости [4, 5, 8]. Отсутствие линейной зависимости и необходимость применения довольно сложного математического аппарата для обработки результатов делает методику определения ММР одной из самых сложных хроматографических методик контроля качества ЛС.

К сожалению, в настоящее время в русскоязычной литературе, в том числе в Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания, отсутствуют какие-либо указания и требования, касающиеся методик определения ММР методом эксклюзионной хроматографии. Изложение таких методик в нормативной документации (НД) в целом мало отличается от других хроматографических методик, однако имеет свою специфику и нюансы, которым заявитель при разработке и валидации методики определения ММР, а также при включении соответствующего раздела в НД, зачастую не уделяет должного внимания. Пояснение этих нюансов, а также формулирование основных рекомендаций и требований к изложению методик определения ММР в НД, таким образом, являются актуальными задачами.

Целью настоящей работы является формулирование общих рекомендаций и требований к изложению раздела «Молекулярно-массовое распределение» в НД, а также подробное рассмотрение особенностей, характерных для определения ММР декстранов, базирующееся на многолетнем опыте экспертизы качества фармацевтических субстанций декстранов и ЛС на их основе в экспертном учреждении. Декстраны по сравнению, например, с гидроксипропилахридами являются одними из наиболее простых объектов для расчета ММР, так как представляют собой гомогенный полисахарид с невысокой степенью ветвления [2, 8]. Методики определения ММР, которые в настоящее время, как правило, включаются в НД на отечественные и зарубежные ЛС на основе декстранов, являются в той или иной степени вариациями

монографии Европейской фармакопеи (ЕФ) 2.2.39 «Молекулярно-массовое распределение декстранов» (Molecular mass distribution index trans) [9]. Нормы по этому показателю для декстранов и препаратов на их основе в НД совпадают с нормами, приведенными в ЕФ. Тем не менее, раздел «Молекулярно-массовое распределение» в нормативной документации вызывает наибольшее количество вопросов при воспроизведении методик испытаний в процессе экспертизы качества.

Раздел «Молекулярно-массовое распределение» должен содержать следующие основные пункты:

- описание используемого хроматографического оборудования с указанием типа детектора и используемого программного обеспечения;
- коммерческое наименование колонки или колонок с указанием их размеров и каталожных номеров. При одновременном использовании нескольких хроматографических колонок следует указывать последовательность, в которой они должны быть соединены. Возможность использования аналогичных колонок должна быть подтверждена валидационными данными;
- состав и методику приготовления подвижной фазы;
- условия хроматографирования, включающие скорость подвижной фазы, температуру колонки, объем вводимой пробы. Данные параметры в НД должны быть указаны в виде конкретных значений, подтвержденных данными по валидации/верификации методики. Не допускается их указание в виде ориентировочных интервалов, как, например, это предусмотрено в монографии ЕФ 2.2.39 в качестве рекомендуемых параметров;
- описание и массовые характеристики используемых стандартных образцов (с указанием их каталожных номеров и производителя);
- методики приготовления растворов стандартных и испытуемых образцов;
- параметры пригодности хроматографической системы;
- описание процедуры построения калибровочной зависимости с указанием массовой характеристики стандартного образца, по которой производится калибровка, и типа используемой аппроксимации полученной эмпирической зависимости;
- параметры пригодности калибровки;
- краткое описание процедуры расчета молекулярно-массового распределения в испытуемом образце.

Остановимся более детально на отдельных пунктах раздела.

Следует отметить, что в отличие от традиционных методик, в основе которых лежит метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, необходимо обязательно указывать наименование и версию программного обеспечения (ПО), используемого для расчета ММР. В зависимости от производителя, ПО имеет разные подходы и набор опций для построения и оптимизации калибровки, что сказывается на возможности адекватного воспроизведения методики при контроле.

При выборе колонок важными критериями являются тип сорбента и диапазон эксклюзии. Исходя из опыта экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, для анализа декстранов, с точки зрения точностных характеристик получаемых градуировочных зависимостей, лучше подходят колонки с сорбентами

на полимерной основе, хотя в литературе описан положительный опыт использования сорбентов на основе гидроксированного силикагеля [10, 11].

Колонки подбираются таким образом, чтобы определяемая масса гарантированно попадала в диапазон эксклюзии колонки (желательно определенный по декстрану), который обычно указан в технической документации производителя. В любом случае, пригодность колонки можно оценить только на практике. Примером неудачного выбора колонки, которая в теории по всем параметрам должна подходить для определения ММР декстранов, и, более того, указана в Knowledge Database Европейской фармакопеи к соответствующей монографии [12], является колонка Superose 6 (производитель «GE Healthcare») с сорбентом на основе поперечно-сшитой агарозы [4]. На хроматограммах калибровочных стандартов декстранов с высокой массой (150–270 кДа), полученных на этой колонке, наблюдался дополнительный пик неизвестной природы, мешающий определению. Подобный эффект нельзя назвать случайным, так как он регулярно наблюдается на колонках указанной марки разных производственных серий.

При выборе стандартных образцов основное внимание необходимо обращать на их количество и набор молекулярных масс, которые должны перекрывать весь диапазон определяемых масс декстрана, включая низко- и высокомолекулярные фракции. Расширение калибровочного диапазона сверх необходимого, особенно в большую сторону, обычно снижает точность калибровки и анализа в целом. В то же время, чем больше стандартных образцов участвует в построении калибровки в заданном диапазоне, тем она точнее, тем больше степеней свободы имеется для последующей ее оптимизации. На сегодняшний день на рынке имеется достаточное количество хорошо охарактеризованных калибровочных стандартов декстранов. Так, ЕФ предлагает 5 стандартных образцов в диапазоне от 4 до 250 кДа [13]. Этот диапазон достаточен для оценки ММР как декстрана 40, так и декстрана 60. В то же время компания «Pharmacosmos», один из ведущих производителей стандартных образцов декстранов, выпускает 10 стандартов, 7 из которых (от 5 до 270 кДа) соответствуют диапазону стандартных образцов ЕФ [14].

Проверка пригодности хроматографической системы при определении ММР декстранов обычно осуществляется по пику одного из низкомолекулярных соединений, например, глюкозы, и включает в себя определение фактора асимметрии, эффективности, относительного стандартного отклонения времени удерживания и площади пика [9–11]. Время удерживания пика при определении ММР является наиболее значимым критерием по сравнению с площадью пика.

В описании процедуры калибровки по стандартным образцам следует указать, какие параметры используются для построения зависимости по осям абсцисс и ординат. По оси абсцисс принято откладывать время удерживания, объем удерживания или коэффициент распределения (K , как это предложено в монографии ЕФ), по оси ординат — значение массы в пике (M_p), значение средневесовой молекулярной массы (M_w) или их логарифмов. При использовании ПО обычно строят зависимость времени или объема удерживания от значения массы в вершине пика (M_p) или ее логарифма. Использование значений M_w

требует итерационной подгонки калибровочного графика.

Дополнительно необходимо указывать тип аппроксимации калибровочной кривой. Согласно ЕФ, калибровочная кривая должна описываться уравнением вида $M_i = b_5 + e^{(b_4 + b_1 K_i + b_2 K_i^2 + b_3 K_i^3)}$ с возможностью оптимизации посредством итерационных процедур Гаусса–Ньютона [9]. Современное ПО для расчета ММР обычно использует аппроксимацию полиномом 3-й степени, что является упрощенной версией 5-параметрического уравнения, указанного в ЕФ. В то же время ПО ведущих производителей позволяет использовать для аппроксимации полиномы 4-й или 5-й степени [5, 10, 11, 15], что при использовании конкретной методики может обеспечить получение более объективных результатов.

Процедура проверки пригодности калибровки должна быть неотъемлемой частью раздела «Молекулярно-массовое распределение», включенного в НД на ЛС. Как правило, именно эта часть раздела является «камнем преткновения» при экспертизе качества ЛС.

Трудности при воспроизведении методик определения ММР, представленных в НД, возникают в трех типовых случаях.

Первый случай — когда заявитель предоставляет аутентичный перевод методики Европейской фармакопеи при отсутствии данных, подтверждающих ее успешный трансфер (передачу).

Второй — когда заявитель приводит собственную методику испытаний, используя для расчета ММР специальные опции программного обеспечения, которыми снабжено его хроматографическое оборудование, при этом в нормативный документ включают требования пригодности хроматографической системы и калибровки, взятые из монографии 2.2.39 ЕФ.

Третий — когда приводится собственная методика, в которой вовсе отсутствуют какие-либо критерии пригодности калибровки и хроматографической системы в целом.

По поводу монографии 2.2.39 ЕФ следует заметить, что она существует в неизменном виде по меньшей мере с 90-х годов прошлого века, поэтому на сегодняшний день некоторые процедуры, изложенные в ней, например, построение калибровки на полулогарифмической бумаге вручную, морально устарели в силу недостаточной точности и субъективности. Однако, общие принципы, изложенные в монографии, актуальны до сих пор. Поскольку трансфер данной методики, несмотря на, казалось бы, детальное описание, является нетривиальной задачей, наличие в НД ссылки на монографию 2.2.39 ЕФ не избавляет производителя ЛС от необходимости проведения верификации указанной методики на своем оборудовании применительно к производимому ЛС с последующим предоставлением подробного отчета о проведенной верификации.

В монографии ЕФ 2.2.39 «Молекулярно-массовое распределение декстранов» оценка пригодности калибровки реализуется в виде: 1) проверки отклонения полученных по калибровке значений молекулярной массы калибровочных стандартов декстрана и глюкозы от паспортных значений; 2) оценки соответствия стандарта «Декстрана для проверки пригодности хроматографической системы» («Dextran for performance test») заявленным диапазонам среднего значения молекулярной массы, а также средних зна-

чений молекулярной массы высоко- и низкомолекулярных фракций, каждая из которых соответствует 10 % площади пика [9].

Чаще всего для расчета ММР в программном обеспечении используется полином 3-й степени без возможности итерационной оптимизации. Как показала практика, достичь значения отклонения менее 5 % в этом случае крайне проблематично, особенно для калибровочных декстранов с высокой молекулярной массой. По этой причине в ходе экспертизы качества ЛС просто невозможно воспроизвести требования пригодности калибровки, предложенные в НД, если эти требования были заимствованы из монографии 2.2.39 ЕФ. Это не значит, что такое ПО и такие методики не могут быть использованы и включены в НД. Параметры, предлагаемые для включения в нормативный документ, должны быть скорректированы в допустимых пределах с учетом используемого варианта расчета, в том числе и в сторону их «смягчения» по сравнению с таковыми в монографии 2.2.39 ЕФ. При этом требования, предъявляемые к величине отклонения массы (выраженной в процентах) калибровочных стандартов от номинала, не должны противоречить нормируемому диапазону молекулярной массы декстрана в препарате и должны быть валидированы.

Правильность определения молекулярной массы стандартного образца «Декстрана для проверки пригодности хроматографической системы» является не менее значимым критерием пригодности калибровки. Цель этой проверки — оценить правильность расчета не только средневесовой молекулярной массы, но и молекулярных масс низко- и высокомолекулярных фракций. Декстран, по которому осуществляется такая проверка, должен быть надежно охарактеризован по вышеуказанным параметрам. Наиболее часто для этой цели используются стандарты, указанные в монографиях на декстран 40, декстран 60 или декстран 70 ЕФ и Фармакопеи США [10, 11].

В заключение необходимо еще раз обратить внимание на то, что любая методика определения молекулярно-массового распределения декстранов должна быть валидирована или верифицирована (в том случае, если в нормативном документе стоит ссылка на монографию 2.2.39 ЕФ), а валидационные данные должны содержать максимально полную информацию об оборудовании, версии ПО, серийных номерах колонок, использованных при валидации методики, а также всю первичную информацию, включающую:

- рисунки хроматограмм всех растворов, предусмотренных методикой испытаний;
- рисунки фактически полученных калибровочных кривых вместе с первичными данными, на основании которых они были построены. Должны быть указаны объемы (времена) удерживания всех калибровочных стандартов и соответствующие им массы;
- уравнение фактической калибровочной кривой, удовлетворяющее требованиям пригодности калибровки, предложенным в проекте НД;
- отчеты ПО с результатами расчета ММР испытуемого декстрана;
- в разделе «Правильность» валидационного отчета должны быть приведены фактические данные по открываемости M_w каждого калибровочного стандарта, с указанием рассчитанного по калибровочной кривой значения M_w и его отклонения от паспортного значения, а также аналогичные данные по ММР

«декстрана для проверки пригодности хроматографической системы».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщение многолетнего опыта фармэкспертизы декстранов и лекарственных средств на их основе в экспертном учреждении позволило сформулировать основные рекомендации и требования к изложению раздела «Молекулярно-массовое распределение» в нормативной документации, которые могут быть использованы и для других биополимеров при определении ММР с использованием метода гель-проникающей (эксклюзионной) хроматографии. Подробно рассмотрены ключевые аспекты определения ММР декстранов методом эксклюзионной хроматографии, такие как выбор хроматографических колонок, выбор стандартных образцов для построения градуировки и др. Особое внимание уделено вопросам адекватного выбора программного обеспечения для построения градуировочной зависимости и расчета ММР, а также вопросам проверки пригодности получаемых градуировочных кривых. Критически рассмотрена монография ЕФ 2.2.39 «Молекулярно-массовое распределение декстранов», которая чаще всего является основой для оригинальных методик определения ММР декстранов, предлагаемых заявителями. Отмечена актуальность изложенных в ней подходов к определению ММР декстранов, остающаяся по сей день. Кроме того, рассмотрены типичные ошибки заявителей при разработке оригинальных методик определения ММР декстранов на основе методики монографии 2.2.39 ЕФ, связанные в основном с построением градуировочной зависимости и оценкой ее пригодности. В заключение конкретизирован перечень материалов по валидации (верификации) методики определения ММР декстранов методом эксклюзионной хроматографии, необходимых для представления в экспертное учреждение для полной и объективной оценки предлагаемой методики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Набиуллина МР. Метод эксклюзионной хроматографии и электрофореза для определения характеристик молекулярно-массового распределения препаратов на основе биополимеров. Разработка и регистрация лекарственных средств 2015; 1(10): 106–111.
2. Nilsson G, Nilsson K. Molecular-weight distribution determination of clinical dextran by gel permeation chromatography. *Journal of Chromatography A* 1974; 101(1): 137–53.
3. Striegel AM. Size-Exclusion Chromatography. In: Fanali S, Haddad PR, Schoenmakers P, Lloyd D, eds. *Liquid Chromatography: Fundamentals and Instrumentation*. Elsevier; 2013. P. 193–223.
4. Size exclusion chromatography. Principles and methods. Uppsala: GE Healthcare Bio-Sciences AB; 2014. Available from: <https://goo.gl/SotlbX>.
5. Striegel AM, Yau WW, Kirkland JJ, Bly DD. *Modern Size-Exclusion Liquid Chromatography: Practice of Gel Permeation and Gel Filtration Chromatography*. 2nd ed. Wiley; 2009.
6. Набиуллина МР, Белов АБ. Гель-фильтрационная хроматография (ГПХ) в фармацевтическом анализе. Разработка и регистрация лекарственных средств 2014; 4(9): 126–30.
7. Рудаков ОБ, Востров ИА, Федосов СВ, Филлипов АА, Селемев ВФ, Приданцев АА. *Спутник хроматографиста. Методы жидкостной хроматографии*. Воронеж: Водолей; 2004.
8. De Belder AN. *Dextran. Handbook*. Uppsala: Amersham Biosciences AB; 2003. Available from: <https://goo.gl/ohBjPy>.
9. Европейская фармакопея. 8-е издание (на русском языке). Т. 1. М.: Ремедиум; 2015. Глава 2.2.39. Молекулярно-массовое рас-

- пределение декстранов (2.2.39. Molecular mass distribution in dextrans).
10. Леонтьев ДА, Гризодуб АИ, Подпружников ЮВ, Иванов ЛВ. Фармакопейные аспекты методики определения молекулярно-массового распределения в субстанции декстран 40 и готовом лекарственном препарате «Реополиглюкин». Фармаком 2004; (1): 1–20.
 11. Варченко В, Дидух И, Герасимчук Т, Козлов А, Коробов А, Левин М. Некоторые особенности определения параметров молекулярно-массового распределения декстранов по Европейской Фармакопее. Вісник фармакології і фармації 2003; (11): 45–9.
 12. EDQM Knowledge Database. Molecular mass distribution in dextrans (2.2.39). Available from: <https://goo.gl/jeDScw>.
 13. Dextran for calibration. EDQM reference standards catalogue. Available from: <https://goo.gl/1es6FP>.
 14. Pharmocosmos dextran standards (GPC standard kit). Available from: <https://goo.gl/GQIA4v>.
 15. Installing and understanding your GPC data analysis software. Agilent GPC data analysis software for Agilent ChemStation. Agilent Technologies, Inc.; 2006. Available from: <https://goo.gl/pINlCR>.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
 Смирнов Роман Сергеевич. Ведущий эксперт лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.
 Иванainen Елена Викторовна. Главный эксперт лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
 Лутцева Анна Ивановна. Заместитель начальника Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.
 Ваганова Ольга Александровна. Начальник лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.
 Орлов Дмитрий Александрович. Главный эксперт лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Смирнов Роман Сергеевич; SmirnovRS@expmed.ru

METHODOLOGICAL ASPECTS OF DETERMINING MOLECULAR MASS DISTRIBUTION OF DEXTRANS BY SIZE-EXCLUSION CHROMATOGRAPHY FOR VARIOUS GROUPS OF MEDICINES

R. S. Smirnov, E. V. Ivanainen, A. I. Lutseva, O. A. Vaganova, D. A. Orlov

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article analyses the results of quality evaluation of dextran substances and medicines produced thereof which was carried out by the Institution as part of pre-authorisation testing and involved the analysis of the «molecular mass distribution» parameter. The article gives recommendations on how to present data on determination of dextran molecular mass distribution by size-exclusion chromatography in corresponding sections of product specifications with due consideration for specificity of the tested products and methods of their analysis, as well as on how to interpret the obtained results. It is suggested that particular attention should be paid to the creation of a calibration curve (choice of reference standards, type of experimental curve approximation) and testing of its suitability. The validation/verification (practical testing) of procedures used for determination of dextran molecular mass distribution which was carried out as part of pre-authorisation testing, made it possible to compile a list of documents that have to be submitted to the Institution for evaluation.

Keywords: dextrans; molecular mass; molecular-mass distribution; size-exclusion chromatography; quality evaluation; marketing authorization.

For citation: Smirnov RS, Ivanainen EV, Lutseva AI, Vaganova OA, Orlov DA. Methodological aspects of determining molecular mass distribution of dextrans by size-exclusion chromatography for various groups of medicines. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 3–8.

REFERENCES

1. Nabiullina MR. Method of size-exclusion chromatography and electrophoresis for characterization of the molecular weight distribution of products on the basis of biopolymers. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv 2015; 1(10): 106–11 (in Russian).
2. Nilsson G, Nilsson K. Molecular-weight distribution determination of clinical dextran by gel permeation chromatography. Journal of Chromatography A 1974; 101(1): 137–53.
3. Striegel AM. Size-Exclusion Chromatography. In: Fanali S, Haddad PR, Schoenmakers P, Lloyd D, eds. Liquid Chromatography: Fundamentals and Instrumentation. Elsevier; 2013. P. 193–223.
4. Size exclusion chromatography. Principles and methods. Uppsala: GE Healthcare Bio-Sciences AB; 2014. Available from: <https://goo.gl/SotlbX>.
5. Striegel AM, Yau WW, Kirkland JJ, Bly DD. Modern Size-Exclusion Liquid Chromatography: Practice of Gel Permeation and Gel Filtration Chromatography. 2nd ed. Wiley; 2009.
6. Nabiullina MR, Belov AB. Gel filtration chromatography (GPC) in the pharmaceutical analysis. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv 2014; 4(9): 126–30 (in Russian).
7. Rudakov OB, Vostrov IA, Fedosov SV, Fillipov AA, Selemenev VF, Pridantsev AA. Satellite of chromatographist. Liquid chromatography methods. Voronezh: Vodoley; 2004 (in Russian).
8. De Belder AN. Dextran. Handbook. Uppsala: Amersham Biosciences AB; 2003. Available from: <https://goo.gl/ohBjPy>.
9. European Pharmacopoeia. 8th ed. V. 1. Moscow: Remedium; 2015. Chapter 2.2.39. Molecular mass distribution in dextrans (in Russian).
10. Leontiev DA, Grizodub AI, Podpruzhnikov YuV, Ivanov LV. Pharmacopoeial aspects of the methodology for determining the molecular

- weight distribution in the substance of dextran 40 and finished product «Rheopolyglukin». *Farmakom* 2004; (1): 1–20 (in Russian).
11. Varchenko V, Didukh I, Gerasimchuk T, Kozlov A, Korobov A, Levin M. Some features of determining the parameters of the molecular weight distribution of dextrans on the European Pharmacopoeia. *Visnik farmakologii i farmatsii* 2003; (1 1): 45–9 (in Russian).
 12. EDQM Knowledge Database. Molecular mass distribution in dextrans (2.2.39). Available from: <https://goo.gl/jeDScw>.
 13. Dextran for calibration. EDQM reference standards catalogue. Available from: <https://goo.gl/1es6FP>.
 14. Pharmocosmos dextran standards (GPC standard kit). Available from: <https://goo.gl/GQiA4v>.
 15. Installing and understanding your GPC data analysis software. Agilent GPC data analysis software for Agilent ChemStation. Agilent Technologies, Inc.; 2006. Available from: <https://goo.gl/plNlcR>.

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.

Smirnov RS. Leading expert of the Laboratory of Biotechnological Products of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Chemical Sciences.

Ivanainen EV. Chief expert of the Laboratory of Biotechnological Products of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Lutseva AI. Deputy head of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Vaganova OA. Head of the Laboratory of Biotechnological Products of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Orlov DA. Chief expert of the Laboratory of Biotechnological Products of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Применение колонок с amino- и нитрильными сорбентами в жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий

А. С. Осипов, О. А. Попова, Т. Н. Грецкая, А. И. Сулименкова, М. В. Нездольева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 24.01.2017 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Обобщены результаты опубликованных авторами в 2010–2016 гг. печатных работ по жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий. Установлено, что в условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий свойства колонок с аминсорбентами могут быть в зависимости от анализируемых объектов как близки, так и кардинально отличаться от колонок с нитрильными сорбентами. Хроматографические колонки с аминсорбентами могут быть использованы как для анализа гидрофильных соединений, так и некоторых гидрофобных соединений (нитросоединения, бутилгидроксизол, парабы). Показано, что хроматографические колонки с нитрильными сорбентами подходят только для анализа гидрофильных соединений (мочевина, гидроксикарбамид) и координационных соединений платины.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография; жидкостная хроматография гидрофильных взаимодействий; хроматографические колонки; нитрильные сорбенты; аминсорбенты.

Библиографическое описание: Осипов АС, Попова ОА, Грецкая ТН, Сулименкова АИ, Нездольева МВ. Применение колонок с amino- и нитрильными сорбентами в жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 9–14.

Жидкостная хроматография гидрофильных взаимодействий — метод разделения многих видов преимущественно полярных и гидрофильных соединений. Данный метод характеризуется нормально-фазовым типом разделения, но с использованием обращенно-фазовых типов растворителей и буферных компонентов (ацетонитрил, ацетат аммония, формиат аммония). При этом применяют хроматографические колонки с немодифицированным силикагелем, колонки с диольными группами, амидо- и аминогруппами, а также колонки, модифицированные сульфобетаиновыми группами. Следует отметить, что колонки с нитрильными группами применяют значительно реже в хроматографии гидрофильных взаимодействий.

Обзор составлен по результатам опубликованных в 2010–2016 гг. печатных работ. Работы по теме применения колонок с amino- и нитрильными сорбентами в жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий проводились по следующим направлениям.

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ГИДРОФИЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ГИДРОКСИКАРБАМИДА И МОЧЕВИНЫ

Гидроксикарбамид (название соединения по Европейской фармакопее), или гидроксимочевину (название по Фармакопее США), применяют в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний. Препарат является антиметаболитом. В большинстве нормативных документов на зарегистрированные в Российской Федерации препараты гидроксикарбамида контролируется содержание примеси — мочевины. Для этих целей используют либо методику Европейской фармакопее (ТСХ на пластинках с силикагелем; подвижная фаза — смесь пиридина, воды и этилацетата (2:2:10), либо методи-

ку Британской фармакопее (ТСХ на пластинках с целлюлозой F; подвижная фаза — смесь уксусной кислоты, воды и бутанола-1 (1:1:4). В обеих методиках проявляют пластинки солянокислыми растворами диметиламинобензальдегида [1, 2]. Применение метода ВЭЖХ для разделения гидроксикарбамида и мочевины в зарубежных фармакопеех не описано. Необходимо отметить, что в условиях обращенно-фазовой хроматографии гидроксикарбамид и мочевина не разделяются. Ранее была показана возможность применения хроматографических колонок с amino- и диольными сорбентами для анализа мочевины [3]. На хроматографических колонках с amino- и диольными сорбентами гидроксикарбамид и мочевина также уверенно разделяются в условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий [4]. Следует отметить, что с увеличением содержания ацетонитрила в подвижной фазе увеличиваются времена удерживания мочевины и гидроксикарбамида, а также улучшается их разделение, что демонстрирует — на данных колонках имеет место нормально-фазовый механизм разделения в жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий. Аналогичная картина разделения анализируемых соединений наблюдается на нитрильной колонке Zorbax SB CN [5]. Необходимо отметить, что на колонке Zorbax SB CN меняется очередность элюирования гидроксикарбамида и мочевины (рис. 1, 2) по сравнению с колонкой Zorbax NH₂.

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ГИДРОФИЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ АНАЛИЗА КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ

Координационные соединения платины (II) применяют в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний. В настоящее время из лекарственных средств данной фармакологической

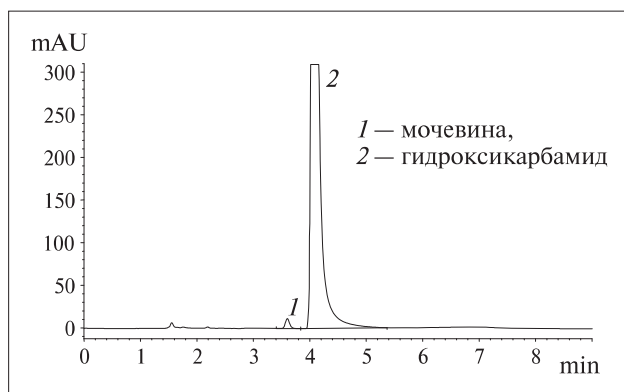


Рис. 1. Хроматограмма препарата «Гидроксикарбамид-ЛЭНС», капсулы 500 мг с добавкой мочевины. Условия анализа: колонка Zorbax NH₂ 150×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза — ацетонитрил—вода (90:10); скорость потока — 1 мл/мин; детектирование 200 нм [4]

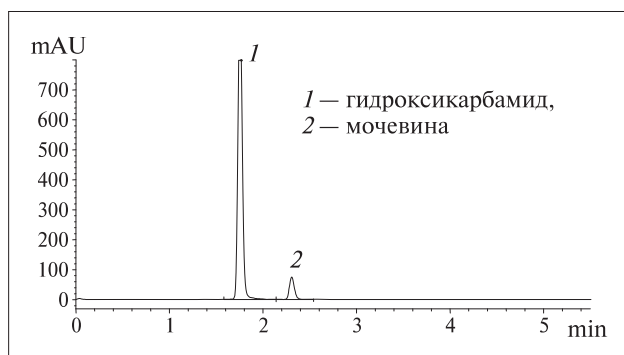


Рис. 2. Хроматограмма препарата «Гидроксикарбамид-ЛЭНС», капсулы 500 мг с добавкой мочевины. Условия анализа: колонка Zorbax SB CN 150×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза — ацетонитрил—вода (93:7); скорость потока — 1 мл/мин; детектирование 200 нм [5]

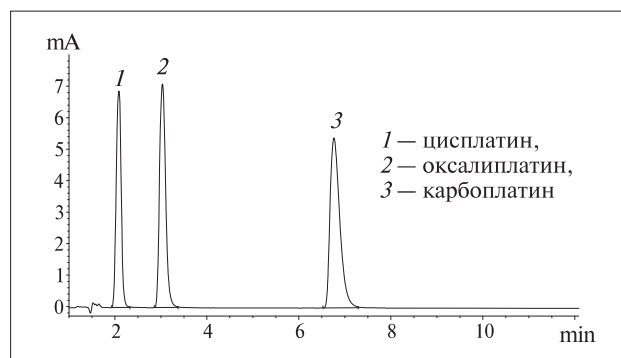


Рис. 3. Хроматограмма разделения смеси стандартных образцов координационных соединений платины на колонке Equisil APS-2 150×4,6 мм (3 мкм) (колонка с аминсорбентом). Условия анализа: подвижная фаза — ацетонитрил—вода (90:10); скорость потока — 1,5 мл/мин; детектирование при 220 нм [17]

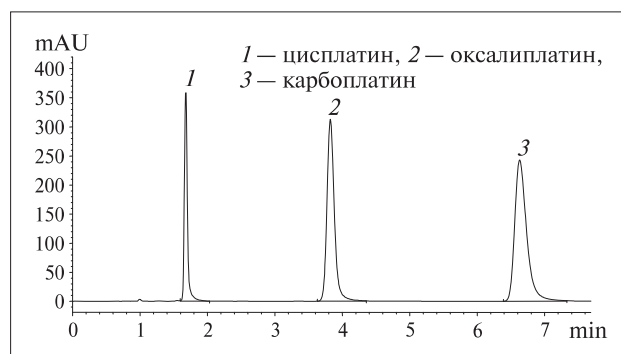


Рис. 4. Хроматограмма разделения смеси стандартных образцов координационных соединений платины на колонке Nova-Pak CN HP 150×3,9 мм (4 мкм). Условия анализа: подвижная фаза — ацетонитрил—вода (95:5); скорость потока — 0,72 мл/мин; детектирование при 220 нм [13]

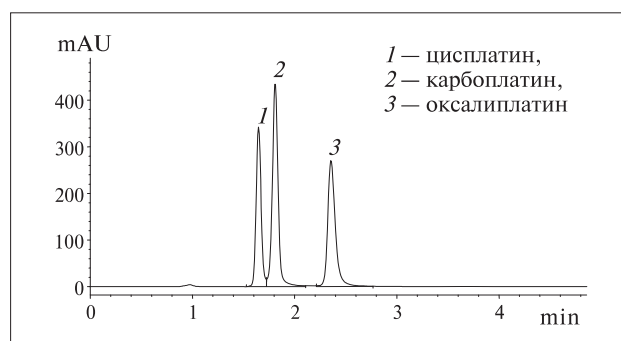


Рис. 5. Хроматограмма разделения смеси стандартных образцов координационных соединений платины на колонке Nova-Pak CN HP 150×3,9 мм (4 мкм). Условия анализа: подвижная фаза — ацетонитрил—вода (3:97); скорость потока — 0,72 мл/мин; детектирование при 220 нм [13]

группы применяют в основном цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин. Следует более детально остановиться на применении хроматографических колонок с привитыми аминпропилсилильными (амино) фазами. В фармакопеях США и Японии [6, 7] для количественного определения цисплатина рекомендовано хроматографирование на колонках с аминофазой (L8 по классификации Фармакопеи США) с использованием подвижной фазы: этилацетат—метанол—диметилформамид—вода (25:16:5:5). В соответствующей монографии Британской фармакопеи (BP) [8] для количественного определения цисплатина на колонке Lichrosorb NH₂ используется подвижная фаза иного состава: ацетонитрил—вода (90:10). При количественном определении и оценке хроматографической чистоты карбоплатина (в субстанции и лекарственной форме [9, 10]) рекомендовано использовать колонки аналогичного типа и подвижную фазу ацетонитрил—вода (87:13). На основании сравнения электронных конфигураций amino- и гидроксигрупп, можно рекомендовать для использования при хроматографировании координационных соединений платины дигидроксипропилсилильные (диольные) сорбенты наравне с аминсорбентами.

Очередность элюирования компонентов анализируемой смеси на диольной колонке Nucleosil 100-5 OH имела тот же характер, что и на колонках с аминсор-

бентами [11, 12], первым элюируется цисплатин, затем оксалиплатин и карбоплатин (рис. 3). На колонке с нитрильным сорбентом Nova-Pak CN HP [13] было достигнуто лучшее разрешение анализируемых соединений (рис. 4). На этой же колонке возможно разделение анализируемых соединений и в условиях обращенно-фазовой хроматографии при использовании подвижной фазы ацетонитрил—вода (3:97).

При этом меняется очередность элюирования карбоплатина и оксалиплатина (рис. 5). Следует отметить, что разделение анализируемых соединений в условиях обращенно-фазовой хроматографии существенно хуже, чем при хроматографии гидрофильных взаимодействий (рис. 4, 5). В процессе хроматографирования в гидрофильных условиях разделение анализируемых соединений осуществляется за счет координационных взаимодействий между атомом платины анализируемого соединения и amino-, гидроксид-, цианогруппами хроматографических колонок.

Колонки с amino- и нитрильными сорбентами при анализе координационных соединений платины обладают аналогичными свойствами.

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ГИДРОФИЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ИЗОМЕРОВ БУТИЛГИДРОКСИАНИЗОЛА И АНАЛИЗА ГОМОЛОГИЧЕСКОГО РЯДА ПАРАБЕНОВ

Бутилгидроксианизол (БОА) применяют в качестве антиоксиданта для предотвращения окисления лабильных лекарственных препаратов. БОА описан в Европейской фармакопее и Фармакопее США [14, 15]. В Европейской фармакопее указано, что основным антиоксидантом является 2-БОА изомер (2-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенол), а в качестве примеси нормируется содержание 3-БОА изомера (3-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенол), которого в фармакопейной субстанции должно быть не более 10 %. В соответствующей монографии Фармакопее США содержание 3-БОА изомера отдельно не регламентировано. Для хроматографирования предложено использовать колонку Symmetry C18 75×4,6 мм (3,5 мкм). Подвижная фаза: ацетонитрил — 5 % раствор уксусной кислоты в воде (45:55). В качестве количественного содержания принимают сумму 2- и 3-изомеров БОА. Концентрация изомеров БОА в стандартном растворе соответственно 0,09 мг/мл и 0,01 мг/мл. Время удерживания 3-изомера БОА — около 4,2 мин, 2-изомера БОА — 4,6 мин. В условиях хроматографии гидрофильных взаимодействий при содержании ацетонитрила в подвижной фазе более 98 % изомеры БОА разделяются на колонке Zorbax NH₂ [16]. При проведении хроматографии гидрофильных взаимодействий меняется очередность элюирования изомеров БОА по сравнению с обращенно-фазовой хроматографией (рис. 6, 7). Следует отметить, что в обращенно-фазовых условиях на фенильных колонках или колонках C18 можно достичь существенно лучшего разделения изомеров БОА, чем при хроматографии в условиях гидрофильных взаимодействий [17]. На колонках с нитрильными и диольными сорбентами не происходит разделения изомеров БОА ни в условиях обращенно-фазовой хроматографии (при содержании ацетонитрила или метанола в подвижной фазе 10–45 %), ни в условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий (при содержании ацетонитрила в подвижной фазе свыше 95 %) [16].

Эфиры парагидроксibenзойной кислоты (название соединений по Европейской фармакопее), или парабены (название соединений по Фармакопее США), применяют при изготовлении суспензий и микстур, а также некоторых других лекарственных форм в качестве антимикробных консервантов. Условия хроматографирования парабенов полностью гармонизированы в соответствующих фармакопей-

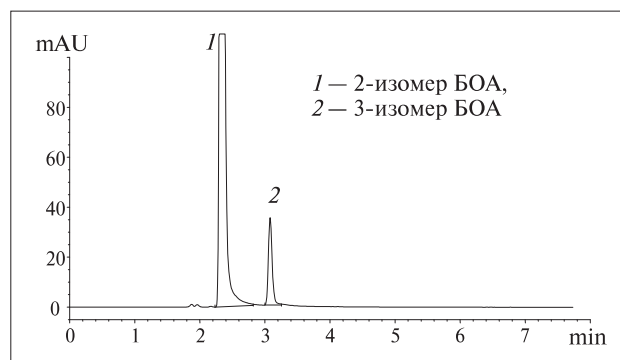


Рис. 6. Хроматограмма стандартного образца бутилгидроксианизола («Sigma»). Условия анализа: колонка Zorbax NH₂ 150×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза — ацетонитрил–вода (99:1); скорость потока — 1,0 мл/мин; детектирование при 290 нм [16]

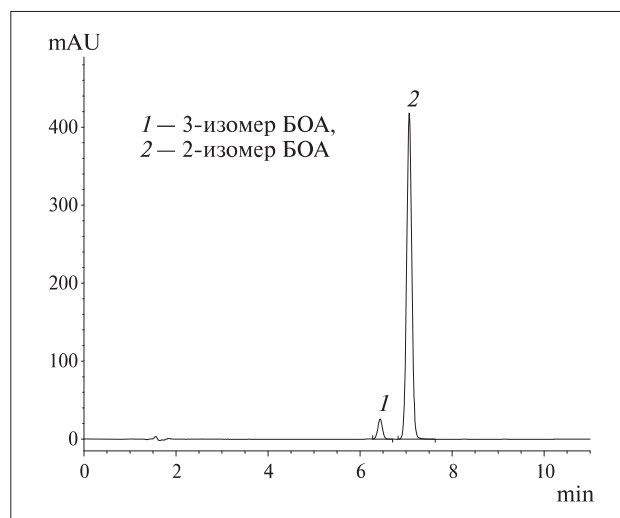


Рис. 7. Хроматограмма стандартного образца бутилгидроксианизола («Sigma»). Условия анализа: колонка Zorbax SB Phenyl 150×4,6 мм (3,5 мкм); подвижная фаза — ацетонитрил–вода (45:55); скорость потока — 1,0 мл/мин; детектирование при 290 нм [17]

ных статей Европейской фармакопее и Фармакопее США [18, 19]. В монографиях зарубежных фармакопей приведена методика хроматографирования парабенов на колонках C18 150×4,6 мм (5 мкм). В качестве подвижной фазы применяют смесь 6,8 г/л КН₂РO₄ в воде–метанол (35:65). Данные условия хроматографирования применяют при анализе метил-, этил- и пропилпарабенов.

По причине присутствия фенольных гидроксильных групп в молекулах анализируемых соединений можно ожидать схожести поведения парабенов и антиоксиданта БОА на колонках с аминсорбентами в условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий. На рисунке 8 приведена хроматограмма разделения модельной смеси парабенов в данных условиях хроматографирования, при этом меняется очередность элюирования анализируемых соединений по сравнению с обращенно-фазовой хроматографией [20]. Следует отметить, что разрешение между пиками парабенов в условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий существенно меньше, чем в условиях обращенно-фазо-

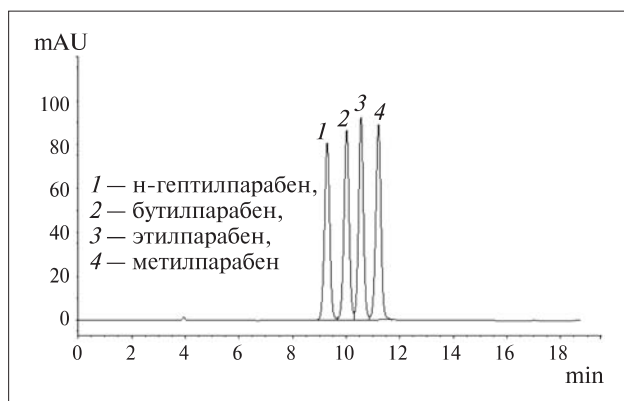


Рис. 8. Хроматограмма модельной смеси стандартных образцов парабенатов. Условия анализа: колонка Zorbax NH₂ 150×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза — ацетонитрил—2 мМ КН₂РO₄ (98:2); скорость потока — 1,0 мл/мин; детектирование 260 нм [20]

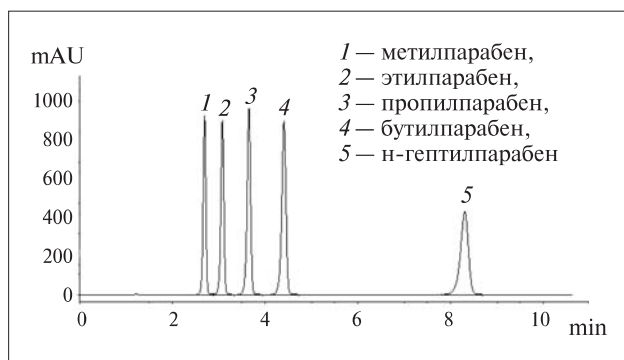


Рис. 9. Хроматограмма модельной смеси стандартных образцов парабенатов. Условия анализа: колонка Zorbax XDB CN 150×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза — ацетонитрил—вода (40:60); скорость потока — 1,0 мл/мин; детектирование 260 нм [20]

вой хроматографии (рис. 9). В отличие от аминокислот, нитрильные группы практически не обладают сродством к фенольным гидроксильным группам парабенатов. Так, при использовании в качестве подвижных фаз смесей ацетонитрила и воды, время удерживания метилпарабена на колонке Zorbax XDB CN 150×4,6 мм (5 мкм) возрастало только с 1,64 мин до 1,73 мин при увеличении содержания ацетонитрила в подвижной фазе с 90 % до 99,9 %.

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ГИДРОФИЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ АНАЛИЗА ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ

Лекарственные средства, содержащие органические нитраты, применяют в медицинской практике для лечения сердечной недостаточности. В настоящее время в основном применяют препараты, содержащие следующие действующие вещества: тринитрат глицерина (нитроглицерин), изосорбида динитрат (ИСДН) и изосорбида 5-моноститрат (ИСМН). Действующим веществом ИСМН является 5-нитроизомер ИСМН (5-изомер ИСМН). Содержание примеси 2-нитроизомера ИСМН (2-изомер ИСМН), а также ИСДН контролируется в субстанции и лекарственных препаратах ИСМН [21, 22].

Зависимость времени удерживания нитроглицерина от состава подвижной фазы изучали на колонке

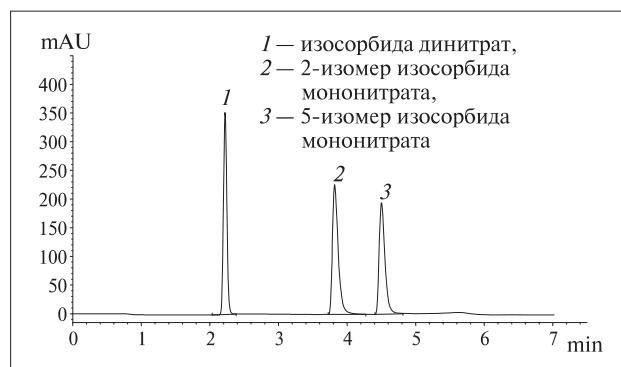


Рис. 10. Хроматограмма модельной смеси стандартных образцов изосорбида динитрата и изомеров изосорбида моноститрата. Условия анализа: колонка Zorbax NH₂ 150×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза — ацетонитрил—вода (99,5:0,5); скорость потока — 1,0 мл/мин; детектирование 210 нм [24]

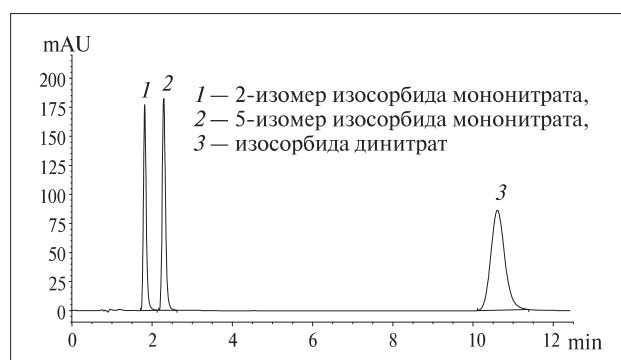


Рис. 11. Хроматограмма модельной смеси стандартных образцов и изомеров изосорбида моноститрата и изосорбида динитрата. Условия анализа: колонка Chromolith Speed ROD RP-18e 50×4,6 мм; подвижная фаза — метанол—вода (10:90); скорость потока — 1,0 мл/мин; детектирование 210 нм [25]

Zorbax NH₂ 150×4,6 мм, 5 мкм. В качестве подвижных фаз применяли смеси ацетонитрила и воды в соотношении от 90:10 (фаза 1) до 99,5:0,5 (фаза 5). С увеличением содержания ацетонитрила в подвижной фазе время удерживания нитроглицерина последовательно возрастает с 1,93 мин (фаза 1) до 2,19 мин (фаза 5), что свидетельствует о механизме жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий. В отличие от этого, при хроматографировании на нитрильной колонке Zorbax SB CN 150×4,6 мм, 5 мкм время удерживания нитроглицерина не только не возрастает, но даже несколько уменьшается с увеличением содержания ацетонитрила в подвижной фазе — 1,84 мин (фаза 1) против 1,81 мин (фаза 5) [23].

Для анализа ИСМН и ИСДН наряду с нормально-фазовой хроматографией применяют обращенно-фазовую хроматографию. Кроме этого, на колонках с аминосорбентами нитраты изосорбида уверенно разделяются в условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий [24]. Следует также отметить, что с увеличением содержания ацетонитрила в подвижной фазе увеличивается разрешение между пиками ИСДН и изомеров ИСМН. По сравнению с обращенно-фазовой хроматографией на колонках C18 (подвижные фазы: смеси метанол—вода или ацетонитрил—вода) меняется очередность элюирования ИСДН и 5-изомера ИСМН.

Однако последовательность элюирования 2-изомера и 5-изомера ИСМН остается той же, что и для обращенно-фазовой хроматографии (рис. 10, 11).

Необходимо также отметить, что даже при применении подвижной фазы: ацетонитрил–вода (99:1) ИСДН и изомеры ИСМН не разделяются и элюируются с колонки Zorbax SB CN одним пиком (1,69 мин). В отличие от аминогрупп, нитрильные группы не обладают заметным сродством к нитро- и гидроксильным группам анализируемых соединений в условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий свойства колонок с аминсорбентами могут быть, в зависимости от анализируемых объектов, как близки, так и кардинально отличаться от колонок с нитрильными сорбентами. Если с увеличением содержания ацетонитрила в подвижной фазе увеличивается время удерживания и повышается разрешение между пиками анализируемых соединений, это свидетельствует о механизме жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий. Хроматографические колонки с аминсорбентами могут быть использованы как для анализа гидрофильных соединений, так и некоторых гидрофобных соединений (нитросоединения, бутилгидроксианизол, парабены). Показано, что хроматографические колонки с нитрильными сорбентами подходят только для анализа гидрофильных соединений (мочевина, гидроксикарбамид) и координационных соединений платины.

ЛИТЕРАТУРА

1. British Pharmacopoeia 2016. Monograph: Hydroxycarbamide Capsules.
2. European Pharmacopoeia. 8th ed. Monograph: Hydroxycarbamide.
3. Бобылев ПВ, Осипов АС, Нечаева ЕБ, Ноздрин КВ. Применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа мочевины. В кн.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Выпуск 67. Пятигорск; 2012. С. 215–6.
4. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Победин ОА. Применение жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий для анализа гидроксикарбамида. Разработка и регистрация лекарственных средств 2015; (2): 140–4.
5. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Трухачева ЛА. Применение хроматографической колонки с нитрильным сорбентом для анализа гидроксикарбамида методом ВЭЖХ. Ведомости Научного цен-

- тра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 58–61.
6. United State Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Cisplatin for Injection.
7. Japanese Pharmacopoeia 2016. Monograph: Cisplatin.
8. British Pharmacopoeia 2016. Monograph: Cisplatin Injection.
9. European Pharmacopoeia. 8th ed. Monograph: Carboplatin.
10. United State Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Carboplatin for Injection.
11. Осипов АС, Бобылев ПВ, Новак АА, Нечаева ЕБ. Применение ВЭЖХ для анализа соединений платины в лекарственных препаратах. Биомедицина 2010; (5): 107–9.
12. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Победин ОА. Применение хроматографической колонки с диольным сорбентом для анализа координационных соединений платины. Химико-фармацевтический журнал 2013; 47(6): 51–3.
13. Осипов АС, Нечаева ЕБ. Применение хроматографических колонок с нитрильными и фенильными сорбентами для анализа координационных соединений платины. Химико-фармацевтический журнал 2014; 48(8): 45–8.
14. European Pharmacopoeia. 8th ed. Monograph: Butylated Hydroxyanisole.
15. United States Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Butylated Hydroxyanisole.
16. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Миронова ММ, Ковалева ЕЛ. Применение жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий для разделения изомеров бутилгидроксианизола. Химико-фармацевтический журнал 2015; 49(3): 50–2.
17. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Победин ОА, Бобылев ПВ. Применение хроматографических колонок с фенильными сорбентами для разделения изомеров бутилгидроксианизола. Разработка и регистрация лекарственных средств 2013; (4): 82–6.
18. European Pharmacopoeia. 8th ed. Monograph: Methyl parahydroxybenzoate.
19. United States Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Methylparaben Sodium.
20. Осипов АС, Попова ОА, Сулейманов РР, Нездольева МВ. Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа эфиров 4-гидроксibenзойной кислоты. Успехи современного естествознания 2016; 11(2): 256–60.
21. United States Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Diluted Isosorbide Mononitrate.
22. British Pharmacopoeia 2016. Monograph: Isosorbide Mononitrate Tablets.
23. Осипов АС, Орлов ЕН. Применение жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий для анализа нитроглицерина. В кн.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Выпуск 71. Пятигорск; 2016. С. 177–80.
24. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Трухачева ЛА. Применение жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий для анализа органических нитратов. Разработка и регистрация лекарственных средств 2016; (3): 108–11.
25. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Орлов ЕН. Применение монолитной колонки Chromolith Speed ROD RP-18e для разделения нитратов изосорбида. Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии 2012; (8): 20–3.

ОБ АВТОРАХ

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

Попова Ольга Анатольевна. Начальник лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Осипов Алексей Сергеевич. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. биол. наук.

Греция Татьяна Николаевна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Сулименкова Александра Ильинична. Ведущий эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Нездольева Мария Владимировна. Инженер-лаборант лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Осипов Алексей Сергеевич; Osipov@expmed.ru

USE OF COLUMNS WITH AMINE AND NITRILE SORBENTS FOR HYDROPHYLIC INTERACTION LIQUID CHROMATOGRAPHY

A. S. Osipov, O. A. Popova, T. N. Gretskeya, A. I. Sulimenkova, M. V. Nezdoliev

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article summarizes the conclusions contained in the authors' papers on hydrophilic interaction liquid chromatography published in 2010–2016. Chromatographic columns with amine sorbents can perform differently from chromatographic columns with nitrile sorbents in hydrophilic interaction liquid chromatography depending on the products analysed. Chromatographic columns with amine sorbents can be used in the analysis of both hydrophilic compounds and some hydrophobic compounds (nitro compounds, butylhydroxyanisole, parabens). Chromatographic columns with nitrile sorbents can only be used for the analysis of hydrophilic compounds (urea, hydroxyurea) and platinum coordination compounds.

Key words: high performance liquid chromatography; hydrophilic interaction liquid chromatography; chromatographic columns; nitrile sorbents; amine sorbents.

For citation: Osipov AS, Popova OA, Gretskeya TN, Sulimenkova AI, Nezdoliev MV. Use of columns with amine and nitrile sorbents for hydrophilic interaction liquid chromatography. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 9–14.

REFERENCES

1. British Pharmacopoeia 2016. Monograph: Hydroxycarbamide Capsules.
2. European Pharmacopoeia. 8th ed. Monograph: Hydroxycarbamide.
3. Bobylev PV, Osipov AS, Nechaeva EB, Nozdryn KV. Application of high performance liquid chromatography method for the analysis of urea. Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers. Issue 67. Pyatigorsk; 2012. P. 215–6 (in Russian).
4. Osipov AS, Nechaeva EB, Pobedin OA. Application of hydrophilic interaction liquid chromatography for the analysis hydroxycarbamide. Razrabotka i registratsiya lekarstvennyh sredstv 2015; (2): 140–4 (in Russian).
5. Osipov AS, Nechaeva EB, Truhacheva LA. Application of a chromatographic column with a nitrile sorbent for HPLC analysis hydroxycarbamide. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2016; (3): 58–61 (in Russian).
6. United State Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Cisplatin for Injection.
7. Japanese Pharmacopoeia 2016. Monograph: Cisplatin.
8. British Pharmacopoeia 2016. Monograph: Cisplatin Injection.
9. European Pharmacopoeia. 8th ed. Monograph: Carboplatin.
10. United State Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Carboplatin for Injection.
11. Osipov AS, Bobylev PV, Novak AA, Nechaeva EB. Application of HPLC for analysis platinum compounds in medicaments. Biomeditsina 2010; (5): 107–9 (in Russian).
12. Osipov AS, Nechaeva EB, Pobedin OA. Application of a chromatographic column with a diol sorbent for the analysis of platinum coordination compounds. Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal 2013; 47(6): 51–3 (in Russian).
13. Osipov AS, Nechaeva EB. Application of Chromatographic Columns with Nitrile and Phenyl Sorbents to the Analysis of Platinum Coordination Compounds. Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal 2014; 48(8): 45–8 (in Russian).
14. European Pharmacopoeia. 8th ed. Monograph: Butylated Hydroxyanisole.
15. United States Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Butylated Hydroxyanisole.
16. Osipov AS, Nechaeva EB, Mironova MM, Kovaleva EL. Use of hydrophilic interaction liquid chromatography to separate butylhydroxyanisole isomers. Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal 2015; 49(3): 50–2 (in Russian).
17. Osipov AS, Nechaeva EB, Pobedin OA. The use of chromatographic columns with phenyl sorbents for separation butylhydroxyanisole isomers. Razrabotka i registratsiya lekarstvennyh sredstv 2013; (4): 82–6 (in Russian).
18. European Pharmacopoeia. 8th ed. Monograph: Methyl parahydroxybenzoate.
19. United States Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Methylparaben Sodium.
20. Osipov AS, Popova OA, Suleymanov RR, Nezdoliev MV. Application of HPLC analysis esters of 4-hydroxybenzoic acid. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya 2016; 11(2): 256–60.
21. United States Pharmacopoeia. 39th ed. Monograph: Diluted Isosorbide Mononitrate.
22. British Pharmacopoeia 2016. Monograph: Isosorbide Mononitrate Tablets.
23. Osipov AS, Orlov EN. Application of hydrophilic interaction liquid chromatography for analysis of nitroglycerin. Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers. Issue 71. Pyatigorsk; 2016. P. 177–80 (in Russian).
24. Osipov AS, Nechaeva EB, Truhacheva LA. Application of hydrophilic interaction liquid chromatography for analysis of organic nitrates. Razrabotka i registratsiya lekarstvennyh sredstv 2016; (3): 108–11 (in Russian).
25. Osipov AS, Nechaeva EB, Orlov EN. Application of monolithic column Chromolith Speed ROD RP-18e for separate isosorbide nitrates. Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii 2012; (8): 20–3 (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.

Popova OA. Head of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations № 2 of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Osipov AS. Chief expert of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations № 2 of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Gretskeya TN. Chief expert of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations № 2 of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Sulimenkova AI. Leading expert of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations № 2 of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Nezdoliev MV. Lab technician of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations № 2 of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Особенности реакции сердечно-сосудистой системы кошек на препараты класса анзамицинов в испытании на депрессорные вещества

Л. В. Симутенко, Т. А. Батуашвили, Н. П. Неугодова, Е. О. Степанюк, С. И. Кулешова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 17.11.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Проведена оценка реакции сердечно-сосудистой системы кошек в ответ на внутривенное введение антибиотиков класса анзамицинов на примере образцов серийных препаратов и экспериментальной продукции инъекционных форм рифампицина и рифабутина. Установлено, что внутривенное введение растворов анзамицинов сопровождается гипотензивными реакциями разной степени выраженности. Результаты проведенных экспериментов показали, что увеличение скорости введения рифампицина в дозе 2,0 мг/0,5 мл/кг может приводить к большему снижению артериального давления кошки, чем ответ на введение дозы такой же величины при скорости, указанной в ОФС 1.2.4.0008.15 «Испытание на депрессорные вещества». Сформулирована гипотеза о механизме выявленного эффекта.

Ключевые слова: рифампицин; рифабутин; депрессорные вещества; гистамин; сердечно-сосудистая система; артериальное давление.

Библиографическое описание: Симутенко ЛВ, Батуашвили ТА, Неугодова НП, Степанюк ЕО, Кулешова СИ. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы кошек на препараты класса анзамицинов в испытании на депрессорные вещества. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 15–19.

В XX веке были открыты и апробированы антибиотики, получаемые путем биосинтеза. Для оценки их качества в отечественные и зарубежные фармакопеи были введены химические и биологические методы контроля, большинство из которых по-прежнему включены в ведущие фармакопеи мира. В Государственной фармакопее СССР IX изд. впервые для лекарственных препаратов (ЛП), получаемых микробиологическим синтезом, была введена общая статья «Испытание антибиотиков на содержание веществ гистаминаподобного действия». Описанный в статье тест был введен для исключения опасности снижения артериального давления у больных после внутрисосудистого введения антибиотиков, в составе которых могут присутствовать вещества, обладающие гипотензивным действием. Метод, описанный в статье, с небольшими изменениями вошел в общую фармакопейную статью (ОФС) 1.2.4.0008.15 «Испытание на депрессорные вещества» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII изд. В статье регламентируется наличие веществ депрессорного действия в парентеральных лекарственных средствах (ЛС) животного или микробиологического происхождения [1].

Суть метода заключается в сравнении сосудистых реакций кошки на внутривенные введения ЛП и стандартного образца (СО) гистамина. Ответы могут различаться как по степени выраженности, так и по времени достижения максимального снижения артериального давления (АД). Для оценки качества противотуберкулезных антибиотиков класса анзамицинов, таких как рифампицин и рифабутин, с помощью данного метода особенно важен временной фактор, так как внутривенное введение этих ЛП сопровождается изменениями артериального давления, присущими только данному классу антибиотиков.

Цель настоящей работы — оценка характерных особенностей реакций сердечно-сосудистой системы

(ССС) кошки при внутривенном введении рифампицина и рифабутина в различных экспериментальных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов более 50 испытаний, полученных за период с 2006 по 2016 гг. В исследовании были включены 28 здоровых кошек, массой 2,5–4 кг в острых опытах под уретановым наркозом, который вводили внутривенно в дозе 1000 мг/мл/кг.

В качестве испытуемых образцов были отобраны серийные препараты и экспериментальная продукция инъекционных форм анзамицинов. В качестве СО использовали гистамина дигидрохлорид, производства «Alfa Aesar» (Великобритания), разведения которого проводили в пересчете на гистамин основания. Содержание гистамина основания в навеске гистамина дигидрохлорида пересчитывали с помощью коэффициента, равного 0,6038 [1]. Готовили рабочие концентрации 0,5 мкг/мл (разведение 1) и 1,0 мкг/мл (разведение 2), добавляя 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, исходя из полученной величины гистамина основания. СО гистамина в разведении 2 используют для периодического подтверждения адекватности ответов животного на протяжении всего эксперимента, а СО в разведении 1 — для сравнения полученных реакций после введения анзамицинов.

СО в разведении 1 вводили внутривенно со скоростью 0,1 мл/с в объеме 0,2 мл/кг массы животного. Испытуемые растворы анзамицинов также вводили со скоростью 0,1 мл/с, начиная с 2,0 мг/0,5 мл/кг, тест-дозы, указанной в нормативных документах на рифампицин до 15 мг/0,5 мл/кг, а в отдельных испытаниях — со скоростью 0,3 мл/с в том же объеме. Максимальная доза анзамицинов 15 мг, тестируемая в опытах, была рассчитана с помощью таблицы пере-

счета доз препарата по поверхности тела с человека на кошку [2].

Испытания проводили на 9 образцах анзамицинов, из которых 7 препаратов рифампицина, и 2 — рифабутина. При введении антибиотиков в тест-дозе 2 мг/0,5 мл/кг реакцию кошки на образцы оценивали в соответствии с требованиями ОФС, согласно которым снижение АД на ЛС не должно превышать реакцию на СО в разведении 1 [1].

Мониторинг АД проводили с помощью аппарата для электрофизиологических исследований МР-150 производства «ВІОРАС» (Швейцария).

Схема проведения испытания включала проверку чувствительности кошки к СО гистамина в разведениях 1 и 2, введение испытуемого образца и повторное определение реакции АД на СО. Продолжительность записи АД зависела от наблюдаемого эффекта. Статистический анализ результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента [3].

Перед проведением испытаний животных содержали в виварии согласно санитарным правилам, на стандартном рационе [4–7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам оценки полученных ответов ССС животных на введение образцов рифампицина в тест-дозе 2 мг/0,5 мл/кг выделено два типа депрессорных реакций. К реакции первого типа отнесены ответы, полученные в 28 испытаниях, в которых снижение АД не превышало реакцию на СО в разведении 1. В среднем изменение АД начиналось на $53,4 \pm 15,8$ с, достигая минимального уровня к $71,6 \pm 17,1$ с после введения образцов, при этом его снижение в этих испытаниях составило $8,5 \pm 2,3$ мм рт. ст. Реакция АД на повторное введение СО после инъекции рифампицина снизилась в среднем на 4 мм рт. ст., а АД после введения препаратов в разных испытаниях восстанавливалось через 1–5 мин. Полученные ответы в целом были однотипными, хотя индивидуальные реакции животных могли различаться по степени снижения АД, продолжительности депрессорной реакции и времени начала восстановления.

В то же время были отмечены сосудистые реакции, характер которых не совпадал с основной массой ответов. Например, в таблице 1 представлены реакции АД, полученные при введении образца рифампицина восьми кошкам с разной чувствительностью к СО гистамина. Как следует из представленных в таблице данных, у всех животных после введения образца было отмечено незначительное снижение АД, причем у некоторых реакция практически отсутствовала. В среднем снижение АД по отношению к исходному уровню составило 3,5 мм рт. ст. Повторный ответ на СО практически не изменился. Уровень АД восстанавливался через 2–5 мин.

При втором типе сосудистых ответов на введение растворов рифампицина в тест-дозе 2 мг/0,5 мл/кг у животных наблюдалось более выраженное и продолжительное снижение АД. Реакция начиналась на $31,7 \pm 6,8$ с, достигая минимального значения на $62,7 \pm 8,0$ с. Снижение АД после введения рифампицина составило $29,3 \pm 5,2$ мм рт. ст. и превысило реакцию ССС на СО гистамина на 16,7 мм рт. ст. Ответ АД на повторное введение СО гистамина после инъекции рифампицина достоверно снизился в среднем на 6,3 мм рт. ст. Для восстановления до исходного уровня АД, а в некоторых случаях только частичного, требовалось от 50 до 120 мин. Ответы на СО гистамина в разведении 1 даже спустя два часа в целом были слабее, чем до начала эксперимента.

В следующей серии экспериментов изучали действие рифампицина на ССС кошки в дозах, превышающих 2 мг/0,5 мл/кг. С этой целью на пяти кошках проведены испытания четырех образцов рифампицина, три из которых ранее в дозе 2 мг/0,5 мл/кг вызывали более выраженные ответы, чем реакция на СО. Введение четвертого образца приводило к незначительным депрессорным реакциям.

Испытание первых трех образцов рифампицина в дозах 2,5, 5, 7,5 и 15 мг/0,5 мл/кг вызвало во всех случаях резкое увеличение реакции АД кошки. Достоверных различий в ответах на испытуемые дозы не обнаружено, и в среднем снижение АД составило $42,5 \pm 4,5$ мм рт. ст., что в 4,3 раза превышало реакцию на повторное введение СО гистамина после инъ-

Таблица 1

РЕАКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КОШЕК НА ВВЕДЕНИЕ РАСТВОРОВ ОБРАЗЦА РИФАМПИЦИНА В ДОЗЕ 2 мг/0,5 мл/кг ($n = 8$)

№ п/п	Гистамин основание				Рифампицин 2,0 мг/0,5мл/кг		Гистамин основание			
	0,5 мкг/мл (разведение 1)		1,0 мкг/мл (разведение 2)				0,5 мкг/мл (разведение 1)		1,0 мкг/мл(разведение 2)	
	Δ*	%	Δ*	%	Δ*	%	Δ*	%	Δ*	%
1	19,8	9,4	29,2	17,0	0	0	11,2	9,7	18,8	17,0
2	17,4	11,6	24,2	19,7	5,0	4,0	18,0	14,8	22,7	17,5
3	20,5	14,6	25,4	18,4	6,7	5,9	15,8	13,9	23,6	21,7
4	23,9	15,1	32,6	20,1	2,6	1,7	22,6	14,2	—	—
5	25,5	16,7	34,9	22,3	3,7	2,4	24,9	15,8	31,6	19,9
6	15,6	16,0	25,5	19,5	5,0	3,8	20,2	15,9	26,8	20,3
7	20,4	14,6	33,8	23,8	3,7	2,5	25,5	17,0	33,9	22,9
8	24,9	16,4	37,3	25,1	1,4	1,0	23,7	15,8	31,6	21,1
среднее	21,0±3,0	14,3±2,1	28,2±6,2	20,7±2,3	3,5±1,7	2,7±1,6	20,2±4,1	14,6±1,9	27,0±5,1	20,1±2,0

* Δ — максимальное снижение АД после введения растворов (мм рт. ст.)

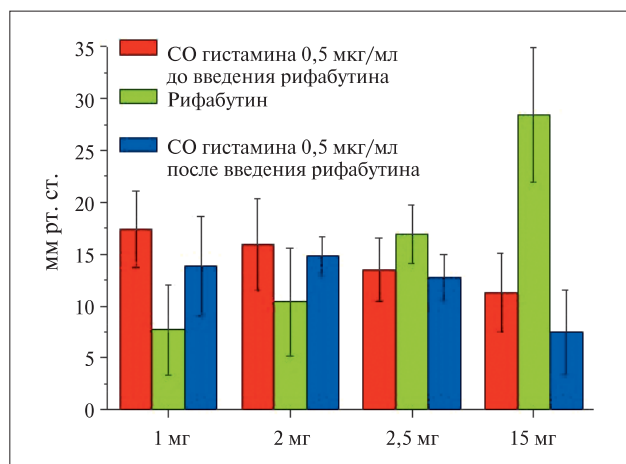


Рис. 1. Снижение АД кошек на внутривенное введение растворов рифампицина в дозах: 1,0; 2,0; 2,5 и 15,0 мг/0,5 мл/кг ($n = 23$)

екции рифампицина. Реакция АД на повторное введение СО снизилась на $10,0 \pm 5,7$ мм рт. ст.

Другой характер ответов был получен на четвертый образец. При введении раствора рифампицина в дозах 2,0 мг/0,5 мл/кг и 2,5 мг/0,5 мл/кг уровень АД снизился на 1,2 мм рт. ст. и 3,5 мм рт. ст. соответственно. Введение образца в дозе 5 мг/0,5 мл/кг привело к снижению АД на 25,5 мм рт. ст. Реакция на СО гистамина незначительно уменьшилась только после введения образца в дозе 5 мг/0,5 мл/кг. Рифампицин в дозе 15 мг/0,5 мл/кг вызвал снижение АД на 40,6 мм рт. ст., что составило 25,8 % от исходного, при этом реакция на СО гистамина отсутствовала.

В инструкциях по медицинскому применению рифампицина содержится предупреждение о необходимости медленного внутривенного введения препарата с целью предотвращения резкого снижения АД у пациентов. В научной литературе приведены экспериментальные данные, свидетельствующие о глубоком снижении АД у животных при введении раствора рифампицина в вену со скоростью, превышающей указанную в ОФС 1.2.4.0008.15 — 0,1 мл/с [8–10].

В связи с этим представляло интерес выяснить, воспроизводится ли подобный эффект у кошек в тест-дозе 2,0 мг/0,5 мл/кг, которые по фармакопейной методике являются тест-объектом для выявления в лекарственных средствах веществ депрессорного действия для парентерального введения. С этой целью были испытаны два образца рифампицина. Первый ранее в дозе 2 мг/0,5 мл/кг при скорости 0,1 мл/с вызывал слабовыраженную депрессорную реакцию, а второй в этих же условиях значительную — практически равную ответу на СО. Каждый образец в начале испытания вводили кошке в тест-дозе 2,0 мг/0,5 мл/кг со скоростью 0,1 мл/с, а после восстановления АД — быстро (0,3 мл/с). При скорости 0,1 мл/с введение первого образца рифампицина вызвало снижение АД на 1,4 мм рт. ст, а второго — на 20,1 мм рт. ст. При увеличении скорости до 0,3 мл/с АД снизилось на 8,4 мм рт. ст и 43,3 мм рт. ст. соответственно. Сосудистый ответ на второй образец превысил реакцию на СО гистамина в 1,9 раза, что составило 20,0 мм рт. ст.

В следующей серии испытаний на семи кошках в 21 опыте исследовали действие на ССС рифабутина, второго из исследуемых антибиотиков, в дозах 1,0 мг/0,5 мл/кг, 2,0 мг/0,5 мл/кг; 2,5 мг/0,5 мл/кг и

15,0 мг/0,5 мл/кг (рис. 1). Депрессорные ответы, полученные на дозы 1 мг/0,5 мл/кг и 2 мг/0,5 мл/кг, достоверно не различались. Для обеих доз образцов начало реакции отмечено в среднем через 40 с после введения, с максимальным снижением на 85 с. Снижение уровня АД в этих опытах не превышало ответ на СО гистамина в разведении 1 и равнялось $9,1 \pm 4,7$ мм рт. ст. В большинстве испытаний уровень АД восстанавливался до исходного в течение 10 мин. Представленные на рисунке 1 данные свидетельствуют о том, что при увеличении дозы испытуемого образца возрастает реакция АД с максимальным ответом на дозу 15 мг/0,5 мл/кг. Уровень АД на эту дозу через 90 с снизился на $28,4 \pm 6,5$ мм рт. ст. Его восстановление начиналось в среднем через 170 с. Как и после введения раствора рифампицина в этой дозе АД не достигало исходного уровня даже через 50 мин и более. После введения рифабутина реакции на СО гистамина при повторных введениях были ниже, а в некоторых случаях отсутствовали.

Сравнительный анализ реакций АД кошек в ответ на введение рифампицина и рифабутина показал, что ответы АД на дозу 2 мг/0,5 мл/кг не различались ($8,0 \pm 2,4$ и $9,8 \pm 4,3$ мм рт. ст.). Введение антибиотиков в дозе 15 мг/0,5 мл/кг вызывало выраженное снижение АД. Через $47,5 \pm 10,3$ с инъекция рифампицина уменьшила его на $35,6 \pm 11,4$ мм рт. ст., а рифабутин — через $51,3 \pm 31,2$ с на $26,1 \pm 7,8$ мм рт. ст., при этом разница в ответах была недостоверной.

Таким образом, в реакциях ни на одну из вводимых доз исследуемых антибиотиков не было обнаружено достоверных различий ни по одному из измеряемых параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в разных экспериментальных условиях реакции ССС кошки в ответ на внутривенное введение двух антибиотиков класса ансамицинов носят специфический характер, который выражается в отсроченном продолжительном гипотензивном ответе. В большинстве испытаний в основном получены однотипные депрессорные реакции разной интенсивности и продолжительности, возникающие, как правило, не ранее чем через 30 с после введения образцов. При введении рифампицина в дозе 2 мг/0,5 мл/кг наблюдались характерные сосудистые реакции с выраженным началом снижения и динамичной АД. При этом преобладали ответы ССС, не превышающие реакцию на СО гистамина в разведении 1. Если снижение АД на введение рифампицина было больше, чем ответ на СО, то для таких реакций характерно более раннее начало и продолжительное восстановление (не менее двух часов). При испытании рифампицина установлено, что небольшой процент образцов в дозе 2–2,5 мг/0,5 мл/кг, вызывал незначительное снижение АД и неизменную реакцию на введение СО гистамина. При увеличении вводимой дозы рифампицина больше чем в два раза снижение АД резко возрастает, с уменьшением ответа на введение СО, вплоть до его полного отсутствия.

Результаты проведенных экспериментов показали, что увеличение скорости введения рифампицина даже в дозе 2,0 мг/0,5 мл/кг может приводить к большему снижению АД кошки, чем ответ на введение такой же дозы при скорости, указанной в ОФС [1].

Механизм действия ансамицинов на ССС мало изучен. Можно предположить, что наблюдаемый эф-

фект после введения ансамицинов является результатом взаимодействия самих препаратов или присутствующих в них депрессорных примесей с гистаминовыми или другими специфическими рецепторами гладкомышечных клеток артериол. Глубокое и продолжительное снижение АД сопровождается длительным отсутствием реакции на СО гистамина, что, вероятно, связано с блокадой гистаминовых рецепторов. Однако не исключаются и другие механизмы, вызывающие гипотензивные реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС 1.2.4.0008.15. Испытание на депрессорные вещества. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
2. Paget LE, Barnes J. Toxicity Tests. In: Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. V. 1. London; 1964. P. 135–65.
3. ОФС 1.1.0014.15. Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.2.1.3218–14 от 29.08.2014 г. № 51. Санитарно-эпидемиологические требования, к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Available from: http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3521.
5. ГОСТ 33217–14. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими. М.: Стандартинформ; 2015.
6. Козляков НВ, ред. Руководство по кормлению лабораторных животных, подопытной птицы и продуцентов. М.; 1968.
7. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Приложение А к Европейской конвенции об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях (ETS № 123). СПб; 2014.
8. Bondarev IM, Ivanov VL, Mozhokina GN, Bentsianov AD, Novoselova VP. Complications and their elimination during the rapid intravenous administration of rifampicin in an experiment. Antibiot Med Biotechnol. 1987; 32(8): 602–3 (in Russian).
9. Бережинская ВВ, Долгова ГВ, Свиногеева ТП, Зебрев АИ. К механизму гипотензии, вызываемой рифампицином при внутривенном введении. Антибиотики и химиотерапия 1988; 33(10): 771–5.
10. Бережинская ВВ, Долгова ГВ, Фирсов АА, Мануйлов КК, Никитин АВ. Гипотензия, вызываемая внутривенным введением рифампицина, и ее зависимость от режима применения антибиотика. Антибиотики и химиотерапия 1990; 35(7): 38–40.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
 Симутенко Людмила Васильевна. Ведущий эксперт лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Батуашвили Тамара Ариеловна. Главный эксперт лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Неугодова Наталья Петровна. Начальник лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Степанюк Екатерина Олеговна. Инженер-лаборант лаборатории фармакологии.
 Кулешова Светлана Ивановна. Начальник лаборатории антибиотиков, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Симутенко Людмила Васильевна; Simutenko@expmed.ru

RESPONSE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF CATS TO ANSAMYCINS IN THE TEST FOR DEPRESSOR SUBSTANCES

L. V. Simutenko, T. A. Batuashevili, N. P. Neugodova, E. O. Stepanyuk, S. I. Kuleshova

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article summarises the results of a study which assessed the response of the cardiovascular system of cats to intravenous administration of the ansamycin class of antibiotics using commercial samples and investigational samples of rifampicin and rifabutin for injections. It was shown that intravenous administration of ansamycin solutions was accompanied by hypotensive effects of varying severity. The increase in the rate of rifampicin administration at a dose of 2.0 mg/0.5 ml/kg can result in a greater decrease of the cat's blood pressure as compared to the effect caused by the administration of the same dose at a rate described in the monograph 1.2.4.0008.15 «Test for depressor substances». Based on the results of the study a mechanism underlying the observed effect was suggested.

Key words: rifampicin; rifabutin; depressor substances; histamine; cardiovascular system; blood pressure.

For citation: Simutenko LV, Batuashevili TA, Neugodova NP, Stepanyuk EO, Kuleshova SI. Response of the cardiovascular system of cats to ansamycins in the test for depressor substances. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 15–19.

REFERENCES

1. General monograph 1.2.4.0008.15. Test for depressor substances. In: The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
2. Paget LE, Barnes J. Toxicity Tests. In: Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. V. 1. London; 1964. P. 135–65.
3. General monograph 1.1.0014.15. Statistical analysis of the results of determination of specific drugs pharmacological activity by bio-

- logical methods. In: The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
4. Sanitary rules SP 2.2.1.3218–14 of 29.08.2014, № 51. Sanitary-epidemic requirements for facilities, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums). Available from: http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3521 (in Russian).
 5. State Standard 33217 – 2014. Guide for maintenance and care of laboratory animals. Terms of maintenance and care of laboratory predatory mammals. Moscow: Standartinform; 2015 (in Russian).
 6. Kozlyakov NV, ed. Manual feeding of laboratory animals, birds and primary producers. Moscow; 1968 (in Russian).
 7. Guide for maintenance and care of laboratory animals. Appendix A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS № 123). St. Petersburg; 2014 (in Russian).
 8. Bondarev IM, Ivanov VL, Mozhokina GN, Bentsianov AD, Novoselova VP. Complications and their elimination during the rapid intravenous administration of rifampicin in an experiment. *Antibiot Med Biotechnol.* 1987; 32(8): 602–3 (in Russian).
 9. Berezhinskaya VV, Dolgova GV, Svinogeeva TP, Zebrev AI. The mechanism of hypotension induced by intravenous administration of rifampicin. *Antibiotiki i himioterapiya* 1988; 33(10): 771–5 (in Russian).
 10. Berezhinskaya VV, Dolgova GV, Firsov AA, Manuilov KK, Nikitin AV. Hypotension caused by intravenous administration of rifampicin, and its dependence on the mode of application of an antibiotic. *Antibiotiki i himioterapiya* 1990; 35(7): 38–40 (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.

Simutenko LV. Leading expert of the Pharmacology Laboratory of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Batuashvili TA. Chief expert of the Pharmacology Laboratory of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Neugodova NP. Head of the Pharmacology Laboratory of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Stepanyuk EO. Lab technician of the Pharmacology Laboratory of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Kuleshova SI. Head of the Laboratory of Antibiotics of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Методики фенотипирования изофермента CYP3A4, применяемые для персонализации фармакотерапии

Е. А. Егоренков², В. В. Смирнов^{1,2}, В. Н. Кузина², С. П. Дементьев², Г. В. Раменская^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 07.07.2017 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Проведен обзор существующих методов фенотипического определения активности изофермента CYP3A4, а также оценены актуальность проблемы оценки активности данного изофермента и возможность использования данных методов в клинической практике для корректировки доз назначаемых препаратов с целью минимизации риска возникновения нежелательных реакций. Показана возможность разработки методики совместного определения нескольких субстратов CYP3A4, которая необходима для нивелирования ошибки, которая может возникнуть при включении прочих изоферментов цитохрома P450 в метаболизм какого-либо эндогенного субстрата. Предложено исключить использование крови в качестве биообъекта исследования с целью снижения инвазивности метода.

Ключевые слова: цитохром P450; CYP3A4; фенотипирование; персонализированная медицина; рациональная фармакотерапия.

Библиографическое описание: Егоренков ЕА, Смирнов ВВ, Кузина ВН, Дементьев СП, Раменская ГВ. Методики фенотипирования изофермента CYP3A4, применяемые для персонализации фармакотерапии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 20–24.

ВВЕДЕНИЕ

Система цитохрома P450 (CYP) играет важнейшую роль в метаболизме как ксенобиотиков, так и эндогенных веществ. В последние годы был доказан значительный вклад этой системы в метаболизм канцерогенных веществ. Важную роль CYP играет в развитии нежелательных реакций вследствие применения лекарственных препаратов (ЛП). В частности, к возникновению таких реакций ведет взаимодействие лекарственных средств (ЛС), проявляющееся при совместном приеме препаратов, которые могут перекрестно влиять на активность отдельных ферментов системы метаболизма. Помимо этого, на активность системы CYP могут влиять и другие факторы: пол, возраст, сопутствующие заболевания, пищевой рацион, общее состояние организма и прочие факторы. Существуют два основных метода определения активности изоферментов цитохрома P450 *in vivo*: генотипирование и фенотипирование. Генотипический метод предполагает метод определения активности того или иного фермента метаболизма ЛС на основании изучения его гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Фенотипический метод, в свою очередь, полностью учитывает воздействия окружающей среды на организм, и в результате возможно получить данные о реальной активности метаболизма в данный момент времени. Метод заключается в прямом определении активности того или иного фермента метаболизма ЛС по фармакокинетике его специфического субстрата («маркерного» субстрата) и его метаболита [1]. Существует множество методик определения активности различных изоферментов CYP *in vivo*, с использованием различных веществ в качестве субстратов-маркеров. Одним из самых со-

временных и перспективных аналитических методов, используемых для количественного определения концентрации субстратов-маркеров и их метаболитов в биожидкостях организма при фенотипировании, является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Данный метод отличается наибольшей специфичностью, точностью, чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с другими аналитическими методами.

ИЗОФЕРМЕНТ CYP3A4

Цитохром P450 имеет множество изоформ — изоферментов, которых на данный момент выделено более 1000. Изоферменты цитохрома P450 по классификации Nebert (1987) принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства, а последние, в свою очередь, на подсемейства. Изоферменты цитохрома P450 с идентичностью аминокислотного состава более 40 % объединены в семейства, которых выделено 36; 12 из них обнаружены у млекопитающих [1]. У каждого из изоферментов CYP своя специфическая функция в метаболических процессах и свой специфический субстрат. Несмотря на все изобилие изоферментов, лишь несколько из них делают основной вклад в метаболизм ксенобиотиков. Одним из таких изоферментов является изофермент CYP3A4, отвечающий за метаболизм многих веществ как эндогенного происхождения (стероидные гормоны, липиды, желчные кислоты), так и ксенобиотиков, включая лекарственные вещества, токсичные вещества окружающей среды и природные соединения, содержащиеся в продуктах питания [1, 2]. Данный изофер-

мент считается основным из всех изоферментов CYP, поскольку его доля в организме составляет около 80 % от всего количества изоферментов CYP, при этом он обнаруживается не только в печени, но и в простате, молочных железах, клетках эпителия тонкого и толстого кишечника, и даже в клетках головного мозга [3, 4]. CYP3A4 метаболизирует более половины используемых на сегодняшний день лекарственных препаратов, включая противоопухолевые, иммунодепрессанты, противогрибковые, макролиды, трициклические антидепрессанты и многие другие. Так как данный изофермент содержит большое количество субстратов, равно как ингибиторов и индукторов, зачастую происходит изменение активности CYP3A4, вызванное как взаимодействием ЛС, так и воздействием ксенобиотиков из окружающей среды и продуктов питания (например, природные соединения грейпфрутового сока подавляют активность CYP3A4) [6–8].

МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ CYP3A4

Первым из широко применяемых в клинической практике методов определения активности CYP3A4 является эритромицин-дыхательный тест (erythromycin breath test, ERMBT). В основе метода лежит количественное определение в выдыхаемом воздухе $^{14}\text{CO}_2$, образующегося в результате биотрансформации введенного [^{14}C –N–метил]–эритромицина. Пациентам внутривенно вводится доза меченого эритромицина, соответствующая 4 микроюри (около 100 мг), и через 20 мин испытуемым предлагается надуть воздушный шарик, после чего проводится количественное определение $^{14}\text{CO}_2$ в объеме выделенного воздуха радиометрическим методом [9]. По полученным данным рассчитывается метаболическое отношение количества выделенного метаболита к количеству введенного субстрата, по значению которого оценивается активность CYP3A4. Недостатками данного метода являются необходимость использования вещества с изотопной меткой, инвазивность метода и необходимость проведения анализа в стационаре ввиду внутривенного введения субстрата-маркера, сравнительная сложность проведения радиометрического анализа ввиду малой распространенности данного метода в лабораторной практике, а также недостаточная точность определения активности по сравнению с разработанными в последующем методиками фенотипирования CYP3A4 [10, 11].

Для определения активности CYP3A4 также разработаны методики с использованием различных лекарственных веществ в качестве субстратов-маркеров. Такими субстратами являются хинин и мидазолам. Разработано множество методик, использующих данные вещества в качестве субстратов, но несмотря на их различия между собой, основной принцип проведения исследования остается одним и тем же. Пациенту перорально или внутривенно однократно вводится доза субстрата, после чего с учетом данных о периоде полувыведения используемых веществ производится отбор биообъекта для определения концентраций субстрата и метаболита с последующим расчетом метаболического индекса. В качестве биообъекта зачастую используется кровь для более точного определения концентраций исследуемых веществ. Биообъект может отбираться как однократно, так и многократно в течение 48–96 ч для оценки изменения значения метаболического отношения во

времени. Ниже приведены обобщенные схемы проведения исследований по оценке активности CYP3A4 с использованием мидазолама и хинина [12–18].

Хинин представляет собой алкалоид, содержащийся в коре хинного дерева, обладающий ярко выраженным противомаларийным действием. После попадания в организм хинин метаболизируется CYP3A4 с образованием специфического метаболита 3-гидроксихинина [17]. Для проведения исследования пациенту однократно вводится 500 мг хинина гидрохлорида, и через 4–6 ч после приема хинина производится взятие образца крови для определения концентраций хинина и его метаболита в плазме крови. Количественное определение исследуемых веществ производится методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. По полученным данным рассчитывается значение метаболического отношения и оценивается активность изофермента CYP3A4 у пациента.

Мидазолам — производное бензодиазепина, снотворный препарат короткого действия, применяющийся для лечения острых эпилептических приступов и умеренно тяжелой бессонницы. В процессе реакции биотрансформации, катализируемой изоферментом CYP3A4, мидазолам окисляется до 1'-гидроксимидазолама [18]. Пациенту однократно вводится 2 мг мидазолама, и через 4 ч после введения отбирается кровь для проведения количественного определения мидазолама и его метаболита в плазме крови. Количественное определение также проводится методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Приведенные выше методики определения активности CYP3A4 имеют ряд недостатков. К таковым можно отнести использование веществ с радиоактивной меткой [19], а также использование фармакологически активных веществ. К тому же, при внутривенном введении субстратов-маркеров оценивается активность фермента CYP3A4, находящегося в гепатоцитах, но не оценивается активность CYP3A4 в тонком кишечнике. Наконец, данные методы сравнительно дороги и длительны [20]. В дальнейшем были разработаны методики, использующие в качестве субстрата-маркеров эндогенные вещества, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4. Так, данный изофермент преимущественно катализирует реакцию гидроксилирования кортизола, в результате чего образуется 6 β -гидроксикортизол [21]. Данный метаболит выделяется с мочой и может быть использован как специфический маркер для определения активности CYP3A4. Также в качестве пары субстрат/метаболит могут быть использованы холестерин/4 β -гидроксистерин [22, 23]. В качестве биообъекта используется моча, собранная в период с 8 до 12 часов утра. Количественное определение субстрата и метаболита может быть проведено как иммунохимическим методом анализа, так и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [24]. Методы, использующие эндогенные вещества в качестве специфических маркеров, обладают рядом преимуществ. Они позволяют определить активность фермента во всем организме, а не только лишь в печени; данные методы позволяют определить искомые вещества в моче, что снижает инвазивность метода и облегчает процедуру сбора биоматериала; в процессе определения активности изофермента не используются какие-либо экзогенные вещества, что сводит к

минимуму риск возникновения различных нежелательных реакций ЛС в процессе исследования [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что существуют различные методики определения активности изофермента CYP3A4, многие из них обладают рядом недостатков. Для уменьшения риска возникновения нежелательных реакций ЛС и инвазивности метода следует отказаться от использования экзогенных субстратов. Усовершенствование методик определения активности CYP3A4 заключается в использовании эндогенных маркеров (кортизол, холестерин).

Для более точной оценки активности данного изофермента возможна разработка методики совместного определения нескольких субстратов CYP3A4 с целью нивелирования ошибки, которая может возникнуть при включении прочих изоферментов CYP в метаболизм какого-либо эндогенного субстрата.

С целью снижения инвазивности метода следует отказаться от использования крови в качестве биообъекта исследования. Многие субстраты CYP3A4 и их метаболиты определяются в моче, что позволит снизить инвазивность и повысить безопасность метода, при условии использования мочи в качестве биообъекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denisov IG, Makris TM, Sligar SG, Schlichting I. Structure and chemistry of cytochrome P450. *Chemical Reviews* 2005; 105(6): 2253–77.
2. Domanski TL, He YA, Khan KK, Roussel F, Wang Q, Halpert JR. Phenylalanine and tryptophan scanning mutagenesis of CYP3A4 substrate recognition site residues and effect on substrate oxidation and cooperativity. *Biochemistry* 2001; 40(34): 10150–60.
3. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics* 2013; 138(1): 103–41.
4. Ferguson CS, Tyndale RF. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance. *Trends in Pharmacological Sciences* 2011; 32(12): 708–14.
5. Qui H, Mathas M, Nestler S, Bengel C, Nem D, Godtel-Armbrust U, et al. The unique complexity of the CYP3A4 upstream region suggests a nongenetic explanation of its expression variability. *Pharmacogenetics and Genomics* 2010; 20(3): 167–78.
6. Ratajowski M, Walczak-Drzewiecka A, Salkowska A, Dastych J. Aflatoxins upregulate CYP3A4 mRNA expression in a process that involves the PXR transcription factor. *Toxicological Letters* 2011; 205(2): 146–53.
7. Ainslie GR, Wolf KK, Li Y, Wolf KK, Li Y, Connolly EA, Scarlett YV, Hull JH, Paine MF. Assessment of a candidate marker constituent predictive of a dietary substance-drug interaction: case study with grapefruit juice and CYP3A4 drug substrates. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2014; 351(3): 576–84.
8. De Kesel PM, Lambert WE, Stove CP. Alternative Sampling Strategies for Cytochrome P450 Phenotyping. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 55(2): 169–84.
9. Elens L, Nieuweboer AJ, Clarke SJ, Charles KA, de Graan AJ, Haufroid V, van Gelder T, Mathijssen RH, van Schaik RH. Impact of POR*28 on the clinical pharmacokinetics of CYP3A phenotyping probes midazolam and erythromycin. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23(3): 148–55.
10. Kivistö KT, Kroemer HK. Use of Probe Drugs as Predictors of Drug Metabolism in Humans. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 37(1 Suppl): 40–8.
11. Rivory LP, Slaviero K, Seale JP, Hoskins JM, Boyer M, Beale PJ, et al. Optimizing the erythromycin breath test for use in cancer patients. *Clinical Cancer Research* 2000; 6(9): 3480–5.
12. Christensen M, Andersson K, Dalen P, Mirghani RA, Muirhead GJ, Nordmark A, et al. The Karolinska cocktail for phenotyping of five human cytochrome P450 enzymes. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2003; 73: 517–28.
13. Chainuvati S, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, Kearns GL, Sellers E, et al. Combined phenotypic assessment of cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the «Coopers-town 5 + 1 cocktail». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2003; 74: 437–47.
14. Yin QQ, Lam SS, Lo CM, Chow MS. Rapid determination of five probe drugs and their metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to cytochrome P450 phenotyping studies. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2004; 18: 2921–33.
15. Zgheib NK, Frye RF, Tracy TS, Romkes M, Branch RA. Validation of incorporating flurbiprofen into the Pittsburgh cocktail. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006; 80: 257–63.
16. Ryu JY, Song IS, Sunwoo YE, Shon JH, Liu KH, Cha IJ, et al. Development of the «Inje cocktail» for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms *in vivo*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007; 82: 531–40.
17. Mirghani RA, Ericsson O, Tybring G, Gustafsson LL, Bertilsson L. Quinine 3-hydroxylation as a biomarker reaction for the activity of CYP3A4 in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 59(1): 23–8.
18. Lin YS, Lockwood GF, Graham MA, Brian WR, Loi CM, Dobrinska MR, et al. In-vivo phenotyping for CYP3A by a single-point determination of midazolam plasma concentration. *Pharmacogenetics* 2001; 11(9): 781–91.
19. El Desoky ES, Mohamed HO, Farghaly WM, Hamed SA, Hedaya MA, Siest JP. Study of urinary 6 beta-hydroxycortisol/cortisol ratio in spot urine sample as a biomarker of 3A4 enzyme activity in healthy and epileptic subjects of Egyptian population. *Pharmacological Research* 2005; 51(6): 575–80.
20. Shibasaki H, Hosoda K, Goto M, Suzuki A, Yokokawa A, Ishii K, et al. Intraindividual and interindividual variabilities in endogenous cortisol 6β-hydroxylation clearance as an index for *in vivo* CYP3A phenotyping in humans. *Drug Metab Dispos*. 2013; 41(2): 475–9.
21. Shibasaki H, Kuroiwa M, Uchikura S, Tsuboyama S, Yokokawa A, Kume M, et al. Use of endogenous cortisol 6β-hydroxylation clearance for phenotyping *in vivo* CYP3A activity in women after sequential administration of an oral contraceptive (OC) containing ethinylestradiol and levonorgestrel as weak CYP3A inhibitors. *Steroids* 2014; 87: 137–44.
22. De Graan AJ, Sparreboom A, de Bruijn P, de Jonge E, van der Holt B, Wiemer EAC, et al. 4β-hydroxycholesterol as an endogenous CYP3A marker in cancer patients treated with taxanes. *British Journal of clinical pharmacology* 2015; 80(3): 560–8.
23. Tomalik-Scharte D, Lütjohann D, Doroshenko O, Frank D, Jetter A, Fuhr U. Plasma 4β-hydroxycholesterol: an endogenous CYP3A metric? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009; 86(2): 147–53.
24. Смирнов ВВ. Разработка методики определения кортизола и 6-β-гидроксикортизола в моче с целью установления активности изофермента CYP3A4: дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2011.
25. Смирнов ВВ, Савченко АЮ, Раменская ГВ. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидроксикортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP3A4. *Биомедицина* 2010; 1(4): 56–60.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Смирнов Валерий Валерьевич. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Егоренков Евгений Андреевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Кузина Вера Николаевна. Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, канд. фарм. наук.

Дементьев Сергей Петрович. Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, канд. фарм. наук.

Раменская Галина Владиславовна. Заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, д-р фарм. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Егоренков Евгений Андреевич; egorenkov.eugene@gmail.com

CYP3A4 ISOENZYME PHENOTYPING FOR PERSONALISATION OF PHARMACOTHERAPY

E. A. Egorenkov², V. V. Smirnov^{1,2}, V. N. Kuzina², S. P. Dementiev², G. V. Ramenskaya^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: The article reviews existing methods of determining CYP3A4 isoenzyme activity. The authors assess the significance of CYP3A4 activity determination and the applicability of these methods in clinical practice to adjust drugs doses and minimize risks of adverse reactions. The article demonstrates the possibility of developing a method for simultaneous determination of several CYP3A4 substrates which is necessary to rule out potential errors arising upon introduction of other P450 cytochrome enzymes into metabolism of some endogenous substrate. It is suggested that blood should no longer be used as a biological object in the study in order to decrease the method's invasiveness.

Key words: P450 cytochrome; CYP3A4; phenotyping; personalized medicine; rational pharmacotherapy.

For citation: Egorenkov EA, Smirnov VV, Kuzina VN, Dementiev SP, Ramenskaya GV. CYP3A4 isoenzyme phenotyping for personalization of pharmacotherapy. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 20–24.

REFERENCES

1. Denisov IG, Makris TM, Sligar SG, Schlichting I. Structure and chemistry of cytochrome P450. *Chemical Reviews* 2005; 105(6): 2253–77.
2. Domanski TL, He YA, Khan KK, Roussel F, Wang Q, Halpert JR. Phenylalanine and tryptophan scanning mutagenesis of CYP3A4 substrate recognition site residues and effect on substrate oxidation and cooperativity. *Biochemistry* 2001; 40(34): 10150–60.
3. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics* 2013; 138(1): 103–41.
4. Ferguson CS, Tyndale RF. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance. *Trends in Pharmacological Sciences* 2011; 32(12): 708–14.
5. Qui H, Mathas M, Nestler S, Bengel C, Nem D, Godtel-Armbrust U, et al. The unique complexity of the CYP3A4 upstream region suggests a nongenetic explanation of its expression variability. *Pharmacogenetics and Genomics* 2010; 20(3): 167–78.
6. Ratajowski M, Walczak-Drzewiecka A, Sałkowska A, Dastych J. Aflatoxins upregulate CYP3A4 mRNA expression in a process that involves the PXR transcription factor. *Toxicological Letters* 2011; 205(2): 146–53.
7. Ainslie GR, Wolf KK, Li Y, Wolf KK, Li Y, Connolly EA, Scarlett YV, Hull JH, Paine MF. Assessment of a candidate marker constituent predictive of a dietary substance-drug interaction: case study with grapefruit juice and CYP3A4 drug substrates. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2014; 351(3): 576–84.
8. De Kesel PM, Lambert WE, Stove CP. Alternative Sampling Strategies for Cytochrome P450 Phenotyping. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55(2): 169–84.
9. Elens L, Nieuweboer AJ, Clarke SJ, Charles KA, de Graan AJ, Haufroid V, van Gelder T, Mathijssen RH, van Schaik RH. Impact of POR²⁸ on the clinical pharmacokinetics of CYP3A phenotyping probes midazolam and erythromycin. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23(3): 148–55.
10. Kivistö KT, Kroemer HK. Use of Probe Drugs as Predictors of Drug Metabolism in Humans. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 37(1 Suppl): 40–8.
11. Rivory LP, Slaviero K, Seale JP, Hoskins JM, Boyer M, Beale PJ, et al. Optimizing the erythromycin breath test for use in cancer patients. *Clinical Cancer Research* 2000; 6(9): 3480–5.
12. Christensen M, Andersson K, Dalen P, Mirghani RA, Muirhead GJ, Nordmark A, et al. The Karolinska cocktail for phenotyping of five human cytochrome P450 enzymes. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2003; 73: 517–28.
13. Chainuvati S, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, Kearns GL, Sellers E, et al. Combined phenotypic assessment of cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the «Coopers-town 5 + 1 cocktail». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2003; 74: 437–47.
14. Yin QQ, Lam SS, Lo CM, Chow MS. Rapid determination of five probe drugs and their metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to cytochrome P450 phenotyping studies. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2004; 18: 2921–33.
15. Zgheib NK, Frye RF, Tracy TS, Romkes M, Branch RA. Validation of incorporating flurbiprofen into the Pittsburgh cocktail. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006; 80: 257–63.
16. Ryu JY, Song IS, Sunwoo YE, Shon JH, Liu KH, Cha IJ, et al. Development of the «Inje cocktail» for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms *in vivo*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007; 82: 531–40.
17. Mirghani RA, Ericsson O, Tybring G, Gustafsson LL, Bertilsson L. Quinine 3-hydroxylation as a biomarker reaction for the activity of CYP3A4 in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 59(1): 23–8.
18. Lin YS, Lockwood GF, Graham MA, Brian WR, Loi CM, Dobrinska MR, et al. In-vivo phenotyping for CYP3A by a single-point determination of midazolam plasma concentration. *Pharmacogenetics* 2001; 11(9): 781–91.
19. El Desoky ES, Mohamed HO, Farghaly WM, Hamed SA, Hedaya MA, Siest JP. Study of urinary 6 beta-hydroxycortisol/cortisol ratio in spot urine sample as a biomarker of 3A4 enzyme activity in healthy

- and epileptic subjects of Egyptian population. *Pharmacological Research* 2005; 51(6): 575–80.
20. Shibasaki H, Hosoda K, Goto M, Suzuki A, Yokokawa A, Ishii K, et al. Intraindividual and interindividual variabilities in endogenous cortisol 6 β -hydroxylation clearance as an index for *in vivo* CYP3A phenotyping in humans. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41(2): 475–9.
 21. Shibasaki H, Kuroiwa M, Uchikura S, Tsuboyama S, Yokokawa A, Kume M, et al. Use of endogenous cortisol 6 β -hydroxylation clearance for phenotyping *in vivo* CYP3A activity in women after sequential administration of an oral contraceptive (OC) containing ethinylestradiol and levonorgestrel as weak CYP3A inhibitors. *Steroids* 2014; 87: 137–44.
 22. De Graan AJ, Sparreboom A, de Bruijn P, de Jonge E, van der Holt B, Wiemer EAC, et al. 4 β -hydroxycholesterol as an endogenous CYP3A marker in cancer patients treated with taxanes. *British Journal of clinical pharmacology* 2015; 80(3): 560–8.
 23. Tomalik-Scharte D, Lütjohann D, Doroshenko O, Frank D, Jetter A, Fuhr U. Plasma 4 β -hydroxycholesterol: an endogenous CYP3A metric? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009; 86(2): 147–53.
 24. Smirnov VV. Development of methods for determining cortisol and 6- β -hydroxycortisol in the urine in order to determine the activity of CYP3A4. *Cand. Pharm. Sci [dissertation]. Moscow; 2011 (in Russian).*
 25. Smirnov VV, Savchenko AY, Ramenskaya GV. Development and validation of methods of quantitative determination of endogenous cortisol and 6- β -hydroxycortisol in the urine in order to determine the activity of the isoenzyme CYP3A4. *Biomeditsina* 2010; 1(4): 56–60 (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.

Smirnov VV. Leading research associate of the Department of Clinical Pharmacokinetics of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Egorenkov EA. Postgraduate of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry.

Kuzina VN. Assistant professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Dementiev SP. Assistant professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Ramenskaya GV. Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств

Е. Д. Бурова¹, С. В. Ходько², С. В. Гущина², М. Н. Макарова¹, В. Г. Макаров²

¹ ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,
188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, Россия

² ЗАО «НПО ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, Ленинградская обл.,
Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, Россия

Статья поступила 27.09.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Изучены различные аспекты управления рисками для обеспечения качества лекарственных средств при проведении доклинических исследований. Проведен анализ методов и подходов к управлению рисками, определены релевантные методы для управления рисками при проведении доклинических исследований лекарственных средств в соответствии со стандартами ISO 9001 и требованиями надлежащей лабораторной практики. Отмечена необходимость комплексного управления рисками для обеспечения надежности и безопасности дальнейшего исследования лекарственных средств при проведении доклинических исследований. Обосновано, что выбор метода оценки риска должен быть основан на результатах анализа потребности организации, осуществляющей доклинические исследования, а основным результатом управления рисками должны стать система корректирующих и предупреждающих действий, направленных на снижение риска, и обеспечение регулярного мониторинга.

Ключевые слова: управление рисками; доклинические исследования; система управления рисками; методы оценки рисков; обеспечение качества.

Библиографическое описание: Бурова ЕД, Ходько СВ, Гущина СВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 25–32.

Система управления рисками широко используется на предприятиях различных отраслей. На сегодняшний день стандарт ISO 9001 в своей новой версии делает упор на риск-ориентированное мышление. Риск-менеджмент является частью стратегического менеджмента организации и тесно переплетается с контекстом организации [1]. В сфере доклинических исследований лекарственных средств (ЛС) особую роль играет управление рисками для обеспечения их качества (далее — риски для качества). Хотя риск для качества является лишь одним из элементов общего риска при проведении доклинических исследований ЛС, он рассматривается как наиболее существенный для здоровья и безопасности участников дальнейших клинических исследований и пациентов.

Система управления рисками помогает получить достоверные данные об исследуемом ЛС, что позволяет гарантировать его максимальную безопасность для человека.

Отечественными и зарубежными авторами изучены различные аспекты управления рисками в целом и управления рисками для качества в частности. Но в настоящее время данная проблематика в области проведения доклинических исследований ЛС изучена недостаточно. Основной информационной и теоретической базой являются зарубежные стандарты и руководящие указания смежных направлений [2–4], а также национальные стандарты Российской Федерации (РФ) по менеджменту риска [5, 6]. В РФ (ГОСТ 33044–2014, принятый на территории РФ, идентичен международному документу OECD Guide 1:1998 OECD Principles of Good laboratory practice [7])

и во всем мире существуют правила надлежащей лабораторной практики (GLP), которые созданы на основании международного опыта и содержат постулаты, направленные на минимизацию известных рисков для качества исследования. Несмотря на это, управление рисками для качества необходимо внедрять как самостоятельный процесс, поскольку соблюдение требований ГОСТ 33044–2014 позволяет избежать лишь наиболее вероятных рисков, оставляя при этом неучтенными различные особенности каждой компании, осуществляющей проведение доклинических исследований.

На основании вышеизложенного, необходимо было решить следующие задачи:

- изучить систему управления рисками обеспечения качества проведения доклинических исследований;
- провести анализ методов оценки рисков и определить наиболее подходящие на различных этапах организации доклинических исследований;
- разграничить и охарактеризовать возможные корректирующие и предупреждающие действия в зависимости от категории риска при проведении доклинических исследований.

ПОСТРОЕНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ

Управление рисками в любой компании нужно внедрять постепенно, система управления рисками должна стать элементом мышления всего персонала. Целесообразно организовать риск-группу, состоящую из профессионалов разных областей. Эксперт-



Рис. 1. Процесс управления рисками

ное мнение риск-группы не является исчерпывающим, необходима вовлеченность персонала, работающего «на местах», так как зачастую они могут отметить опасные события, незаметные руководителям подразделений.

Для эффективного внедрения процесса управления рисками в менеджмент организации целесообразно составить «Стандартную операционную процедуру» (СОП), где будут описаны цель, принципы, методология процесса и способы его документирования. Основной целью управления рисками для качества является исключение или снижение потенциального ущерба для достоверности и/или надежности получаемых в ходе исследования данных.

Для эффективного управления рисками для качества в организации, выполняющей доклинические исследования, можно сформулировать следующие принципы [5]:

- потенциальная опасность (оценку риска необходимо рассматривать по отношению к потенциальному риску для качества исследования);
- научность (оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, опыте работы в отношении процесса);
- нормативность (процесс управления рисками должен быть направлен на соблюдение нормативных требований).

На основании перечисленных принципов строится весь процесс управления рисками для качества исследования. Общая схема процесса представлена на рисунке 1.

Входящими данными являются:

- возникшая проблема и/или вопрос, являющиеся опасным событием, в том числе предположения, выявляющие возможность риска;
- исходная информация и/или данные о возможной опасности, вреде или влиянии на достоверность получаемых данных, которые имеют отношение к общей оценке риска.

На выходе процесса получаем:

- решение по риску (принятие риска, необходимость снижения/устранения риска).

Регламентирующими документами процесса управления рисками для качества исследования могут быть:

- внешние нормативно-правовые документы (в том числе технические регламенты, национальные и межгосударственные стандарты);
- внутренние нормативные, распорядительные документы.

Механизмом процесса управления рисками для качества, преобразующим входы в выходы, являются сотрудники.

Процесс «Управление рисками» состоит из 5 этапов, представленных на рисунке 2.

1. Идентификация риска — это систематическое использование информации для выявления опасности в отношении аспекта риска или же для описания проблемы [2].

На этапе идентификации рисков для качества необходимо выделить возможные опасные события в зависимости от источника риска. Для идентификации потенциальных опасностей используются следующие методы: экспертные оценки, диаграмма

Ишикавы, научный анализ, предыдущий опыт, данные испытаний, оценки из проектов-аналогов, контрольные листки и др.

В таблице 1 приведены наиболее вероятные опасные события, возникающие в ходе доклинических исследований.

2. Анализ и оценка риска

Анализ риска — это «процесс понимания природы риска и определения уровня риска». Результаты анализа риска являются основой оценки риска и принятия решений, касающихся воздействия на риск [4]. На основании доступной информации о риске про-

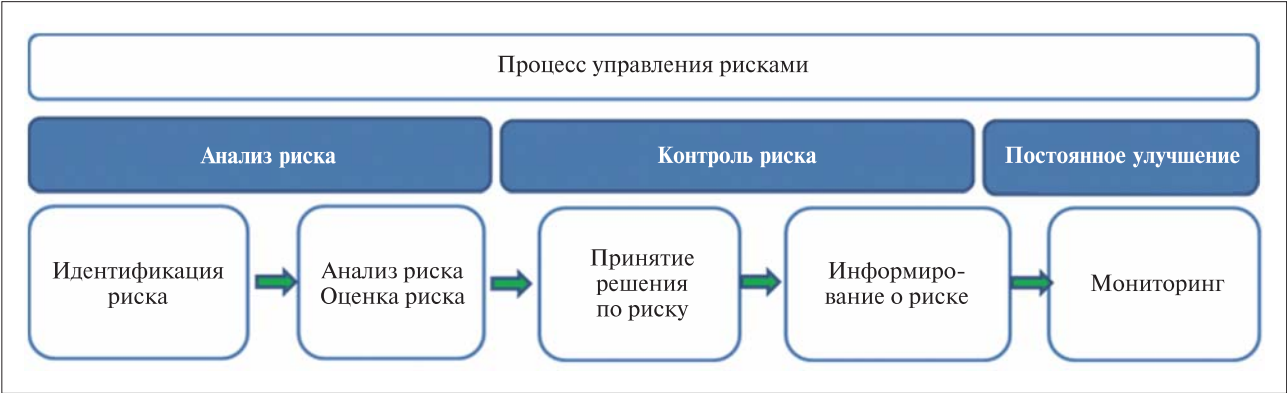


Рис. 2. Этапы процесса управления рисками

Таблица 1

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНЫХ СОБЫТИЙ И ПРИЧИН ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ		
Источник риска	Опасное событие	Возможные причины возникновения
Лабораторные животные		Неадекватный выбор модели исследования
		Неправильный выбор животных для исследования (возраст, пол, масса)
		Ошибки рандомизации
	Болезнь/гибель лабораторных животных	Нарушение условий транспортировки
Персонал	Неправильное выполнение манипуляций	Нарушение условий содержания
		Корм ненадлежащего качества
		Нарушение правил маркировки лабораторных животных
	Невозможность идентификации лабораторных животных	
Оборудование, материалы и реагенты	Сбои в работе/поломка оборудования	Несоблюдение требований СОП
		Недостаточная квалификация персонала
		Несоблюдение требований СанПиН, действующих в организации
	Получение непригодных данных	Несоблюдение требований безопасности при работе в лабораториях в соответствии с уровнем биобезопасности
Объект испытания/ стандартный объект	Непригодные реагенты	Несоблюдение техники безопасности
		Устаревшее оборудование
		Использование оборудования не по назначению
	Непригодный препарат	Неправильное техническое обслуживание/его отсутствие
Документирование	Ошибки в СОП	Неправильная эксплуатация/ размещение оборудования
		Неповеренное оборудование (отсутствие свидетельств о поверке)
		Неправильная эксплуатация/размещение оборудования
	Потеря данных, порча записей	Неправильная маркировка
		Нарушение условий хранения
		Истекший срок годности препарата
		Неидентифицируемый препарат
		Нарушение условий хранения препарата
		Неправильное приготовление
		Неактуальная внешняя документация
		Составление СОП некомпетентным сотрудником
		Несоблюдение требований к ведению и хранению записей

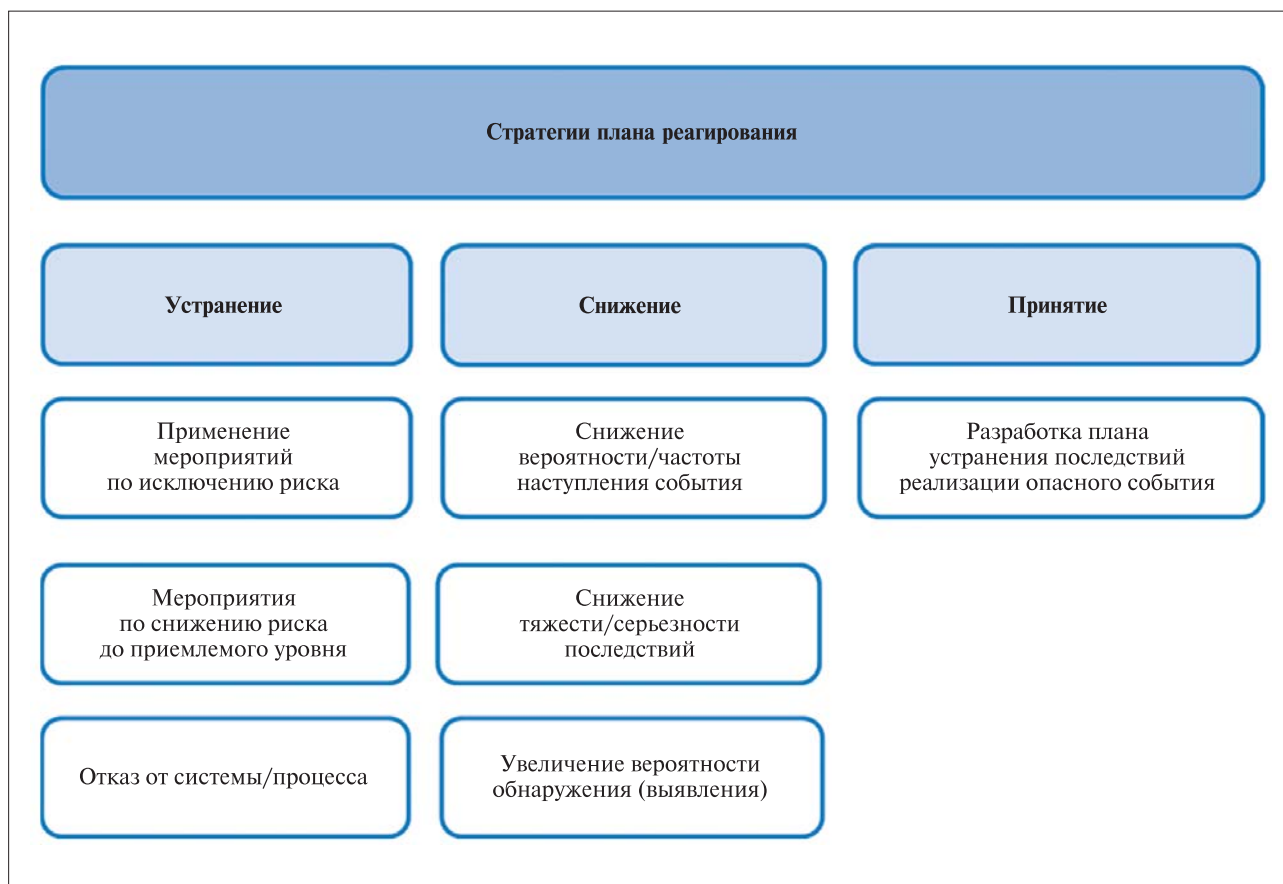


Рис. 3. Стратегии снижения риска

водится систематический качественный и/или количественный анализ выявленной опасности.

Этот процесс может носить как индуктивный, так и дедуктивный характер, а также должен быть максимально исчерпывающим. Анализ риска при проведении доклинических исследований определяет вероятность получения недостоверных данных. Результатом является выраженная качественно или количественно оценка риска, обеспечивающая ее сопоставление с критериями приемлемости рисков.

Следующим шагом процесса является оценка риска. Оценка риска — это процесс сравнения результатов анализа риска с установленными критериями риска. В процессе оценки риска определяют, являются ли риск и/или его величина приемлемыми или допустимыми. Оценка риска способствует принятию решения относительно воздействия на риск [4]. Результатом общей оценки риска является количественная оценка риска или качественное описание диапазона риска. Если риск выражен количественно, используется числовая вероятность. В качестве альтернативы риск может быть выражен по качественным признакам, таким как «высокий», «средний» или «низкий», которые следует определять настолько детально, насколько это возможно [2].

Во время количественного или качественного анализа каждый риск сравнивают с критериями, определяющими его значимость. Это помогает классифицировать риск как приемлемый или неприемлемый.

Приемлемость риска означает, что компания готова его принять. Приемлемые риски существуют, поскольку в некоторых ситуациях полностью устранить риск невозможно. Для неприемлемых рисков применяют меры, направленные на снижение риска и степени влияния.

В результате анализа и оценки рисков формируют карту оценки рисков (КОР) с указанием причин и последствий, оценок, которые определяют важность риска и перечень лиц, ответственных за мониторинг. На основании полностью составленной КОР происходит принятие решения по риску.

3. Принятие решения по риску

Этап «решение по риску» подразумевает действия, связанные с принятием решений по снижению/устранению или принятию риска. Целью решения по риску является снижение риска до приемлемого уровня.

Таким образом, цель снижения риска состоит в осуществлении ряда стратегий, представленных на рисунке 3.

Принятие решения по риску позволяет ответить на следующие вопросы:

- превышает ли риск приемлемый уровень?
- что может быть сделано для снижения или устранения риска?
- какие для этого необходимы ресурсы?
- есть ли вероятность повторных или новых рисков?

Таблица 2

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ [6, 9]

Метод оценки рисков	Применение в рамках организации ДИ	Преимущества метода	Недостатки метода
FMEA/FMECA (Failure Mode Effect Analysis/ Failure Mode, Effects and Criticality Analysis) Анализ видов и последствий потенциальных несоответствий. Метод применяют для оценки рисков и возможного ущерба, вызванных потенциальными несоответствиями конструкции и технологических процессов на самой ранней стадии проектирования	В ДИ наиболее применим в ходе технологического проектирования процессов (планирование систем жизнеобеспечения животных, планирование оснащённости оборудованием и др.)	1. Позволяет прогнозировать проблемы до их фактического появления и частично либо полностью их решить 2. Позволяет документально обосновать возможные риски проектирования	1. Для выполнения этого анализа необходима группа исследователей разных специализаций с большим опытом работы 2. Не позволяет устанавливать взаимосвязи между разными угрозами
FTA (Fault Tree Analysis) Анализ дерева неисправностей. Метод идентификации и анализа факторов, которые могут способствовать возникновению исследуемого опасного события	Позволяет графически смоделировать процесс, с учетом всех возможных отклонений (например, процесс получения животных или расходных материалов от поставщика)	1. Позволяет получить визуальное отображение неисправностей 2. Можно проводить на основе качественных и количественных данных 3. Позволяет проводить анализ различных этапов исследования 4. Позволяет выявлять опасности, имеющие общую причину	1. Не позволяет учитывать изменения существующей системы 2. Является статичной моделью, в которой не учитывается фактор времени 3. Применим только к бинарным состояниям (работоспособный/неработоспособный)
HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) Анализ рисков и критических контрольных точек. Позволяет построить структуру идентификации опасностей и управления всеми этапами процесса	Позволяет составить карту анализа опасностей и контролировать, определить числовые значения в критических точках исследования (составление внутрилабораторных норм для биохимических и гематологических показателей оценки здоровья животных)	1. Эффективен при проведении сложных и/или длительных исследований 2. Применим для идентификации потенциальных рисков на ранних этапах планирования исследования	1. Не пригоден для оценки взаимосвязи между неисправностями и их причинами 2. Метод позволяет осуществлять регулирование только после выхода контролируемых параметров за установленные границы. Недостаточно чувствителен, если контролируемый параметр приближается к недопустимому значению установленного диапазона
HAZOP (Hazard and Operability Study) Исследование опасности и работоспособности. Представляет собой структурированный и систематизированный анализ запланированных или существующих процессов	Позволяет оценить планируемое исследование путем обсуждения на междисциплинарной комиссии и выявить причины, отклонений и несоответствий	1. Дает возможность идентифицировать критические для системы операции 2. Позволяет внести изменения в систему на этапе разработки с целью предупреждения опасных ситуаций	1. Требуется большого количества информации об объекте оценки 2. Оценивает угрозы по компонентам/элементам без связи с другими компонентами/элементами 3. Метод основан на экспертных оценках специалистов, которым может быть сложно установить недостатки своих проектов
RHA (Preliminary Hazard Analysis) Предварительный анализ опасностей. Позволяет провести идентификацию опасностей, опасных ситуаций и событий, которые могут нарушить работу или нанести вред данному виду деятельности	Может проводиться на ранних этапах планирования исследования, для учета общих направлений оценки риска	1. Можно использовать в ситуации ограниченного количества информации 2. Может быть представлен в удобной графической форме (например, таблица, дерево) 3. Позволяет исследовать риск на самых ранних стадиях жизненного цикла объекта/процесса	1. Предоставляет только предварительную информацию 2. Не является всесторонним методом и не может обеспечить получение подробной информации об опасных событиях и способах их предотвращения
RRF (Risk Ranking and Filtering) Ранжирование и фильтрация рисков. Применяется для сравнения и классификации рисков	Позволяет оценить риски качественно и количественно, провести их анализ и выбрать наиболее важные и нуждающиеся в мониторинге. Применимо на всех стадиях исследования (например, для рационального расчета количества исследуемых объектов, животных, вспомогательных материалов)	1. Позволяет контролировать большое количество разнообразных и плохо поддающихся сравнению рисков 2. Дает возможность для одновременного контроля качественных и количественных рисков	1. Непригоден для изменяющейся системы и систем, функционирование которых зависит от их состояния 2. Малоприменим при небольшом количестве идентифицированных угроз



Рис. 4. Выбор метода оценки риска

По результатам принятия решения по рискам оформляют протокол корректирующих и предупреждающих действий в соответствии с принятыми в организации требованиями, отмечая необходимый уровень контроля выполнения.

4. Информирование о риске

Информирование о риске — это обмен информацией по рискам и управлением рисками между лицами, принимающими решения, и сотрудниками компании. Стороны должны быть информированы на любом этапе процесса управления рисками [2]. Это

позволяет оценить событие с разных точек зрения, не упуская важных деталей, а также осуществлять контроль за ситуацией на всех уровнях.

5. Мониторинг рисков

Мониторинг должен быть планируемой частью процесса «управления рисками» и включать регулярную проверку и пересмотр КОР с учетом новых знаний и накопленного опыта для оценки событий, которые могут оказать влияние на первоначальное решение, связанное с процессом управления рисками для качества, независимо от того, являются ли такие

Таблица 3

УРОВЕНЬ КОНТРОЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ КОРРЕКТИРУЮЩИХ И ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИХ ДЕЙСТВИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КАТЕГОРИИ РИСКА

	Категория риска	Характеристика	Уровень контроля корректирующих и предупреждающих действий
Неприемлемый риск	Неприемлемый	Получение недостоверных и/или ненадежных данных в ходе исследования по ключевым для спонсора исследования показателям	Выполнение работ запрещено до устранения опасности или снижения ее действия, как минимум до категории «значительного» риска. Также производится незамедлительное информирование спонсора исследования. При принятии решения о продолжении проведения исследования необходимо оформить отклонение к плану исследования
	Значительный	Изменение хода исследования или значительные нарушения в работе приборов/оборудования, что может привести к получению недостоверных данных	Выполнение работы возобновляется только после проверки всех предусмотренных Протоколом корректирующих и предупреждающих действий мероприятий. При необходимости оформить отклонение к плану исследования
Приемлемый риск	Приемлемый	Может изменить ход исследования, но не влияет на достоверность и/или надежность получаемых данных	Контроль выполнения предупреждающих действий, запланированных Протоколом корректирующих и предупреждающих действий, осуществляется в рамках СОП «Корректирующие и предупреждающие действия». Необходимо оформить поправку к плану исследования в случае принятия решения руководителем исследования о внесении изменений в план исследования
	Несущественный	Не влияет на ход исследования и достоверность получаемых данных	

события запланированными (например, инспекции, аудиты, внедрение изменений) или незапланированными (например, основная причина при расследовании несоответствия, рекламация от спонсора исследования). Частота любого обзора должна быть основана на уровне риска. Мониторинг риска может включать пересмотр решения по принятию риска.

На этапе мониторинга рисков необходимо оценить эффективность проведения мероприятий по уменьшению/устранению рисков с учетом следующих аспектов:

а) существенность для защиты от опасных событий и эффективность разработанных мероприятий по управлению риском;

б) появление новых данных по рассматриваемому риску;

в) необходимость внесения изменений в систему управления рисками.

Таким образом, процесс управления рисками является циклическим. Причем эта цикличность наблюдается как при работе с одним риском, так и при анализе интегрального риска на уровне всей компании.

В настоящее время для внедрения процесса управления рисками в практику различных компаний накоплена серьезная методологическая база, которая активно развивалась с середины прошлого века. В руководстве ICH Q9 «Управление рисками при обеспечении качества» содержится лишь шесть наиболее распространенных методов оценки рисков, в ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010–2011 «Менеджмент риска. Методики оценки риска» описан 31 метод оценки риска, на практике их встречается намного больше [8].

Рассмотрим наиболее часто используемые методы оценки рисков и сравним их в таблице 2.

Любой из этих методов может быть использован как самостоятельно, так и в комбинации с инструментами управления рисками или другими методами.

При выборе метода целесообразно руководствоваться следующей схемой (рис. 4).

После анализа ситуации в соответствии с предложенными критериями и преимуществами/недостатками каждого метода необходимо выбрать наиболее подходящий.

После анализа и оценки риска в соответствии с требованиями выбранного метода риску присваивают соответствующую категорию и определяют уровень контроля корректирующих и предупреждающих действий. Пример представлен в таблице 3.

ОБ АВТОРАХ

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245.

Бурова Елена Дмитриевна. Менеджер по качеству.

Макарова Марина Николаевна. Заместитель генерального директора по науке, д-р мед. наук.

ЗАО «НПО ДОМ ФАРМАЦИИ». Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245.

Ходько Светлана Владимировна. Руководитель службы качества, канд. мед. наук.

Гущина Светлана Валерьевна. Руководитель провизорской службы.

Макаров Валерий Геннадьевич. Заместитель директора по науке, д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Бурова Елена Дмитриевна; spb.pharmacy@gmail.com

Таким образом, для достижения цели рассматриваемого процесса необходимо комплексно подходить к устранению/снижению рисков, осуществляя регулярный контроль ситуации. Это позволит избежать нежелательных последствий при проведении дальнейших клинических исследований и применении лекарственных средств [10].

ВЫВОДЫ

1) При проведении доклинических исследований необходимо проводить комплексное управление рисками для обеспечения надежности и безопасности дальнейшего исследования и применения лекарственных средств.

2) Для управления рисками целесообразно использовать методы оценки риска как самостоятельно, так и их комбинации, причем выбор метода должен основываться на анализе потребности организации, осуществляющей доклинические исследования.

3) Основным результатом управления рисками должна стать система корректирующих и предупреждающих действий, направленных на снижение риска, и обеспечение регулярного мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабибулин МН. Риск-менеджмент. Management 2015; 1(33): 4–12.
2. Guidance for Industry: ICH Q9 Quality Risk Management. ICH; 2006.
3. Guidance for Industry: ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. ICH; 2006.
4. ГОСТ Р 51897–2011 (Руководство ИСО 73:2009). Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент риска. Термины и определения. М.: Стандартинформ; 2012.
5. ГОСТ Р ИСО 31000–2010. Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент риска. Методы оценки риска. М.: Стандартинформ; 2012.
6. ГОСТ Р ИСО 31010–2011. Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент риска. Принципы и руководство. М.: Стандартинформ; 2012.
7. ГОСТ 33044–2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ; 2015.
8. Александров АВ. В чем цель и смысл управления рисками? Чистые помещения и технологические среды 2014; 4(52): 70–6.
9. Mollah H, Baseman H, Long M. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. WILEY; 2013.
10. Каркищенко НН, Грачев СВ. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль-2С; 2010.

RISK MANAGEMENT FOR QUALITY ASSURANCE OF PRECLINICAL RESEARCH

E. D. Burova¹, S. V. Khodko², S. V. Gushchina², M. N. Makarova¹, V. G. Makarov²¹ CJSC «Saint-Petersburg Institute of Pharmacy»,
188663, Kuzmolovsky, Leningradskaya region, Russia² CJSC Research-and-Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY»,
188663, Kuzmolovsky, Leningradskaya region, Russia

Abstract: The article discusses various aspects of risk management for quality assurance (QA) of preclinical studies of drugs. The authors analysed risk management methods and approaches, and defined relevant risk management methods to be used in preclinical studies performed according to ISO 9001 and the Good Laboratory Practice principles. The article highlights the need for holistic risk management to ensure the reliability and safety of further preclinical research. The selection of a risk assessment method should be based on the analysis of the preclinical organization's needs. The risk management activities should result in a system of corrective and preventive actions which aim to reduce risks and to assure regular monitoring.

Key words: risk management; preclinical research; risk management system; methods of risk assessment; quality assurance.

For citation: Burova ED, Khodko SV, Gushchina SV, Makarova MN, Makarov VG. Risk management for quality assurance of preclinical research. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 25–32.

REFERENCES

1. Habibulin MN. Risk-management. Management 2015; 1(33): 4–12 (in Russian).
2. Guidance for Industry: ICH Q9 Quality Risk Management. ICH; 2006.
3. Guidance for Industry: ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. ICH; 2006.
4. State Standard 51897–2011 (ISO Guide 73:2009). Risk management. Vocabulary. Moscow: Standartinform; 2012 (in Russian).
5. State Standard ISO 31000–2010. Risk management. Principles and guidelines. Moscow: Standartinform; 2012 (in Russian).
6. State Standard ISO 31010–2011. Risk management. Risk assessment techniques. Moscow: Standartinform; 2012 (in Russian).
7. State Standard 33044–2014. Principles of good laboratory practice. Moscow: Standartinform; 2015 (in Russian).
8. Aleksandrov AV. What is the meaning and purpose of risk management? Chistye pomescheniya i tehnologicheskie sredy 2014; 4(52): 70–6 (in Russian).
9. Mollah H, Baseman H, Long M. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. WILEY; 2013.
10. Karkischenko NN, Grachev SV. Manual for laboratory animals and alternative models in biomedical research. Moscow: Profile-2C; 2010 (in Russian).

AUTHORS

CJSC «Saint-Petersburg institute of pharmacy», Kuzmolovsky 245, Leningradskaya region 188663, Russian Federation.

Burova ED. Quality manager.

Makarova MN. Deputy Director-General for Scientific Work. Doctor of Medical Sciences.

CJSC Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY», Kuzmolovsky 245, Leningradskaya region 188663, Russian Federation.

Khodko SV. Head of Quality Assurance department. Candidate of Medical Sciences.

Gushchina SV. Head of pharmaceutical service.

Makarov VG. Deputy Director for Scientific Work. Doctor of Medical Sciences, professor.

Взаимозаменяемость препаратов левотироксина

Г. И. Городецкая, Е. А. Сокова, О. В. Муслимова, Т. В. Александрова,
И. А. Мазеркина, С. Г. Руднев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 11.07.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Подготовлен обзор данных литературы и нормативных документов по безопасному и эффективному использованию препаратов левотироксина, который имеет менее чем двукратное различие между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови. Рассмотрена проблема замены препаратов левотироксина, которые могут проявлять терапевтическую неэквивалентность при подтвержденной биоэквивалентности. Представлены результаты исследований взаимозаменяемости препаратов левотироксина в различных странах. Сформулирована необходимость совершенствования системы координации производства и клинического использования препаратов левотироксина, что в перспективе позволит достичь соответствия воспроизведенных препаратов референтным.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; воспроизведенные препараты; препараты левотироксина натрия.

Библиографическое описание: Городецкая ГИ, Сокова ЕА, Муслимова ОВ, Александрова ТВ, Мазеркина ИА, Руднев СГ. Взаимозаменяемость препаратов левотироксина. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 33–40.

Левотироксин натрия (Levothyroxine sodium) является действующим веществом препаратов, входящих в пятерку самых продаваемых в мире. Это лекарственное средство имеет менее чем двукратное различие между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови, поэтому его безопасное использование требует индивидуального дозирования.

Проблема взаимозаменяемости препаратов левотироксина реально существует, и связана она во многом со сложностью организации и функционирования системы поддержания эутиреоидного статуса организма, с производством препаратов (как с основными действующими веществами, так и со вспомогательными веществами), с определением биоэквивалентности (ширина приемлемого диапазона различий, при котором препараты считаются эквивалентными).

ОРГАНИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ЭУТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

Эндогенные тиреоидные гормоны Т4 (3,5,3',5'-тетрайодтиронин, тироксин) и Т3 (3,5,3'-трийодтиронин) являются единственными биологически активными веществами в организме человека, содержащими йод. Основная масса йода поступает из пищевых продуктов, всасывается в тонком кишечнике и попадает в кровь в виде йодида. Обычно концентрация йодида в крови очень мала (15–30 нмоль/л), но щитовидная железа активно захватывает его с помощью специфического мембранного белка переносчика Na^+/I^- , благодаря чему концентрация йодида в тироцитах в десятки раз больше, чем в плазме [1]. Котранспорт Na^+/I^- характерен для слюнных желез, слизистой желудка, средней части тонкой кишки, сосудистых сплетений желудочков мозга, молочных

желез, кожи, плаценты, что приводит к накоплению йодида в этих тканях [2]. В щитовидной железе происходит окисление йодида и йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина (семейство сериновых гидролаз), составляющего основу коллоида фолликулов щитовидной железы. Процесс происходит с участием тиреопероксидазы (ТПО), трансмембранного гликопротеина, фермента класса оксидоредуктаз, использующего перекись водорода в качестве окислителя, при этом увеличивается концентрация внутриклеточного кальция [3]. Помимо тиреоглобулина ТПО может йодировать и другие белки. Т4 образуется в основном в N-концевой области тиреоглобулина, Т3 — в C-концевой области. Скорость синтеза на разных концах молекулы тиреоглобулина зависит от количества доступного йодида и уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) [4]. ТТГ секретируется импульсно, достигая максимума в вечерние и ночные часы, действуя на рецепторы ТТГ на мембране тироцитов. Если йода не хватает, синтез тиреоидных гормонов снижается, возрастает (по механизму отрицательной обратной связи) секреция ТТГ, и происходит гиперплазия щитовидной железы. В этих условиях трансмембранный градиент йодида в тироцитах может увеличиться в десять раз. При низком уровне йодида образуется больше монойодтирозина [5]. Образование монойодтирозина способствует повышению продукции Т3, дефицит дийодтирозина может привести к нарушению синтеза обоих гормонов. Т3 в щитовидной железе образуется не только путем синтеза, но и за счет дейодирования Т4 в положении 5' [6]. Превращение Т4 в Т3 осуществляет фермент 5'-дейодиназа типа I, находящийся в печени, почках и щитовидной железе; с ее помощью образуется Т3, работающий в большинстве периферических тканей. При гипотиреозе активность 5'-дейодиназы типа I снижается. 5'-дейодиназа типа II присутствует в головном

мозге, гипофизе, миокарде и скелетных мышцах. Она обеспечивает внутриклеточное образование ТЗ в этих тканях. Сродство 5'-дейодиназы типа II к субстрату на несколько порядков выше, чем у 5'-дейодиназы типа I. При гипотиреозе активность фермента возрастает, за счет чего регулируется выработка ТЗ в головном мозге, гипофизе, сердце [7]. Это становится критичным для пациентов с полиморфизмом гена, кодирующего синтез дейодиназы типа II СС-аллель rs225014, что ассоциируется со снижением уровня ТЗ. Для полиморфизма С-аллель rs2235544 характерно усиление активности фермента дейодиназы типа I и увеличение образования ТЗ [8, 9]. Клиническая эффективность тиреоидных гормонов определяется, помимо структурных различий ТЗ и Т4, скорости превращения Т4 в ТЗ, высоким сродством к белкам. Тироксинсвязывающий глобулин, основной переносчик тиреоидных гормонов, прочно связывается с Т4, намного слабее с ТЗ. Другой переносчик, транстиретин (тироксинсвязывающий преальбумин) связывается только с Т4. Концентрация транстиретина в крови выше, чем концентрация тироксинсвязывающего глобулина. При насыщении переносчиков Т4 может связываться с альбумином, но с меньшим сродством. Т4 связывается с апопротеинами ЛПВП2 и ЛПВП3. Из-за различия в константах ассоциации с белками Т4 и Т3 периоды полувыведения ($T_{1/2}$) этих гормонов отличаются в 10–100 раз. Свободные гормоны, способные вступать во взаимодействие со специфическими рецепторами, составляют малую часть от общего количества тиреоидных гормонов — около 0,03 % для Т4 и 0,3 % для ТЗ [10]. $T_{1/2}$ Т4 составляет 6–8 суток, сокращаясь при тиреотоксикозе до 3–4 суток, при гипотиреозе возрастая до 9–10 суток, что является отражением способности к метаболизму и высвобождению из связи с белками-переносчиками. ТЗ имеет меньшее сродство к белкам, поэтому его $T_{1/2}$ составляет всего около 1 суток. Т4 и ТЗ связываются в печени с глюкуроновой кислотой или сульфатом и выводятся с желчью, участвуя в кишечно-печеночном кругообороте (циркуляции): в кишечнике конъюгированные гормоны гидролизуются и вновь всасываются. Часть конъюгированных гормонов достигает толстой кишки, после гидролиза они выделяются с калом в свободном виде. У здорового человека в сутки образуется 70–90 мкг Т4 и 15–30 мкг ТЗ, при этом около 20 % ТЗ секретируется щитовидной железой, а более 80 % является результатом дейодирования Т4 в периферических тканях. При дейодировании Т4 в положении 5 образуется метаболически неактивный реверсивный ТЗ (3,3',5'-трийодтиронин).

В норме около 41 % Т4 превращается в ТЗ, около 38 % — в реверсивный ТЗ (неактивный), а оставшиеся 21 % конъюгируются в печени и выводятся с желчью. Концентрация Т4 в плазме составляет 4,5–11 мкг%, ТЗ — 60–180 нг%.

Свободные тиреоидные гормоны, в основном ТЗ, взаимодействуют с высокоаффинными внутриклеточными рецепторами, изменяя их сродство к ТЗ-чувствительным регуляторным элементам, влияя на экспрессию тех или иных генов. От уровня ТЗ зависит секреция тиролиберина гипоталамусом и плотность рецепторов тиролиберина на тиреотропных клетках аденогипофиза [11]. Активная форма ТЗ напрямую усиливает синтез кардиоспецифических белков и тем самым обеспечивает усиление сократительной функции сердца. Также имеются сведения и о внеядерном действии гормонов непосредственно на цитоплазматическую мембрану и органеллы клетки. Установлено, что ТЗ и в меньшей степени Т4 способны увеличивать плотность бета-адренорецепторов на поверхности клеток сердечной мышцы [12]. Рецепторы к Т4 расположены в основном в передней доле гипофиза и ядрах гипоталамуса. Через их активизацию реализуется механизм отрицательной обратной связи щитовидной железы. Аффинность рецепторов к Т4 в периферических тканях в 6–10 раз ниже, чем к ТЗ, поэтому активация этих рецепторов осуществляется только в случаях очень низкого уровня ТЗ и/или очень высокого уровня Т4 в крови [13].

Таким образом, в условиях тиреоидного дефицита активизируются все механизмы получения ТЗ, обеспечивая оптимальный синтез белка при повышенной чувствительности тканей к тиреоидным гормонам и катехоламинам.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОТИРОКСИНА

Основным показанием к применению тиреоидных гормонов является гипотиреоз.

Диагноз гипотиреоза устанавливается на основании соотношения уровней ТТГ и Т4 свободного, что определяет клинический вариант течения (табл. 1).

Показатель ТТГ представляется особенно важным в отношении кардиоваскулярных рисков: частота ишемической болезни сердца при субклиническом гипотиреозе (СГ) растет пропорционально увеличению ТТГ ($p < 0,001$) вне зависимости от возраста, пола, имеющейся сердечно-сосудистой патологии [14].

Успешному лечению СГ препятствует то, что доказана обратная связь между ТТГ и риском возник-

Таблица 1

ДИАГНОСТИКА ВАРИАНТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

Лабораторные показатели		Субклинический вариант	Манифестный вариант		Осложнения
Гормоны	Норма		Декомпенсированный	Компенсированный	
ТТГ (МЕ/л)	0,4–4,0	>4,0 и <10,0	≥10,0	медикаментозная клиничко-лабораторная ремиссия	на фоне декомпенсации возникают тяжелые и угрожающие жизни синдромы*
Т4	по нормам лаборатории	в пределах нормы	ниже нормы		

* Осложнения гипотиреоза — выпот в плевральную, перикардальную и брюшную полости, сердечная недостаточность, вторичная аденома гипофиза, гипотиреоидная кома, кретинизм

новения фибрилляции предсердий [15]. Коррекция тиреоидного дефицита в группе людей старше 55 лет проводится крайне осторожно, так как дополнительное введение в организм йода, свободного Т3 или большого количества Т4 может вызвать аритмию. При заместительной терапии уровень ТТГ изменяется в ответ на интегральное действие экзо- и эндогенного левотироксина через 6–8 недель после изменения дозы. По стандартам при гипотиреозе контроль проводится 1 раз в 3 месяца при подборе дозы, для наблюдения — раз в 6 месяцев. У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью с малых доз — с 12,5 мкг/сутки, дозу увеличивают до поддерживающей на 12,5 мкг/сутки каждые 2 недели.

Чувствительность системы тиреоидной адаптации демонстрирует работа по выявлению нарушения ритма секреции гормонов при сохранении их нормальных значений в единицу времени. Даже небольшой сдвиг параметров суточной активности щитовидной железы может оказывать существенное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлено, что в группе пациентов с аритмией диапазон колебаний ТТГ меньше, чем в группе сравнения. Оказалось, что чем меньше длительность заболевания гипертириозом у пациентов, тем у них наблюдается значимо более узкий интервал колебаний ТТГ. У пациентов с наименьшим стажем гипертириоза отмечались относительно низкие утренние и вечерние концентрации ТТГ [16].

По сравнению с контролем, женщины фертильного возраста с СГ, не имеющие кардиального анамнеза, в большей степени предрасположены к развитию дислипидемий, окислительного стресса, диастолической и эндотелиальной дисфункций, анемий и нарушений обмена железа. Начальные проявления этих нарушений чаще возникают при значениях ТТГ в диапазоне 4,4–5,85 мЕд/л. Уровень ТТГ более 5,25 мЕд/л может рассматриваться как предиктор развития ассоциированных с СГ кардиоваскулярных изменений [17]. Со снижением тиреоидного статуса у женщин связаны проблемы фертильности, невынашиваемости беременности [18] и врожденного гипотиреоза [19]. Целью заместительной терапии при этом является создание условий оптимального снабжения тканей организма Т3.

Кроме заместительной терапии, препараты левотироксина в высоких дозах (максимально переносимых концентраций) используются с целью достижения супрессивного действия на ТТГ у больных, получавших лечение по поводу раковых заболеваний щитовидной железы. Применение тиреоидных гормонов в каждой нозологической и возрастной группе имеет свои особенности, что находит отражение в постоянно уточняющихся и изменяющихся рекомендациях [20].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОТИРОКСИНА И ЛИОТИРОНИНА

Попытки лечения пациентов только препаратами лиотиронина, синтетического аналога Т3, на практике оказались менее удачными, чем результаты использования левотироксина. После подкожного введения большой дозы лиотиронина изменения мета-

болизма могут быть зарегистрированы уже через 4–6 ч, при этом для достижения терапевтического эффекта необходимо вводить препарат несколько раз в сутки, а пики концентраций обычно выходят в диапазон токсического действия. Схожие проблемы возникают и при использовании таблетированных форм. При исходном снижении на 40 % основной обмен может нормализоваться уже через сутки. Эффект достигает максимума в течение 2 суток, затем постепенно снижается, уменьшаясь наполовину за 8 суток. Для получения сопоставимого результата доза левотироксина должна быть в 4 раза больше, с максимумом примерно через 9 суток, уменьшаясь наполовину к концу второй недели. В обоих случаях действие гормонов продолжается значительно дольше, чем их можно обнаружить в крови (Т_{1/2} лиотиронина составляет примерно сутки, а левотироксина — 7 дней).

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АБСОРБЦИЮ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОТИРОКСИНА

Левотироксин натрия является, по сути, пролекарством. Его активность в таблетированной форме хорошо изучена. При приеме внутрь левотироксин всасывается в тонкой и подвздошной кишке в течение 3 часов; его биодоступность не всегда одинакова и составляет 50–80 % (по некоторым данным до 90 %) [21]. Максимум всасывания происходит натощак и зависит от кислотности желудочного сока, что имеет значение для растворения таблетки, удаления ионов натрия и превращения левотироксина в липофильную молекулу [22]. На фармакокинетику препаратов левотироксина влияют заболевания ЖКТ (гастрит, атрофический гастрит), ассоциированные с увеличением pH содержимого желудка и присутствием *Helicobacter pylori*. Это приводит к изменению ионизации и пространственной конфигурации молекулы левотироксина, ухудшает всасывание и в результате требует введения большей дозы левотироксина (от 22 до 34 %) [23]. К настоящему времени получены данные в результате клинических исследований в группах больных с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом и сопутствующим заболеванием — целиакией. Пациенты, не соблюдающие аглютеновую диету, требуют увеличения дозы Т4 в 2 раза [24]. При ферментопатиях (дефицит лактазы) непереносимость лактозы также может привести к повышению потребности в препарате Т4 [25]. Нарушение переваривания лактозы приводит к бактериальной ферментации, влияет на осмос и ускоряет перистальтику, что, в свою очередь, сокращает время контакта между лактозой и ферментами и далее уменьшает гидролиз лактозы [26]. Конституциональная лактазная недостаточность населения России составляет 16–18 % [27], с максимумом проявления у детей младшего возраста.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ВХОДЯЩИЕ В ПРЕПАРАТЫ ЛЕВОТИРОКСИНА, И ИХ ВЛИЯНИЕ НА АБСОРБЦИЮ

Проблема использования лактозосодержащих компонентов в качестве вспомогательных веществ в производстве лекарственных средств пристально изучается. Так, по результатам исследования, проведенного в Великобритании на препаратах, применяе-

мых в гастроэнтерологии, сделан вывод о том, что присутствие лактозы в таблетке может быть значимо для абсорбции и носит дозозависимый характер [28]. Многие препараты левотироксина содержат лактозу. В России это Эутирокс, Баготирокс, L-Тироксин-Фармак, L-Тироксин-Акри. Интересны результаты исследования препаратов левотироксина в условиях ускоренного искусственного старения: содержание лактозы приводило к накоплению влаги на 0,8–5,0 % и потере активности левотироксина на 30 %. Таблетки с лактозой безводной, крахмалом или микрокристаллической целлюлозой не соответствовали требованиям Фармакопеи США при проведении испытаний для 3 месяцев хранения при температуре 40 °C и 75 % относительной влажности [29, 30]. Таблетки, изготовленные с двухосновным фосфатом кальция или с маннитом, отвечали требованиям испытаний для 3 месяцев хранения, но не для 6 месяцев. Таблетки, изготовленные с двухосновным фосфатом кальция и основным модификатором pH (карбонат натрия, бикарбонат натрия или оксид магния), отвечали требованиям Фармакопеи США как для 3, так и для 6 месяцев хранения. Был сделан вывод, что использование основных модификаторов pH является потенциальным методом для улучшения стабильности таблеток левотироксина натрия [29]. Для улучшения стабильности таблеток левотироксина натрия не все производители исключают лактозу из состава таблеток. Разработчики таблеток L-Тироксин-Акри выбрали в качестве референтного препарата L-Тироксин 100 фирмы «Берлин-Хеми». В таблетках препарата сравнения L-Тироксин 100 фирмы «Берлин-Хеми» в качестве концентрата использовался Лактоксин — специальным способом приготовленная смесь натрия левотироксина и лактозы моногидрата. Была разработана технология получения таблеток L-Тироксин-Акри 100 мкг методом прямого прессования, включающая три стадии: приготовление смеси натрия левотироксина с лактозы моногидратом 200 мешков (по сравнению с 80 мешками), получение из нее массы для таблетирования путем добавления Лудипресса LCE и магния стеарата, таблетирование. Таблетная масса, приготовленная с Лудипрессом LCE, имела лучшую сыпучесть, чем с лактозы моногидратом за счет меньшей электризуемости его

частиц, которые по размеру были больше (100–350 мкм), чем у используемых видов лактозы моногидрата (80–200 мкм), что обеспечило более равномерное распределение субстанции в массе. Кроме того, таблетки с Лудипрессом имели высокие значения прочности и растворения. После хранения в течение 2 лет в естественных условиях таблетки с лактозой «zeraгох» приобрели интенсивный кремовый оттенок, в то время как таблетки с лактозой «flow las» и Лудипрессом не изменили внешнего вида. На основании результатов Лудипресс LCE был выбран для получения таблеток левотироксина натрия в качестве формообразующего компонента. В промышленных условиях было изучено влияние на качество таблеток основных параметров таблетирования: давления прессования и скорости вращения ротора. На основании полученных результатов исследований был предложен состав таблеток L-Тироксин-Акри 100 мкг: натрия левотироксин — 0,0001 г, лактозы моногидрат — 0,0099 г, Лудипресс — 0,0890 г, магния стеарат — 0,001 г. Масса таблетки — 0,1 г. По результатам изучения стабильности препарата в естественных условиях был увеличен срок его годности с 2 до 3 лет. С целью унификации методов стандартизации препарата использовали ВЭЖХ. Было предложено нормировать содержание примеси лиотиронина на уровне 2,0 %, что соответствует требованиям Фармакопеи США [29, 31, 32]. Работа завершилась регистрацией препарата 07.08.2007 г. [33]. Параллельно компания «Берлин-Хеми/А. Менарини», проводившая работу по усовершенствованию препарата, исключила лактозу из вспомогательных веществ, используемых в производстве левотироксина, заменив ее на двухосновный фосфат кальция [33]. Результаты сравнения препаратов, содержащих лактозу или фосфат кальция, были опубликованы в 2007 году [34].

СПОСОБЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОТИРОКСИНА

В связи с тем, что первый синтетический препарат и первые воспроизведенные препараты левотироксина появились в США, эта страна к настоящему времени выработала систему мер по подтверждению взаимозаменяемости. Оригинальным препаратом является Синтроид («Boots/Knoll Pharmaceuticals»

Таблица 2

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЕ ЛЕВОТИРОКСИНА НАТРИЯ

Торговое название препарата левотироксина натрия	Производитель	Состав вспомогательных веществ в одной таблетке левотироксина натрия
Эутирокс	«Мерк КГаА»	крахмал кукурузный — 25 мг желатин — 5 мг кроскармеллоза натрия — 3,5 мг магния стеарат — 0,5 мг лактозы моногидрат
L-Тироксин Берлин-Хеми	«Берлин-Хеми/А. Менарини»	кальция гидрофосфат водный МКЦ карбоксиметилкрахмала натриевая соль (тип А) декстрин глицериды длинноцепочечные парциальные
L-Тироксин-Акри	ХФК ОАО «Акрихин»	сахар молочный лудипресс магния стеарат

(Knoll), в настоящее время «Abbott Laboratories» (Abbott)). Кроме него на рынке США присутствуют как минимум 5 препаратов левотироксина.

В «Оранжевой книге» лекарственных препаратов, для которых имеется наличие теоретических или доказанных в клинических исследованиях проблем биоэквивалентности, препараты левотироксина разделены на подгруппы, имеющие порядковый номер. Внутри подгруппы взаимозаменяемость доказана, препараты из разных подгрупп не взаимозаменяемы. При этом внутри подгруппы референтным становится не обязательно оригинальный препарат, а тот, с которым можно сравнивать наибольшее количество препаратов [35]. Американские тиреологидологи считают, что параметры биоэквивалентности левотироксина меняются в зависимости от внутрисубъектной вариабельности референтного продукта («reference-scaled ABE»). Если референтная вариабельность составляет 10 % и менее, тогда пределы биоэквивалентности масштабируются по референтному препарату и составляют 90–111,11 % [36], в настоящее время этот диапазон уменьшен до 95–105 % [37].

В России оригинальный препарат левотироксина не зарегистрирован. Первым в стране был зарегистрирован (01.11.1990 г.) L-Тироксин Берлин-Хеми («Берлин-Хеми АГ», Германия), затем Эутирокс («Merck KGaA») (24.04.1992 г.) [38]. По объемам продаж на 2012 год L-Тироксин Берлин-Хеми занимал 59 % доли рынка, Эутирокс — 29,9 %, объемы продаж препаратов других производителей были существенно ниже [39]. Оба эти препарата позволяют получать малый шаг изменения дозы, но эти шаги не всегда сопоставимы, например, Эутирокс выпускается в форме таблеток, содержащих 88 мкг левотироксина, L-Тироксин Берлин-Хеми доступен в дозировке 75 мкг. При этом все препараты левотироксина имеют следующие общие характеристики:

- микродозирование;
- широкий диапазон доз (от 25 мкг до 200 мкг);
- технология производства препаратов позволяет сохранить точность дозировки при делении таблетки.

Суточная доза определяется индивидуально, в зависимости от показаний.

При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин назначают в дозе 1,6–1,8 мкг/кг/сутки; у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 0,9 мкг/кг/сутки. Существуют рекомендации по дозированию у детей в зависимости от возраста, беременных, пациентов на супрессивной терапии.

Особенностью является прием утром натощак, минимум за 30 минут до еды, не разжевывая, запивая таблетку половиной стакана воды. Строгой является рекомендация при смене препарата левотироксина проводить дополнительный контроль уровня ТТГ. Это универсальный на данном этапе способ оптимизации применения левотироксина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в статье данные свидетельствуют о невозможности на современном этапе безопасного и эффективного использования препаратов левотирок-

сина разных производителей без контроля ТТГ. Так как этот контроль помогает оценить результат не сразу, а спустя несколько недель, рекомендуется не менять принимаемый препарат конкретного производителя. Помимо уровня ТТГ, опытные эндокринологи при выборе препарата для лечения гипотиреоза учитывают показатели качества жизни пациентов [40]. Это создает определенные сложности для поликлиник и аптек, но это самый логичный способ помочь пациенту. Необходимо усовершенствовать и унифицировать процесс производства, обращая особое внимание на присутствие йодсодержащих примесей, а также усилить систему контроля за качеством препарата при приближении окончания срока его хранения. При проведении клинических исследований по определению биоэквивалентности надо учитывать актуальные рекомендации [37]. Клинические исследования препаратов левотироксина рекомендуется проводить в соответствии с методическими рекомендациями «Руководства по проведению клинических исследований лекарственных средств», изданного ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [41].

Таким образом, для получения максимально приближенных результатов при переходе с препарата на препарат, выпускаемый другой компанией, необходимы совместные действия производителей левотироксина, исследователей биоэквивалентности, практикующих врачей, преподавателей медицинских и фармацевтических учебных заведений, работников аптек. Особое внимание необходимо уделять информированию пациентов по вопросам надлежащего использования лекарственного средства.

Вопрос взаимозаменяемости препаратов левотироксина в России пока остается открытым.

Необходимо совершенствовать систему координации производства и клинического использования препаратов левотироксина, что в перспективе позволит добиться соответствия воспроизведенных препаратов референтным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na^+/I^- symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem.* 1997; 272: 27230–8.
2. De la Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiological Reviews* 2000; 80(3): 1083–105.
3. Boron WF. *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach.* Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2003.
4. Dunn JT, Ray SC. Changes in the structure of thyroglobulin following the administration of thyroid-stimulating hormone. *J Biol Chem.* 1975; 250: 5801–7.
5. Greer MA, Grimm Y, Studer H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology* 1968; 83: 1193–8.
6. Laurberg P. Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3-triiodothyronine in thyroid secretion. *Metab Clin Exp.* 1984; 33: 379–92.
7. Leonard JL, Kohrle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid.* 8th ed. Lippincott, Philadelphia; 2000.
8. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the *DIO2* gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1623–9.
9. Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JR, et al. A common variation in *deiodinase 1* gene *DIO1* is associated

- with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8): 3075–81.
10. Mendel CM. The Free Hormone Hypothesis: A Physiologically Based Mathematical Model. *Endocrine reviews* 1989; 10(3): 232–74.
 11. Wilber JF, Xu AH. The thyrotropin-releasing hormone gene: cloning, characterization, and transcriptional regulation in the central nervous system, heart, and testis. *Thyroid* 1998; (8): 897–901.
 12. Захаренко ПВ. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. *Дальневосточный медицинский журнал* 2010; (3): 18–22.
 13. Вейнтрауб БВ, ред. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике. М.: Медицина; 2003.
 14. Pearce SHS, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2(4): 215–28.
 15. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345.
 16. Царева ЮО. Особенности дневных колебаний тиреоидных гормонов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2014; 4(3): 232. Available from: <https://goo.gl/783enU>.
 17. Некрасова ТА, Стронгин ЛГ, Леденцова ОВ, Казакова ЛВ. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2014; (2): 16–22.
 18. Bartáková J, Potlukova E, Rogalewicz V, Fait T, Schöndorfova D, Teplivcka Z, et al. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 217.
 19. Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A, Weber G. Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. *Hormone Research in Paediatrics* 2013; 81(1): 50–4.
 20. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18(6): 988–1028.
 21. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellaropoulos GC, Kalfarentzos F, et al. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid* 2013; 23: 414–9.
 22. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977; 26: 1–8.
 23. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787–95.
 24. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 1715–22.
 25. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2006; 16: 1171–3.
 26. Ladas S, Papanikos J, Arapakis G. Lactose malabsorption in Greek adults: correlation of small bowel transit time with the severity of lactose intolerance. *Gut* 1982; 23: 968–73.
 27. Бельмер СВ, Мухина ЮГ, Чубарова АИ, и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых. *Вопросы детской диетологии* 2004; 2(1): 101–3.
 28. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campell AK. Quantifying the «hidden» lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 677–87.
 29. United States Pharmacopoeia. Available from: <http://www.usp.org>.
 30. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int J Pharm.* 2003; 264(1–2): 35–43.
 31. Emshanova SV, Sadchikova NP, Zuev AP. Drug particle shape and size control: A necessary factor for high-quality drug production. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2007; 41(1): 40–9.
 32. Емшанова СВ. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм): автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. М.; 2007.
 33. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
 34. Фадеев ВВ, Моргунова ТБ. Актуальные вопросы заместительной терапии гипотиреоза. *Фарматека* 2007; (11): 36–40.
 35. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 37th ed. 2017. Available from: <https://goo.gl/YDrmMM>.
 36. American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the U. S. Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid* 2004; 14: 486.
 37. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. In: *Endotext.* 2014.
 38. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
 39. Демидова МА. Проблема взаимозаменяемости препаратов L-тироксина. *Эффективная фармакотерапия* 2013; 2(22): 8–12. Available from: <https://goo.gl/B1gJxy>.
 40. Мадиярова МШ, Моргунова ТБ, Фадеев ВВ. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2015; 11(1): 22–34.
 41. Мельниченко ГА, Фадеев ВВ, Проскурина ИА, Богданов АН, Городецкая ГИ. Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств, применяемых при патологии щитовидной железы. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. С. 163–76.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Городецкая Галина Ивановна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии.

Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Александрова Татьяна Владимировна. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Руднев Станислав Григорьевич. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Городецкая Галина Ивановна: gorodetskaya@expmed.ru

INTERCHANGEABILITY OF LEVOTHYROXINE SODIUM TABLETS

G. I. Gorodetskaya, E. A. Sokova, O. V. Muslimova, T. V. Aleksandrova, I. A. Mazerkina, S. G. Rudnev

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article reviews scientific literature and regulatory documents on safe and efficacious use of levothyroxine medicines. Levothyroxine has less than a twofold difference between the minimal toxic concentration and minimal effective concentration. The article discusses the issue of switching between levothyroxine medicines that can be therapeutically nonequivalent while having proven bioequivalence. The article reviews results of levothyroxine medicines interchangeability studies in different countries. The authors assert the need for improving the coordination of manufacturing and the clinical use of levothyroxine medicines, which will help achieve the equivalence of generic and innovator medicines in the future.

Key words: interchangeability; bioequivalence; therapeutic equivalence; generic medicines; levothyroxine sodium medicines.

For citation: Gorodetskaya GI, Sokova EA, Muslimova OV, Aleksandrova TV, Mazerkina IA, Rudnev SG. Interchangeability of levothyroxine sodium tablets. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 33–40.

REFERENCES

1. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na^+/I^- symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem.* 1997; 272: 27230–8.
2. De la Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiological Reviews* 2000; 80(3): 1083–105.
3. Boron WF. *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach.* Elsevier/Saunders; 2003.
4. Dunn JT, Ray SC. Changes in the structure of thyroglobulin following the administration of thyroid-stimulating hormone. *J Biol Chem.* 1975; 250: 5801–7.
5. Greer MA, Grimm Y, Studer H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology* 1968; 83: 1193–8.
6. Laurberg P. Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3-triiodothyronine in thyroid secretion. *Metab Clin Exp.* 1984; 33: 379–92.
7. Leonard JL, Kohrle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid.* 8th ed. Lippincott, Philadelphia; 2000.
8. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the *DIO2* gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1623–9.
9. Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JR, et al. A common variation in *deiodinase 1* gene *DIO1* is associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8): 3075–81.
10. Mendel CM. The Free Hormone Hypothesis: A Physiologically Based Mathematical Model. *Endocrine reviews* 1989; 10(3): 232–74.
11. Wilber JF, Xu AH. The thyrotropin-releasing hormone gene: cloning, characterization, and transcriptional regulation in the central nervous system, heart, and testis. *Thyroid* 1998; (8): 897–901.
12. Zakharenko RV. Clinical aspects of thyroid disease in patients with cardiac pathology. *Dalnevostochny meditsinskiy zhurnal* 2010; (3): 18–22 (in Russian).
13. Veintraub BV, ed. *Molecular endocrinology. Fundamental study and its reflection in the clinic.* Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).
14. Pearce SHS, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, Wehmeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2(4): 215–28.
15. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345.
16. Tsareva YuO. Features of daily fluctuations of thyroid hormones in patients with cardiovascular disease. *Bulleten meditsinskih Internet-konferentsiy* 2014; 4(3): 232. Available from: <https://goo.gl/783enU> (in Russian).
17. Nekrasova TA, Strongin LG, Ledentsova OV, Kazakova LV. The relationship between TTG levels and some of the factors of cardiovascular risk in patients with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya* 2014; (2): 16–22 (in Russian).
18. Bartáková J, Potlukova E, Rogalewicz V, Fait T, Schöndorfova D, Teplivka Z, et al. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 217.
19. Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A, Weber G. Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. *Hormone Research in Paediatrics* 2013; 81(1): 50–4.
20. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18(6): 988–1028.
21. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellariopoulos GC, Kalfarentzos F, et al. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid* 2013; 23: 414–9.
22. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977; 26: 1–8.
23. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787–95.
24. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 1715–22.
25. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2006; 16: 1171–3.
26. Ladas S, Papanikos J, Arapakis G. Lactose malabsorption in Greek adults: correlation of small bowel transit time with the severity of lactose intolerance. *Gut* 1982; 23: 968–73.
27. Belmer SV, Mukhina YuG, Chubarova AI, et al. Lactose intolerance in children and adults. *Voprosy detskoy dietologii* 2004; 2(1): 101–3 (in Russian).
28. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campbell AK. Quantifying the «hidden» lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 677–87.
29. United States Pharmacopoeia. Available from: <http://www.usp.org>.
30. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int J Pharm.* 2003; 264(1–2): 35–43.
31. Emshanova SV, Sadchikova NP, Zuev AP. Drug particle shape and size control: A necessary factor for high-quality drug production. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2007; 41(1): 40–9.
32. Emshanova SV. Ensuring the quality of domestic medical products (technology optimization and improvement of tablet dosage forms standardization). *Dr. Pharm. Sci [thesis].* Moscow; 2007 (in Russian).
33. State Register of medicines. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
34. Fadeev VV, Morgunova TB. Topical issues of substitution treatment of hypothyroidism. *Farmateka* 2007; (11): 36–40 (in Russian).
35. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 37th ed. 2017. Available from: <https://goo.gl/YDrmMM>.

36. American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the U. S. Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid* 2004; 14: 486.
37. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. In: *Endotext*. 2014.
38. State Register of medicines. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
39. Demidova MA. The problem of interchangeability of L-thyroxine medicines. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2013; 2(22): 8–12 (in Russian). Available from: <https://goo.gl/B1gJxy>.
40. Madiyarova MSh, Morgunova TB, Fadeyev VV. Treatment of primary hypothyroidism: unresolved issues. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya* 2015; 11(1): 22–34 (in Russian).
41. Melnichenko GA, Fadeev VV, Proskurina IA, Bogdanov AN, Gorodetsky VV, Gorodetskaya GI. Guidelines for conducting clinical trials of medicinal products used in the thyroid gland pathology. In: Mironov AN, ed. *Guide for conducting clinical trials of medicinal products*. Moscow: Grif i K; 2012. P. 163–76 (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.

Gorodetskaya GI. Research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre.

Sokova EA. Leading research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Muslimova OV. Senior research associate of the Department of Personalized Medicine and Clinical Pharmacogenetics of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Aleksandrova TV. Senior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Mazerkina IA. Senior research associate of the Department of Personalized Medicine and Clinical Pharmacogenetics of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Rudnev SG. Senior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Ретроспективный анализ гендерных различий течения и ведения пациентов с острым инфарктом миокарда в Республике Коми

О. Н. Курочкина¹, М. А. Синайская²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сыктывкарский государственный университет им. П. Сорокина»
Министерства образования и науки Российской Федерации, Медицинский институт,
167001, Сыктывкар, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Коми
«Центральная поликлиника г. Сыктывкара», 167000, Сыктывкар, Россия

Статья поступила 02.02.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Проведено ретроспективное исследование случаев установленного острого инфаркта миокарда у стационарных пациентов мужского и женского пола в период с 2003 по 2011 гг. Проанализированы истории болезни 1403 больных, из них 43,98 % — женщины. Анализ полученных данных показал, что у женщин инфаркт миокарда развивается в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин. Установлено, что женщины имели более широкий спектр сопутствующей патологии: сахарный диабет, гипертоническую болезнь, ожирение, дислипидемию. Отмечено увеличение частоты проведения реперфузионной терапии и коронарографии. При анализе данных лабораторно-инструментальных исследований выявлено, что показатели среднего артериального давления, глюкозы и холестерина крови были выше, а значения гемоглобина, скорости клубочковой фильтрации ниже у пациентов женского пола. Установлено, что у женщин инфаркт миокарда развивался в более пожилом возрасте, чем у мужчин. Отмечено увеличение частоты назначения статинов — в 5 раз среди мужчин и в 7 раз среди женщин.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; лечение; динамика; женщины; мужчины.

Библиографическое описание: Курочкина ОН, Синайская МА. Ретроспективный анализ гендерных различий течения и ведения пациентов с острым инфарктом миокарда в Республике Коми. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 41–46.

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции среди причин заболеваемости и смертности в России и являются причиной смерти мужчин в 48 %, женщин — в 66,2 % случаев [1]. По данным Росстата, уровень заболеваемости инфарктом миокарда на 2014 год составил 106,43 случаев на 100 тыс. населения. За период с 2002 по 2012 гг. отмечается стабильное снижение заболеваемости острым инфарктом миокарда в Российской Федерации с 146,4 случаев на 100 тыс. населения в 2002 г. до 130,6 случаев на 100 тыс. населения в 2012 г., на фоне роста заболеваемости повторным инфарктом миокарда с 21,5 случаев на 100 тыс. населения в 2002 г. до 24,7 случаев на 100 тыс. населения в 2012 г. [2]. Согласно Американской ассоциации сердца, в США ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают 32 млн. женщин и 30 млн. мужчин; она является причиной смерти у 21 % мужчин и 23 % женщин [3].

Особенности клинического течения инфаркта миокарда у мужчин и женщин связаны не только с различными исходными характеристиками, но, вероятно, и с гендерными особенностями патофизиологии и патоморфологии ишемической болезни сердца. У женщин реже, чем у мужчин, определяется стенотическое поражение субэпикардальных коронарных артерий (так называемая обструктивная форма ИБС), наряду с более частой и выраженной микрососудистой дисфункцией эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого характера [4].

По данным Европейского общества кардиологов, женщинам с инфарктом миокарда, несмотря на более высокие показатели летальности, по сравнению с мужчинами, реже проводится реперфузионная тера-

пия, а также коронарография, реже назначаются бета-адреналоблокаторы и статины [5].

Цель работы — определить особенности стационарного лечения пациентов мужского и женского пола с острым инфарктом миокарда в период с 2003 по 2011 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайного бесповторного отбора выбраны истории болезни больных с инфарктом миокарда, госпитализированных в ГУ РК «Кардиологический диспансер» в 2003–2011 гг. Критериями включения были: установленный диагноз — инфаркт миокарда, наличие симптомов острого коронарного синдрома, наличие или отсутствие изменений на электрокардиограмме (подъем сегмента ST, патологический зубец Q, отрицательный коронарный T, впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса), проживание пациентов на территории обслуживания городской поликлиники № 3 г. Сыктывкара. Критерии исключения: установленный диагноз — нестабильная стенокардия, длительность инфаркта миокарда более 7 дней.

В ходе исследования было проанализировано 1403 истории болезни больных инфарктом миокарда, в том числе 786 мужчин (56,02 %) и 617 (43,98 %) женщин, средний возраст мужчин составил $61,09 \pm 11,99$ лет, женщин — $70,51 \pm 9,73$ лет.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле MDRD: $СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 186 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}^{1,154} \times \text{возраст}^{0,203} \times 0,742$ (для женщин). Среднее артериальное давление рассчитывали по формуле

$AD_{cp} = (САД - ДАД) / (3 - ДАД)$. Создание базы данных и обработка результатов проводились при помощи Microsoft Excel 2007 г. Статистическая обработка проводилась при помощи программы Biostat, XLstat, SPSS 17.0.

Для проверки вариационных рядов на нормальность распределения применяли тест Колмогорова—Смирнова. Количественные данные представлены как среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) в случае нормального распределения, сравнение которых проводили по парному и непарному t -критерию Стьюдента. При других распределениях данные представлены как медиана (Md) и квартили (Q), сравнение которых осуществлялось с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. Корреляционный анализ количественных признаков выполнен по Пирсону с расчетом коэффициента корреляции (r). Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Для оценки различий дискретных величин использован критерий Пирсона χ^2 с введением поправки на непрерывность (по Йетсу), z -критерия. Результаты рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$, как имеющие тенденцию — при $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика больных инфарктом миокарда представлена в таблице 1.

Женщины оказались старше, они чаще имели среди сопутствующей патологии сахарный диабет, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, дислипидемию, нарушение жирового обмена. У женщин реже, чем у мужчин, регистрировалась элевация сегмента ST.

При сравнении времени от ухудшения до госпитализации значимых различий выявлено не было.

Клиническая характеристика больных инфарктом миокарда при госпитализации представлена в таблице 2.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, при поступлении пациенты женского пола имели более высокие показатели среднего АД, глюкозы и холестерина крови, и более низкие значения гемоглобина, СКФ.

Для пациентов мужского пола среднее значение класса острой левожелудочковой недостаточности по Killip составило $1,52 \pm 0,97$, и $1,85 \pm 1,07$ для пациентов женского ($p = 0,000$). Клинически у женщин острый период инфаркта миокарда характеризовался более тяжелым течением: чаще отмечались острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС), фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии (табл. 3).

Особенности ведения острого периода инфаркта миокарда среди пациентов мужского и женского пола представлены в таблице 4.

В лечении пациентов женского пола чаще использовались диуретики, при этом реже назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, реже проводилась тромболитическая терапия, коронарография и стентирование.

Особенности ведения пациентов с острым инфарктом миокарда в динамике с 2003 по 2011 гг. представлены на рисунках 1 и 2.

За период с 2003 по 2011 гг. увеличилась частота назначения статинов, проведения тромболитической терапии и коронарографии как среди пациентов мужского, так и среди пациентов женского пола.

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Показатель	Мужчины ($n = 786$)	Женщины ($n = 617$)	p
Средний возраст, лет	$61,09 \pm 11,99$	$70,51 \pm 9,73$	0,000
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, n (%)	522 (66,41)	373 (60,45)	0,024
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	242 (30,79)	220 (35,66)	0,062
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	522 (66,41)	485 (78,61)	0,000
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	91 (11,58)	212 (34,36)	0,000
Дислипидемия в анамнезе, n (%)	425 (54,07)	384 (62,24)	0,003
Нарушение жирового обмена, n (%)	68 (8,65)	99 (16,05)	0,000
Гипертоническая болезнь в анамнезе, n (%)	543 (69,08)	542 (87,84)	0,000
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	106 (13,49)	116 (18,8)	0,009

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Показатель (медиана (25;75 процентиль))	Мужчины ($n = 786$)	Женщины ($n = 617$)	p
ЧСС, уд/мин	76 (66;90)	78 (64;91,5)	0,0318
Среднее АД, мм.рт.ст.	103,33 (90;113,33)	106,67 (90;119,33)	0,0365
Глюкоза, ммоль/л	6,2 (5,2;7,9)	7,7 (6;10,9)	0,000
Холестерин, ммоль/л	5 (4,2;5,9)	5,7 (4,9;6,6)	0,000
Гемоглобин, г/л	137 (125;148)	126 (115;135)	0,000
СКФ MDRD, мл/мин/1,73м ²	76,6 (62,24;92,44)	58,96 (46,08;73,93)	0,000

Таблица 3

ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Осложнения инфаркта миокарда	Мужчины (n = 786)	Женщины (n = 617)	p
Рецидив инфаркта миокарда, n (%)	53 (6,74)	48 (7,78)	н/з
Мерцательная аритмия, n (%)	82 (10,43)	105 (17,02)	0,000
Желудочковые аритмии, n (%)	63 (8,02)	32 (5,19)	0,047
Блокады, n (%)	48 (6,11)	44 (7,13)	н/з
Острая левожелудочковая недостаточность, n (%)	130 (16,54)	168 (27,23)	0,000
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	282 (35,88)	265 (42,95)	0,008

Таблица 4

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Показатель	Мужчины (n = 786)	Женщины (n = 617)	p
Антиагреганты, n (%)	762 (96,95)	596 (96,6)	н/з
Гепарины, n (%)	713 (90,71)	569 (92,22)	н/з
Нитраты, n (%)	705 (89,69)	563 (91,25)	н/з
Бета-блокаторы, n (%)	709 (90,2)	549 (88,98)	н/з
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), n (%)	729 (92,75)	548 (88,82)	0,014
Антагонисты кальция, n (%)	195 (24,81)	152 (24,64)	н/з
Диуретики, n (%)	425 (54,07)	461 (74,72)	0,000
Статины, n (%)	167 (21,25)	105 (17,02)	0,055
Коронарография (КАГ), n (%)	405 (51,53)	141 (22,85)	0,000
Стентирование, n (%)	117 (14,89)	28 (4,54)	0,000
Тромболитическая терапия (ТЛТ), n (%)	168 (21,37)	108 (17,5)	0,081

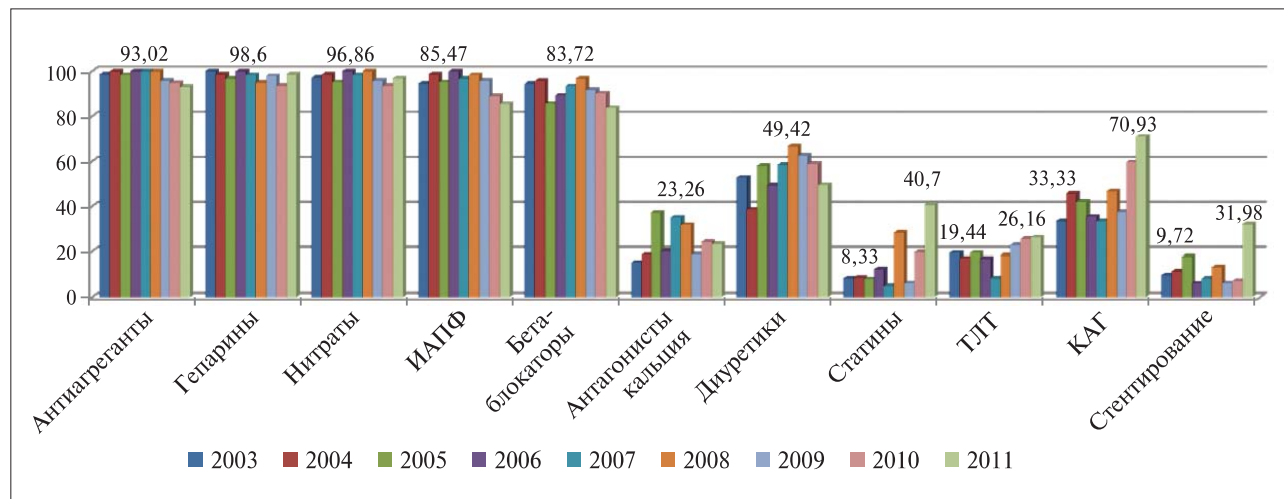


Рис. 1. Динамика ведения острого инфаркта миокарда среди пациентов мужского пола

Госпитальная летальность среди мужчин составила 65 человек (8,27 %), среди женщин — 78 человек (12,64 %) ($p = 0,009$).

Госпитальная летальность больных инфарктом миокарда в динамике за период с 2003 по 2011 гг. представлена на рисунке 3.

Анализ полученных нами данных показал, что у женщин инфаркт миокарда развивается в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин, при этом соотношение мужчин и женщин составило примерно 60 и 40 %. Эти данные отличаются от данных регистра острого коронарного синдрома РЕКОРД, где соотношение

мужчин и женщин составило 47,9 и 52,1 % соответственно, и от данных регистра острого коронарного синдрома РЕКОРД-2, в котором соотношение мужчин и женщин составило, соответственно, 49,4 и 50,6 % [6]. В то же время они сопоставимы с данными первого и второго Европейских регистров острого коронарного синдрома ACS I и ACS II, где соотношение мужчин и женщин для пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST составило 71,6 и 28,4 % для ACS I и 74,1 и 25,9 % для ACS II соответственно [7].

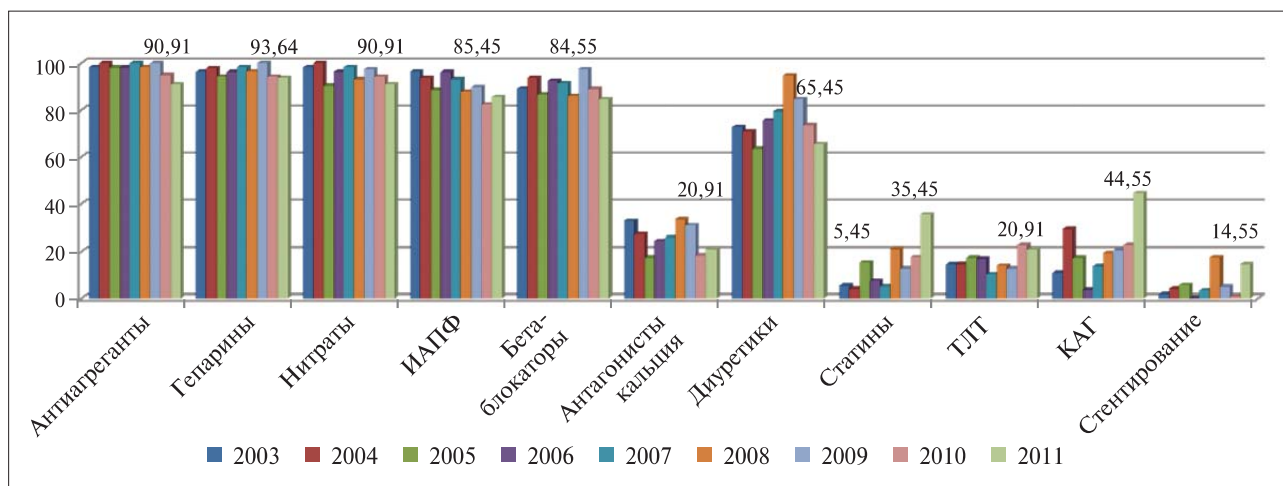


Рис. 2. Динамика ведения острого инфаркта миокарда среди пациентов женского пола



Рис. 3. Госпитальная летальность у больных инфарктом миокарда, госпитализированных в период с 2003 по 2011 гг.

В ходе изучения анамнеза больных нами отмечено, что женщины имели более широкий спектр сопутствующей патологии: сахарный диабет, гипертоническую болезнь, ожирение, дислипидемию. Эта информация соответствует данным других авторов [8, 9]. Процент распространенности гипертонической болезни и сахарного диабета по нашим данным сопоставим с данными российских регистров РЕКОРД (91 и 14,4 % соответственно) и РЕКОРД-2 (92,2 и 20,6 % соответственно), данными Европейских регистров острого коронарного синдрома ACS I и ACS II, где количество пациентов с сопутствующим сахарным диабетом составило 21,1 и 21,4 % для острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST и для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST — 23,5 % — ACS I и 26,7 % — ACS II и Первого Московского регистра острого коронарного синдрома (89,3 и 20,4 % соответственно) [7, 10, 11]. В то же время наши данные по распространенности гипертонической болезни среди пациентов с острым инфарктом миокарда отличаются от данных европейского регистра ACS I (51,6 % для острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST и 63,5 % для ОКС без подъема сегмента ST) [7].

При анализе данных лабораторно-инструментальных исследований выявлено, что показатели среднего артериального давления, глюкозы и холестерина крови были выше, а значения гемоглоби-

на, СКФ ниже у пациентов женского пола, что объясняется более частым наличием у них среди сопутствующих заболеваний сахарного диабета, гипертонической болезни, нарушения жирового обмена.

Более тяжелое течение острого периода инфаркта миокарда и частота летальных исходов среди женщин объясняется возрастом пациенток на момент инфаркта миокарда и наличием сопутствующих заболеваний.

Анализ госпитального приема препаратов показал, что прием антиагрегантов сопоставим с данными федерального регистра острого коронарного синдрома — 95 %, бета-адреноблокаторов — 87 %, ингибиторов АПФ — 79 %. В то же время прием статинов (45,41 % среди мужчин и 36,97 % среди женщин) меньше, чем по данным федерального регистра острого коронарного синдрома (65 %) [12]. При этом статины реже назначались пациентам женского пола, предположительно, из-за опасения полипрагмации у пациенток пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями. Полученные данные совпадают с результатами других зарубежных исследований [13]. При оценке динамики частоты назначения лекарственных препаратов выявлено некоторое снижение числа пациентов женского пола, получающих ингибиторы АПФ, что частично можно связать с возросшим применением антагонистов кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Необходимо отметить в динамике увеличение частоты назначения статинов в 5 раз среди мужчин и в 7 раз среди женщин.

Женщинам реже выполнялась коронарография, стентирование, реже применялась тромболитическая терапия, чем пациентам мужского пола. Хотя в динамике за период с 2003 по 2011 гг. отмечается увеличение частоты проведения системного тромболизиса и эндоваскулярных вмешательств среди пациентов обоих полов. Гендерные различия в частоте проведения тромболитической терапии, возможно, связаны с более пожилым возрастом женщин, с более частым наличием у них анемии и высокого риска геморрагических осложнений. Кроме того, меньшее число эндоваскулярных вмешательств некоторые авторы связывают с особенностями строения коронарных сосудов у женщин: артерии малого диаметра, многосудистый характер поражения, незначимое поражение коронарного русла [14]. Данные о том, что

женщинам реже проводится реперфузионная терапия, совпадают с результатами других исследований [5].

Более тяжелое течение острого периода инфаркта миокарда и частота летальных исходов среди женщин объясняются возрастом пациенток на момент инфаркта миокарда и наличием сопутствующих заболеваний. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [8, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства женщин инфаркт миокарда развился в пожилом возрасте. К этому времени женщины чаще имели среди сопутствующих заболеваний сахарный диабет, дислипидемию, нарушение жирового обмена, гипертоническую болезнь. При поступлении у женщин отмечались более высокие показатели сахара и холестерина крови, сниженные скорость клубочковой фильтрации и уровень гемоглобина крови. Учитывая более широкий спектр сопутствующей патологии и более тяжелый соматический статус, у женщин закономерно чаще встречалось осложненное течение инфаркта миокарда с более высоким уровнем госпитальной летальности.

Лечение больных инфарктом миокарда в основном соответствовало национальным клиническим рекомендациям по лечению острого коронарного синдрома. В лечении пациентов женского пола чаще использовались и ингибиторы АПФ и диуретики, в то же время реже назначались статины, реже проводились тромболитическая терапия, коронарография и стентирование. В динамике отмечается увеличение частоты назначения статинов, проведения тромболитической терапии, коронарографии и стентирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Землянова ЕВ, Семенова ВГ. Анализ динамики смертности населения в России и странах Европы. М.: 2007.
2. Бунова СС, Усачева ЕВ, Замахина ОВ. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002–2012 гг.). Социальные аспекты здоровья населения 2014; (6). Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/full/624/27/lang.ru>.
3. Cardiovascular Disease: Women's № 1 Health Threat. Available from: <https://goo.gl/cwHuqB>.
4. Цыганкова ОВ, Платонов ДЮ, Бондарева ЗГ, Старичков АА, Латынцева ЛД. Ишемическая болезнь у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения. Проблемы женского здоровья 2013; (4): 50–6.
5. Болдueva СА, Тростянецкая НА, Леонова ИА. Гендерные особенности течения острого инфаркта миокарда: результаты ретроспективного исследования. Проблемы женского здоровья 2012; (2): 11–6.
6. Атрощенко ЕС, Атрощенко ИЕ. Коронарная болезнь сердца у женщин: клинико-эпидемиологические особенности. Проблемы женского здоровья 2012; (3): 62–9.
7. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J. 2006; 27(19): 2285–93.
8. Курочкина ОН, Спасский АА, Хохлов АЛ. Течение инфаркта миокарда с позиции гендерных различий: результаты ретроспективного исследования. Проблемы женского здоровья 2012; (3): 18–23.
9. Семакина АВ, Сайгитов РТ, Глезер МГ. Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики инфаркта миокарда и ранний постгоспитальный прогноз заболевания у мужчин и женщин. Проблемы женского здоровья 2010; (2): 12–21.
10. Поворотов ВМ, Шевченко ИИ, Исламов РР. Динамика ведения пациентов с острым коронарным синдромом в неинвазивном первичном сосудистом центре (по данным регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7(5): 596–600.
11. Эрлих АД, Мацкеплишвили СТ, Грацианский НА, Бузиашвили ЮИ. Первый Московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. Кардиология 2013; 53(12): 4–13.
12. Ощепкова ЕВ, Бойцов СА, Довгалецкий ПЯ. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. Кардиологический вестник 2010; 1: 82–6.
13. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. Eur Heart J. 2010; 31(14): 1677–81.
14. Куимов АД. Инфаркт миокарда у женщин. Новосибирск: Наука; 2006.
15. Тавлуева ЕВ. Гендерные особенности формирования и прогноз инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово; 2012.
16. Ощепкова ЕВ, Бойцов СА, Довгалецкий ПЯ. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. Кардиологический вестник 2010; (1): 82–6.
17. Эрлих АД, Грацианский НА. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Кардиология 2010; 50(7): 8–14.
18. Марцевич СЮ, Гинзбург МЛ, Кутишенко НП, Загребельный АВ, Балашов ИС, Гарькина ЛГ. Динамика догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом с 2005 по 2014 гг. по данным регистра ЛИС. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014; 10(6): 631–3.
19. McCormick D, Gurwitz JH, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RG. Use of aspirin, b-Blockers, and Lipid-Lowering Medications Before Recurrent Acute Myocardial Infarction. Missed Opportunities for Prevention? Arch Intern Med. 1999; 159: 561–7.
20. Марцевич СЮ, Гинзбург МЛ, Кутишенко НП. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая медицина 2013; (2): 32–8.
21. Yeh RW, Sidney S, Chandra M. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2010; 362: 2155–65.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сыктывкарский государственный университет им. П. Сорокина» Министерства образования и науки Российской Федерации, Медицинский институт. Российская Федерация, 167001, Сыктывкар, Октябрьский проспект, 55.

Курочкина Ольга Николаевна. Проф. кафедры биохимии и медицины катастроф, д-р мед наук.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Коми «Центральная поликлиника г. Сыктывкара».

Российская Федерация, 167000, Сыктывкар, ул. Бабушкина, 25.

Синайская Мария Александровна. Врач-кардиолог.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Курочкина Ольга Николаевна; olga_kgma@mail.ru

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF GENDER DIFFERENCES IN THE PROGRESSION AND TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE REPUBLIC OF KOMI

O. N. Kurochkina¹, M. A. Sinayskaya²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training
«Pitirim Sorokin Syktyvkar State University»
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Medical Institute, 167001, Syktyvkar, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of Komi Republic
«Central Polyclinic of Syktyvkar», 167000, Syktyvkar, Russia

Abstract: The article summarises the results of a retrospective study of established acute myocardial infarction in men and women who were hospitalized between 2003 and 2011. Medical records of 1403 patients, 43.98 % of which were women, were analyzed. The analysis showed that myocardial infarction occurred on average 10 years later in women than in men. The women were more likely to have comorbidities including diabetes, obesity, hypertension, dyslipidemia. The analysis revealed an increase in the frequency of reperfusion therapy and coronary angiography. Laboratory test results showed that female patients had higher levels of blood glucose, cholesterol, and arterial pressure and lower hemoglobin levels and glomerular filtration rates than men. The analysis showed a five-fold increase in the frequency of prescribing statins in men and a seven-fold increase in women.

Key words: myocardial infarction; treatment; follow-up; women; men.

For citation: Kurochkina ON, Sinayskaya MA. Retrospective analysis of gender differences in the progression and treatment of acute myocardial infarction in the Republic of Komi. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 41–46.

REFERENCES

1. Zemlyanova EV, Semenova VG. Analysis of the dynamics of mortality in Russia and Europe. Moscow; 2007 (in Russian).
2. Bunova SS, Usacheva EV, Zamahina OV. The dynamics of myocardial infarction incidence in the regions of the Russian Federation for the 11-year period (2002–2012). *Sotsialnye aspekty zdoroviya naseleniya* 2014; (6). Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/624/27/lang,ru> (in Russian).
3. Cardiovascular Disease: Women's № 1 Health Threat. Available from: <https://goo.gl/cwHuqB>.
4. Tsygankova OV, Platonova DYU, Bondareva ZG, Starichkov AA, Lattyntseva LD. Coronary disease in women: pathogenetic and pathological features of formation and clinical course. *Problemy zhenskogo zdoroviya* 2013; (4): 50–6 (in Russian).
5. Boldueva SA, Trostyanetskaya NA, Leonova IA. Gender features of acute myocardial infarction: The results of a retrospective study. *Problemy zhenskogo zdoroviya* 2012; (2): 11–6 (in Russian).
6. Atroschenko ES, Atroschenko IE. Coronary heart disease in women: a clinical and epidemiological features. *Problemy zhenskogo zdoroviya* 2012; (3): 62–9 (in Russian).
7. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006; 27(19): 2285–93.
8. Kurochkina ON, Spassky AA, Khokhlov AL. The course of myocardial infarction from the position of gender differences: results of a retrospective study. *Problemy zhenskogo zdoroviya* 2012; (3): 18–23 (in Russian).
9. Semakina AV, Saygitov RT, Glezer MG. Clinical and medical history, and laboratory and instrumental characteristics of myocardial infarction and early post-hospital prognosis of the disease in men and women. *Problemy zhenskogo zdoroviya* 2010; (2): 12–21 (in Russian).
10. Povorotov VM, Shevchenko AI, Islamov RR. Dynamic management of patients with acute coronary syndrome in primary non-invasive vascular center (according to the registers RECORD and RECORD-2). *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* 2011; 7(5): 596–600 (in Russian).
11. Ehrlich AD, Matskeplishvili ST, Gratsiansky NA, Buziashvili Yul. First Moscow register of acute coronary syndrome: characteristics of patients, treatment and outcomes for the hospital stay. *Kardiologiya* 2013; 53(12): 4–13 (in Russian).
12. Oshchepkova EV, Boytsov SA, Dovgalevsky PYU. Comparative analysis of the data of the Russian and foreign registers of acute coronary syndrome. *Kardiologicheskiy vestnik* 2010; (1): 82–6 (in Russian).
13. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. *Eur Heart J*. 2010; 31(14): 1677–81.
14. Kuimov AD. Myocardial infarction in women. Novosibirsk: Nauka; 2006 (in Russian).
15. Tavlyeva EV. Gender features of formation and prognosis of myocardial infarction with ST-segment elevation. Dr. Med. Sci [thesis]. Kemerovo; 2012 (in Russian).
16. Oshchepkova EV, Boytsov SA, Dovgalevsky PYU. Comparative analysis of the data of the Russian and foreign registers of acute coronary syndrome. *Kardiologicheskiy vestnik* 2010; (1): 82–6 (in Russian).
17. Ehrlich AD, Gratsiansky NA. RECORD register. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without the possibility of the invasive coronary procedures. *Kardiologiya* 2010; 50(7): 8–14 (in Russian).
18. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, Zagrebelskiy AV, Balashov IS, Garkina LG. Dynamics of pre-hospital care of patients with acute coronary syndrome from 2005 to 2014 according to LIS register. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* 2014; 10(6): 631–3 (in Russian).
19. McCormick D, Gurwitz JH, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RG. Use of aspirin, b-Blockers, and Lipid-Lowering Medications Before Recurrent Acute Myocardial Infarction. Missed Opportunities for Prevention? *Arch Intern Med*. 1999; 159: 561–7.
20. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP. Lyubertsy mortality study (LIS study): factors affecting the life of remote prognosis after myocardial infarction. *Profilakticheskaya meditsina* 2013; (2): 32–8 (in Russian).
21. Yeh RW, Sidney S, Chandra M. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2155–65.

AUTHORS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pitirim Sorokin Syktyvkar State University» of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Medical Institute, Oktyabrsky avenue 55, Syktyvkar 167001, Russian Federation.
Kurochkina ON. Professor of Department of Biochemistry and Medicine of Catastrophes. Doctor of Medical Sciences.

State budgetary healthcare institution of Komi Republic «Central polyclinic of Syktyvkar», Babushkin street 25, Syktyvkar 167000, Russian Federation.
Sinayskaya MA. Cardiologist.

Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста

Е. В. Ших¹, А. Д. Исмагилов², Ж. М. Сизова², О. А. Демидова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 08.11.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Подготовлен обзор данных литературы о нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных средств. Установлено, что частота возникновения нежелательных реакций у пациентов старше 60 лет в 2–3 раза превышает аналогичный показатель у больных моложе 30 лет. Рассмотрены особенности фармакокинетики (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) лекарственных средств у пациентов пожилого и старческого возраста. Отмечена опасность комбинаций лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT. Изучены данные литературы о клинически значимых взаимодействиях лекарственных средств, которые метаболизируются CYP3A4, с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии. Указано, что для повышения безопасности фармакотерапии не следует назначать пациентам пожилого и старческого возраста одновременно два препарата, которые удлиняют интервал QT, и не следует применять комбинации лекарственных средств, при использовании которых можно прогнозировать удлинение интервала QT в результате изменения метаболизма одного из лекарственных средств.

Ключевые слова: комбинированная фармакотерапия; взаимодействие лекарственных средств; пожилой возраст; цитохром P450; интервал QT.

Библиографическое описание: Ших ЕВ, Исмагилов АД, Сизова ЖМ, Демидова ОА. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 47–54.

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарственных средств (ЛС), что связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. Считается, что в среднем у одного пациента старше 60 лет обнаруживается 4–5 различных заболеваний, что закономерно сопровождается увеличением применения такими пациентами нескольких ЛС.

Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пожилой возраст — 60–74 года, старческий возраст — 75–90 лет. Известно, что примерно 80 % пожилых людей страдают хроническими заболеваниями. В Великобритании при исследовании репрезентативной выборки, включающей людей старше 65 лет, выяснилось, что 70 % из них принимают ЛС. В среднем на одного человека приходится примерно 2,8 назначенных ЛС. Почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небесспорным». В Италии 40 % людей старше 70 лет ежедневно принимают 4–6 ЛС, а около 12 % принимают свыше 9 препаратов. В Великобритании и в США 30 % всех назначаемых ЛС приходится на людей пожилого возраста. В США человек старше 65 лет получает в среднем 10,7 новых и возобновляемых рецептов в год [1].

Вопрос о назначении того или иного ЛС должен решаться лишь после всестороннего анализа его воздействия на организм пожилого пациента, при этом в первую очередь необходимо учитывать повышенную чувствительность пожилых и старых людей к ЛС

(особенно к сердечным гликозидам, гипотензивным средствам, транквилизаторам, антидепрессантам), а также состояние психики больного и условия, в которых он живет. Поэтому весьма актуальной задачей для врачей различных специальностей является овладение основами гериатрической фармакологии.

Каждому врачу нужны информация и четкое представление об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов (ЛП), о принципах их дозирования в гериатрии, о путях повышения устойчивости организма пожилых людей к нежелательному воздействию медикаментов.

У пожилых людей отмечается ряд физиологических особенностей, которые оказывают влияние на эффективность и безопасность лекарственной терапии. В организме пожилых людей существенно изменяются фармакокинетика и фармакодинамика ЛС. У таких пациентов замедляется абсорбция из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменяется распределение ЛС в организме, нарушается их связывание с белками крови, снижается скорость биотрансформации препаратов в печени, замедляется их выведение из организма. Возникающие при старении структурные и функциональные изменения ЖКТ приводят к нарушению или задержке лекарственной абсорбции. Доказано, что базальная и пиковая продукция желудочного сока уменьшается с возрастом. Это приводит к увеличению кислотности желудочного содержимого (рН), что в свою очередь способствует повышению растворимости липидов, изменению степени ионизации некоторых ЛС и, как следствие, снижению их аб-

сорбции. Однако повышение кислотности желудочного содержимого может приводить к ускоренному опорожнению желудка, что определяет более быстрое начало абсорбции лекарственных средств в тонком кишечнике. Скорость опорожнения желудка и подвижность его стенок определяют скорость доставки ЛП в тонкую кишку, где и происходит путем пассивной диффузии абсорбция большинства ЛС. Замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника приводят к снижению скорости всасывания ЛС, при этом пролонгируется время наступления терапевтического действия. Вместе с тем, у пожилых людей запоры, связанные с гипомоторикой кишечника, могут способствовать увеличению полноты всасывания ЛС вследствие длительного пребывания препаратов в ЖКТ. В результате может наблюдаться усиление терапевтического действия ЛС, что в сочетании с замедлением их элиминации требует коррекции доз и режима назначения. Прием атропина, платифиллина, фенотиазиновых нейролептиков, обладающих М-холиноблокирующим действием, других препаратов, вызывающих замедление моторики желудка и кишечника, приводит к усилению всасывания одновременно назначенных ЛС. Лекарственные препараты, снижающие моторику ЖКТ, такие как наркотические анальгетики и антидепрессанты, также могут оказывать влияние на абсорбцию у этой категории пациентов [2, 3].

Соотношение жидкости и разных тканей в организме является одним из основных факторов, которые могут изменять распределение лекарств у пожилых пациентов. К 80 годам отмечается уменьшение количества жидкости в организме человека и снижение мышечной массы по отношению к общему весу. Это связано с относительным увеличением количества жира у пожилых. Объем распределения водорастворимых ЛС у пожилых меньше, при этом начальная концентрация препарата в плазме повышена.

Объем распределения липофильных ЛС у пожилых возрастает из-за увеличения пропорции жира в общей массе тела. С этим связано возрастное увеличение объема распределения некоторых ЛС: бензодиазепиновых транквилизаторов, фенотиазиновых нейролептиков, барбитуратов.

Скорость и степень распределения ЛС могут нарушаться у пожилых больных как вследствие снижения клеточной массы и нарушения тканевой архитектоники, так и в результате уменьшения массы тела и его состава, а также циркуляторных расстройств: снижения сердечного выброса на 1 % в год, уменьшения скорости кровотока и перераспределения регионального кровотока, изменения тканевой проницаемости.

Важным показателем распределения и выведения ЛС является свободная плазменная концентрация; связывание ЛС с белками плазмы, эритроцитами и другими тканями во многом определяет параметры фармакокинетики у пожилых пациентов. Так, в частности, препараты-основания имеют более высокое сродство к кислым альфа₁-гликопротеинам, а препараты-кислоты характеризуются большим сродством к альбуминам. У пациентов пожилого и старческого возраста концентрация кислых альфа₁-гликопротеинов увеличивается, поэтому связывание некоторых ЛС с альбумином увеличивается. Доказано, что изменения в связывании белков с препаратами-кислотами у пожилых весьма велики. Так, средняя концентрация свободного (несвязанного) напроксена в

плазме у пожилых в 2 раза превышает таковую у молодых [2, 4].

Скорость клубочковой фильтрации у пожилых может снижаться на 35–50 %, что обусловлено возрастными изменениями в почках: атрофия преимущественно кортикального слоя; уменьшение количества активных клубочков; гистологические изменения клубочков и базальной мембраны канальцев. При старении организма развивается артериолонефросклероз почечных артерий, приводящий к ежегодному снижению функции почек в среднем на 1 % после 30-летнего возраста. В связи с этим, пожилых пациентов следует относить к больным с начальной степенью почечной недостаточности. При этом уровень креатинина, как правило, в сыворотке крови не повышается, так как его продукция снижается пропорционально уменьшению мышечной массы. Отмечено, что параллельно снижению скорости клубочковой фильтрации происходит частичное снижение канальцевой секреции и реабсорбции. Снижение почечной функции приводит к повышению концентрации ЛС, экскретирующихся в неизменном виде, и активных или токсических метаболитов, что повышает риск кумуляции ЛС, передозировки и развития нежелательных реакций. К ЛС, требующим коррекции доз у лиц пожилого возраста, относятся препараты с узким диапазоном терапевтического действия: сердечные гликозиды, аминогликозидные антибиотики, а также цефалоспорины, противодиабетические, антиаритмические, урикозурические ЛС, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для выбора дозы и режима дозирования ЛС, которые выводятся через почки, необходимо тщательно следить за уровнем креатинина [2, 4].

Способность печени метаболизировать ЛС не снижается у пациентов пожилого и старческого возраста, однако к 90-летнему возрасту отмечается снижение печеночного кровотока в среднем на 40 %. Уменьшение печеночного кровотока, снижение белковосинтетической и дезинтоксикационной функций печени определяют меньшую активность ферментов метаболизма ЛС у пожилых. Отмечено уменьшение метаболического клиренса некоторых ЛС на 20–40% (варфарин, верапамил, амиодарон, амитриптилин, фентанил, нифедипин и др.), тогда как для других ЛС (диазепам, диклофенак), не зависящих от активности ферментов СYP P450, данный показатель остается неизменным. С другой стороны, у лиц пожилого и старческого возраста снижается способность печени восстанавливаться после повреждений, вызванных, в частности, алкоголем или вирусным гепатитом, что должно определять тактику осторожности дозирования ЛС, которые метаболизируются печенью [5].

Возрастные изменения печени могут приводить к увеличению биодоступности ЛС и повышению их концентрации в плазме крови. С другой стороны, вследствие снижения печеночного клиренса изменяется период полувыведения ($T_{1/2}$) для препаратов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом.

Влияние старения на содержание в печени микросомальных монооксигеназ проводили на ткани из 54 образцов печени от добровольцев в возрасте от 9 до 89 лет. Результаты исследования по оценке содержания микросомального белка и цитохрома P450 и активности НАДФ-Н-цитохром-С-редуктазы не выявили возрастных изменений в содержании ферментов или их активности. Анализ содержания цито-

хрома Р450 и клиренса феназона у 226 добровольцев показал значительное повышение содержания цитохрома Р450 и клиренса феназона у людей старше 70 лет по сравнению с молодыми. Полученные данные могут свидетельствовать о возрастных изменениях метаболизма ЛС, поскольку всем добровольцам была выполнена биопсия печени и были выявлены незначительные гистологические изменения [6].

Люди пожилого возраста болеют чаще, имеют, как правило, не одно хроническое заболевание и часто нуждаются в медицинском обеспечении. В таком случае, когда каждая из имеющихся патологий нуждается в постоянной лекарственной терапии, в несколько раз повышается риск развития нежелательных реакций (НР) на принимаемые ЛС. Согласно медицинской статистике, риск возникновения побочных эффектов у пожилых пациентов старше 60 лет в 2 раза выше, чем у молодых. А у больных 70–79-летнего возраста НР на ЛС развиваются в 7 раз чаще, чем у 25-летних. Наибольшее число летальных исходов, связанных с нерациональной фармакотерапией, приходится на возрастную группу 80–90 лет. Пациенты пожилого возраста более восприимчивы к возникновению серьезных нежелательных явлений (СНЯ), которые в том числе могут быть и результатом взаимодействия лекарственных средств (ВЛС) [7].

ВЛС может быть связано с взаимным влиянием на процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения из организма ЛС. В настоящее время ВЛС являются серьезной проблемой здравоохранения, так как они обуславливают возникновение СНЯ и служат причиной госпитализации пациентов. Вместе с тем, в большинстве случаев ВЛС можно спрогнозировать, и, соответственно, их развития можно избежать. Согласно результатам исследований, частота развития прогнозируемых ВЛС варьирует в пределах от 4 до 46 % [8, 9].

Также следует признать, что разработка и испытание схем фармакотерапии, как правило, идет без учета особенностей воздействия ЛС на пациентов пожилого и старческого возраста. Все это имеет очевидное объяснение: в клинических исследованиях чаще всего устанавливаются возрастные рамки на участие пациентов. Отсутствие должного внимания к данной возрастной категории на этапе клинических исследований приводит к тому, что переносимость медикаментозного лечения у пациентов пожилого возраста устанавливается, как правило, уже после выпуска ЛП на рынок, когда начато его широкое использование в клинической практике.

Серьезным прецедентом, который привел к изменениям в отношении назначения ЛС пожилым, стала регистрация летальных случаев среди лиц пожилого возраста, которые в начале 1980-х гг. принимали нестероидный противовоспалительный препарат беноксапрофен (Опрен/Орафлекс). Препарат был отозван с рынка. В связи с этим, регуляторными органами были разработаны рекомендации о необходимости использовать для оценки новых ЛС людей пожилого возраста, которым эти лекарства будут назначаться [10].

Эпидемиологии применения ЛС у пациентов пожилого возраста в амбулаторной практике посвящено несколько крупных исследований. По данным результатов исследований, наиболее часто у пожилых применяются сердечно-сосудистые препараты (антигипертензивные и антиангинальные ЛС, антиаритмические препараты) — 55 %; ЛС, которые действуют

на центральную нервную систему — 11 %; ненаркотические анальгетики — 9 %. Среди безрецептурных ЛС, принимаемых пациентами пожилого возраста, анальгетики составили 40 %; витамины и пищевые добавки — 33 %; ЛС, действующие на ЖКТ, включая слабительные — 22 % [3].

Было проведено несколько клинических исследований по оценке правильности назначения ЛС пациентам. Отмечено, что несмотря на снижение с возрастом массы тела, дозы ЛС не снижались адекватно этому, несмотря на то, что риск передозировки увеличивается из-за обусловленного возрастными изменениями нарушения экскреции многих ЛС. Эти же факторы могут повлиять на возникновение побочных медикаментозных реакций.

Гораздо чаще у пациентов пожилого возраста имеет место полипрагмазия. Люди пожилого возраста в среднем получают по 1,5–7,1 медикамента, большая часть ЛС (примерно 3 препарата на одного больного, или 40 % всех назначений) выписываются «по жизненным показаниям», обычно в эту группу препаратов входят седативные средства, гипнотики, анальгетики и слабительные. В Великобритании и скандинавских странах большинство лиц пожилого возраста получают до пяти ЛС [7].

Назначая комбинацию из нескольких препаратов, врач не в полной мере принимает во внимание все аспекты их фармакологического (фармацевтического, фармакодинамического, фармакокинетического) взаимодействия.

Случаи полипрагмазии постоянно растут и по причине коммерческой доступности практически любых ЛС, в изобилии присутствующих на фармацевтическом рынке. Особенно этому способствуют увеличение доступности безрецептурных препаратов и самолечение. По данным ВОЗ, более половины лиц пожилого возраста принимают ЛС, не обращаясь к врачу, и соответственно не знают об их нежелательных эффектах и взаимодействии [10].

Поскольку пожилым пациентам приходится назначать одновременно несколько препаратов, то врачу надо постоянно думать о взаимодействии ЛС и их возможной несовместимости. Так, например, антациды, препараты железа, активированный уголь нарушают всасывание многих препаратов (доксицилин, метациклин, леводопа, метилдофа, ципрофлоксацин, тироксин, каптоприл, фолиевая кислота и др.), что снижает их терапевтический эффект, а ЛС, активно связывающиеся с белками, изменяют распределение ряда ЛС, вытесняя их из связи с белками. Так, фенилбутазон (бутадиион) может вытеснять из связи с белками кумариновые антикоагулянты и гипогликемические препараты, следствием чего являются геморрагические осложнения и гипогликемия. ЛС, влияющие на pH мочи, могут существенно влиять на выделение других ЛС. Например, средства, ошелачивающие мочу, способствуют ускоренному выведению барбитуратов и салицилатов; средства, подкисляющие мочу, способствуют увеличению клиренса кофеина, морфина, новокаина, что приводит к уменьшению эффекта этих препаратов.

В последнее время пристальное внимание в клинической кардиологии отводится проблеме удлинения интервала QT как фактору риска появления угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) — синдром, который проявляется увеличением интер-

вала QT, превышающим норму и сопровождающимся синкопальными состояниями и/или остановкой сердца и внезапной сердечной смертью [11, 12]. В клинической практике комбинируют ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT. Опасность такой комбинации может быть усилена при наличии потенциальной возможности взаимодействия ЛС на уровне метаболизма.

Интервал QT меняется в зависимости от частоты сокращений сердца. Чтобы нивелировать для анализа влияния ЧСС на QT, правильнее пользоваться скорректированным интервалом QT—QTc, который рассчитывается по формуле Базетта.

Влияние ЛС — самая частая причина развития синдрома удлиненного интервала QT. Список таких ЛС постоянно обновляется [11]. Классифицируют 4 категории с риском развития СУИ QT [11, 12]:

- 1) препараты с доказанным риском развития пируэтной тахикардии;
- 2) препараты с вероятным риском развития пируэтной тахикардии;
- 3) препараты с условным риском развития пируэтной тахикардии;
- 4) препараты, применения которых следует избегать при врожденном удлиненном интервале QT.

К ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии относятся: амиодарон, ципрофлоксацин,

галоперидол, левофлоксацин, соталол, домперидон, пропафол. В клинической практике достаточно широко применяются ЛС с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии и их комбинации (табл. 1).

Совместное применение ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT, а также комбинации этих лекарственных препаратов с ЛС, которые могут влиять на активность изоферментов цитохрома P450, их метаболизирующих, требуют от врача особого внимания при назначении, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [13–15].

ЛС, способные увеличивать длительность интервала QT, назначаются в 2,9 % случаев, при этом одновременное назначение нескольких таких ЛС отмечалось у 18,6 % больных. По данным обсервационного проспективного исследования у пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, удлинение интервала QT наблюдалось в 24 % случаев, в 6 % случаев развивалась пируэтная тахикардия (TdP). Предикторами увеличения длительности QT были женский пол, назначение удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов, гипокалиемия, гипокальциемия, гипергликемия, высокий уровень креатинина, гипотиреоз и инсульт в анамнезе, а также возраст старше 65 лет [16].

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ВЕРОЯТНЫМ И УСЛОВНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПИРУЭТНОЙ ТАХИКАРДИИ С УЧЕТОМ МЕТАБОЛИЗИРУЮЩЕГО ИХ ИЗОФЕРМЕНТА P450

МНН	Субстрат изофермента	Ингибитор изофермента	Индуктор изофермента	Клинико-фармакологическая группа
Лекарственные средства с вероятным риском развития пируэтной тахикардии				
Бедаквилин	CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антибактериальное средство
Бортезомиб	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2	CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19	Не индуцирует	Ингибитор протеасом
Окситотин	—	—	—	Средство, стимулирующее родовую деятельность
Тизанидин	CYP1A2	Не ингибирует	Не индуцирует	Мышечный релаксант
Рилпивирин	CYP3A	Не ингибирует	Не индуцирует	Противовирусное средство
Палиперидон	CYP2D6, CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Атипичное антипсихотическое средство
Исрадин	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	Гипотензивное средство
Ранолазин	CYP3A4	CYP3A4, CYP2D6	Не индуцирует	Антиангинальное средство
Лекарственные средства с условным риском развития пируэтной тахикардии				
Гидроксизин	CYP3A4	CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	Не индуцирует	Антигистаминное средство
Дифенгидрамин	CYP2D6, CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антигистаминное средство
Ивабрадин	CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антиангинальное средство
Амитриптилин	CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6	CYP2D6	Не индуцирует	Трициклический антидепрессант
Флуоксетин	CYP2D6	CYP2D6, CYP3A4	Не индуцирует	Антидепрессант. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина
Фуросемид	—	—	—	Диуретик
Индапамид	CYP3A	Не ингибирует	Не индуцирует	Диуретик
Торасемид	CYP2C8, CYP2C9	Не ингибирует	Не индуцирует	Диуретик
Метоклопрамид	CYP2D6, CYP1A2	CYP2D6	Не индуцирует	Противорвотное средство
Метронидазол	—	CYP2C9, CYP 3A4	CYP3A4	Антибактериальное средство

Потенциально опасные комбинации ЛС являются серьезной клинической проблемой. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики ЛС с участием цитохромов P450. CYP3A4 является одним из значимых изоферментов большой группы цитохрома P450. Фермент CYP3A4 катализирует реакцию сульфоксидирования, приводящую к образованию сульфогруппы, и биотрансформирует около 60 % окисляемых препаратов. К ингибиторам этого изофермента относятся антидепрессанты, при их приеме метаболизм субстратов CYP3A4 замедляется, так что ЛС-субстрат способно накапливаться в организме и вызывать НР. Нами был проведен обзор данных о клинически значимых взаимодействиях ЛС, с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии, которые метаболизируются CYP3A4 (табл. 2) [11, 13]. Риск от назначения таких комбинаций существенно превышает пользу [17].

К фармакотерапевтическим группам, представители которых наиболее часто вызывают удлинение интервала QTc, относятся антипсихотические препараты. Смертность из-за сердечно-сосудистой недостаточности среди лиц, страдающих шизофренией, достоверно превышает таковую среди населения в целом. Возможно, что наиболее труднообъяснимые внезапные смерти у этих больных могут быть следствием желудочковых нарушений сердечного ритма,

развивающихся на фоне применения антипсихотических препаратов и их комбинаций [17, 18].

Большинство антипсихотических средств проявляют электрофизиологические эффекты, характерные для антиаритмических препаратов класса Ia, в связи с чем могут удлинять интервал QTc и индуцировать развитие пируэтной тахикардии. Перед их назначением необходимо проведение ЭКГ и определение уровня калия в сыворотке крови. Параметры этих исследований необходимо контролировать в процессе лечения. В случае выявления удлинения интервала QTc следует снизить дозу препарата.

Особенно высоким потенциалом аритмогенного действия обладают тиоридазин, мезоридазон, пимозид, сультоприд, дроперидол и в меньшей степени — галоперидол и хлорпромазин. Пируэтная тахикардия описана также при применении трифлуоперазина, перикетина, прохлорперазина и флуфеназина.

В июле 2000 г. по запросу FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США) фармацевтическая компания Novartis внесла серьезные изменения в маркировку тиоридазина, в которых указывается на риск развития пируэтной тахикардии и внезапной смерти [19]. В связи с угрожающими жизни осложнениями препарат разрешено использовать для лечения шизофрении только в случае непереносимости или неэффективности дру-

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ВЕРОЯТНЫМ И УСЛОВНЫМ РИСКОВ РАЗВИТИЯ ПИРУЭТНОЙ ТАХИКАРДИИ, КОТОРЫЕ МЕТАБОЛИЗИРУЮТСЯ CYP3A4

Исрадицин	Ранолазин	Гидроксизин	Ивабрадин	
Доласетрон	Амиодарон	Амиодарон	Бепридил	Эсциталопрам
Итраконазол	Дизопирамид	Анагелид	Ранолазин	Флуоксетин
	Дофетилид	Хинидин	Дизопирамид	Сертралин
	Дронедарон	Дизопирамид	Дофетилид	Амитриптилин
	Ибутилид	Дофетилид	Дронедарон	Кломипрамин
	Хинидин	Доласетрон	Флекаинид	Дезипрамин
	Соталол	Дронедарон	Ибутилид	Доксепин
	Ивабрадин	Гатифлоксацин	Прокаинамид	Имипрамин
	Бепридил	Ибутилид	Хинидин	Нортриптилин
	Кларитромицин	Ивабрадин	Соталол	Тримипрамин
	Эритромицин	Моксифлоксацин	Азитромицин	Доласетрон
	Моксифлоксацин	Соталол	Бедаквиллин	Гранисетрон
	Телитромицин	Спарфлоксацин	Ципрофлоксацин	Ондансетрон
	Циталопрам		Кларитромицин	Флуконазол
	Доласетрон		Эритромицин	Итраконазол
	Флуконазол		Гатифлоксацин	Кетоконазол
	Итраконазол		Гемифлоксацин	Пентамидин
	Кетоконазол		Левифлоксацин	Позаконазол
	Позаконазол		Моксифлоксацин	Вориконазол
	Вориконазол		Норфлоксацин	Астемизол
	Дифенгидрамин		Спарфлоксацин	Гидроксизин
	Эфедрин		Телеванцин	Терфенадин
	Псевдоэфедрин		Телитромицин	Пробукол
	Анагелид		Тразодон	Эфедрин
			Венлафаксин	Псевдоэфедрин
			Циталопрам	

гих ЛС. Противопоказано назначение тиоридазина больным с нарушениями ритма сердца в анамнезе, пациентам, у которых исходная продолжительность интервала QTc превышает 450 мс. При удлинении QTc в процессе лечения свыше 500 мс препарат должен быть отменен. При передозировке необходимо наладить постоянный мониторинг ЭКГ и избегать назначения ЛС, оказывающих дополнительный пролонгирующий эффект на QTc (диэопирамид, прокаинамид, хинидин). По-видимому, те же предосторожности надо соблюдать и при использовании мезоридазона, являющегося активным метаболитом тиоридазина [15].

К ЛС с выраженной кардиотоксичностью относятся трициклические антидепрессанты. Удлинение QTc описано при применении амитриптилина, доксепина, дезипрамина, имипрамина и кломипрамина. При лечении тремя последними препаратами наблюдались случаи внезапной смерти [15].

Удлинение интервала QTc является достаточно широко распространенной НР, связанной с применением ЛС из различных фармакотерапевтических групп. Своевременная оценка продолжительности скорректированного интервала QT, а также активное выявление индивидуального и семейного анамнеза синкопальных состояний и изначально удлиненного интервала QT позволяют с высокой вероятностью избежать тяжелых и прогностически неблагоприятных клинических состояний.

С целью повышения безопасности фармакотерапии не следует назначать пожилым пациентам одновременно два препарата, которые удлиняют интервал QT, а также применять комбинации ЛС, в которых можно прогнозировать удлинение интервала QT в результате изменения метаболизма одного из ЛС. Необходимо назначать ЛС со схожим фармакодинамическим эффектом, но не оказывающим влияния на длительность интервала QT.

Таким образом, при назначении не только антиаритмических, но и других ЛС, необходимо помнить о возможности увеличения риска смерти пациентов с учетом возрастания вероятности развития пируэтной тахикардии и следить за длительностью интервала QT [2].

При назначении комбинированной фармакотерапии, включающей ЛС, которые оказывают влияние на интервал QT, необходимо прогнозировать возможное ВЛС на уровне метаболизма ЛС [19, 20].

Больные, которые получают комбинации ЛС, влияющие на длительность интервала QT, должны быть предупреждены о необходимости оперативно сообщать лечащему врачу о любых симптомах, которые могут быть проявлениями пируэтной тахикардии: обмороках, приступообразном сердцебиении (особенно впервые развившемся) и предобморочном состоянии, предобморочном состоянии без сердцебиения, а также интеркуррентных условиях или методах лечения, которые могут привести к гипокалиемии (например, гастроэнтерите или приеме мочегонных ЛС). Для выявления бессимптомного удлинения интервала QT > 500 мс необходимо регулярно проводить электрокардиографическое обследование [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной целью современной фармакотерапии у пожилых пациентов является повышение эффективности и безопасности ЛС. Достижение этой цели возможно не только путем создания новых лекарствен-

ных веществ, но и путем более рационального применения уже существующих ЛС.

Частота побочных явлений, связанных с применением ЛС, у больных старше 60 лет в 2–3 раза выше, чем у больных моложе 30 лет.

Это связано не только с особенностями всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС у пожилых пациентов, но и с увеличением числа заболеваний, количества используемых лекарственных препаратов и взаимодействий между ними [21].

Возможность прогнозирования удлинения интервала QT в результате взаимодействия ЛС на уровне метаболизма при назначении комбинированной терапии с использованием ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT и замена в таких комбинациях ЛС на другие, имеющие аналогичный фармакодинамический эффект, позволит повысить безопасность комбинированной фармакотерапии. Назначение комбинаций лекарственных средств с учетом прогнозируемых взаимодействий лекарственных средств — перспективный путь повышения безопасности фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther.* 2005; 30(1): 13–20.
2. Белоусов ЮБ, Леонова МВ. Особенности применения лекарств в гериатрической практике. *Фарматека* 2008; (8): 13–9.
3. Ярыгин ВН, Мелентьев АС, ред. Руководство по геронтологии и гериатрии. Т. 3. Клиническая гериатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
4. Mizusawa Y, Wilde AA. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4): 309–11.
5. Анатомия и физиология ЖКТ. Справочник. Цитохром P450 (изоферменты CYP2C19 и CYP3A4). Available from: <http://www.gastroscan.ru>.
6. Стародубцев АК, Максимов МЛ. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у пожилых людей. В кн.: Кузнец ВГ, ред. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
7. Манешина ОА, Белоусов ЮБ. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов. *Качественная клиническая практика* 2008; (3): 90–3.
8. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(9): 1331–6.
9. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001; 38(6): 666–71.
10. Кузденбаева РС, Алдабергенова КУ. Что такое полипрагмазия и как ее избежать? Available from: <https://goo.gl/Os9lWp>.
11. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). Available from: <https://www.crediblemeds.org>.
12. Лиманкина ИН. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии* 2008; 52: 66–71.
13. Синдром удлиненного интервала Q-T. Симптомы и признаки. Available from: <http://www.medmoon.ru/bolezni/bol43l.html>.
14. Арсентьева РХ. Синдром удлиненного интервала QT. *Вестник современной клинической медицины* 2012; 5(3): 72–3.
15. Ушколова ЕА. Лекарственные средства и интервал QT. *Фарматека* 2001; (7): 45–53.
16. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Critical Care Medicine* 2012; 2(40): 394–9.

17. Фомин Е, Байчоров И, Ших Е, Сизова Ж. Фармакотерапия больных с коморбидностью: возможности взаимодействия лекарственных препаратов на уровне метаболизма. Врач 2014; (1): 13–7.
18. Фурман НВ, Шматова СС. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(3): 311–5.
19. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; 15(3): 179–84.
20. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 48(2): 133–43.
21. Johnell K, Klarin I. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. Drug Safety 2007; 30(10): 911–8.

ОБ АВТОРАХ

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

Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Сизова Жанна Михайловна. Заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, д-р мед. наук, проф.

Исмаилов Артур Дамирович. Аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Демидова Ольга Александровна; olga.demidova25@mail.ru

SAFETY OF COMBINATION PHARMACOTHERAPY IN ELDERLY PATIENTS

E. V. Shikh¹, A. D. Ismagilov², Zh. M. Sizova², O. A. Demidova¹

¹ Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»

of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: The article reviews literature data on adverse reactions to drugs. The frequency of suspected adverse reactions in indoor patients over 60 years old is 2–3 times higher than that in patients younger than 30 years. This is due to peculiarities of drugs pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism and excretion) in elderly patients. It might be dangerous to combine medicines that cause the QT interval prolongation. A literature review was performed in order to analyse clinically relevant interactions of drugs that are metabolized by CYP3A4 and are associated with a potential or conditional risk of torsade de pointes. It was shown that in order to increase the safety of pharmacotherapy in elderly patients, it is not recommended to prescribe two drugs at a time that cause the QT interval prolongation, nor is it recommended to prescribe combinations of drugs that could potentially lead to the QT interval prolongation due to a change in metabolism of one of the drugs.

Key words: combination pharmacotherapy; drug interaction; elderly patient; P450 cytochrome; QT interval.

For citation: Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM, Demidova OA. Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 47–54.

REFERENCES

1. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. J Clin Pharm Ther. 2005; 30(1): 13–20.
2. Belousov YuB, Leonova MV. Features of the application of drug in geriatric practice. Farmateka 2008; (8): 13–9 (in Russian).
3. Yarygin VN, Melentiev AS, eds. Guidelines for Gerontology and Geriatrics. V. 3. Clinical Geriatrics. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
4. Mizusawa Y, Wilde AA. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. Mayo Clin Proc. 2013; 88(4): 309–11.
5. Anatomy and physiology of the digestive tract. Directory. Cytochrome P450 (isozymes CYP2C19 and CYP3A4). Available from: <http://www.gastroscan.ru> (in Russian).
6. Starodubtsev AK, Maksimov ML. Pharmacokinetics of drugs in elderly patients. In: Kukes VG, ed. Clinical Pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects. Guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
7. Maneshina OA, Belousov YuB. Polypharmacy and drug interactions in elderly patients. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2008; (3): 90–3 (in Russian).
8. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. Ann Pharmacother. 2002; 36(9): 1331–6.
9. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afילו M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Ann Emer Med. 2001; 38(6): 666–71.
10. Kuzdenbaeva RS, Aldabergenova KU. What is polypharmacy and how to avoid it? Available from: <https://goo.gl/Os9lWp> (in Russian).
11. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). Available from: <https://www.crediblemeds.org>.
12. Limankina IN. Long QT Syndrome and safety problems of psychopharmacotherapy. Vestnik aritmologii 2008; 52: 66–71 (in Russian).

13. Long QT Syndrome. Symptoms and signs. Available from: <http://www.medmoon.ru/bolezni/bol43l.html> (in Russian).
14. Arsentieva RH. Long QT Syndrome. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2012; 5(3): 72–3 (in Russian).
15. Ushkalova EA. Medicines and QT interval. *Farmateka* 2001; (7): 45–53 (in Russian).
16. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Critical Care Medicine* 2012; 2(40): 394–9.
17. Fomin E, Baychorov I, Shikh E, Sizova Zh. Pharmacotherapy for patients with comorbidity: possible drug interactions at the level of metabolism. *Vrach* 2014; (1): 13–7 (in Russian).
18. Furman NV, Shmatova SS. Clinical significance of drug-induced intervals QT and QTc prolongation. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* 2013; 9(3): 311–5 (in Russian).
19. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15(3): 179–84.
20. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003; 48(2): 133–43.
21. Johnell K, Klarin I. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety* 2007; 30(10): 911–8.

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.

Shikh EV. Leading research associate of Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Demidova OA. Research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Sizova ZhM. Head of the Department of Medical and Social Expertise, emergency and outpatient therapy. Doctor of Medical Sciences, professor.

Ismagilov AD. Postgraduate of the Department of Medical and Social Expertise, emergency and outpatient therapy.

Совершенствование нормативной базы по проведению доклинических исследований контрастно-диагностических препаратов

В. Н. Кулаков¹, А. А. Липенгольц^{1,2}, Е. Ю. Григорьева², Н. Л. Шимановский³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический
центр им. А. И. Бурназяна», 123182, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»,
115478, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 117997, Москва, Россия

Статья поступила 11.04.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Проведен анализ современных высокотехнологичных методов диагностики патологических состояний с помощью контрастно-диагностических средств в сочетании с методами магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и др. Показано, что отсутствие отечественных диагностических средств является главным ограничением широкого клинического применения высоких медицинских технологий в диагностических исследованиях. Обоснована необходимость разработки методических рекомендаций, стандартизирующих объем и характер доклинических исследований всех типов контрастно-диагностических препаратов. Сформулированы основные положения, которые должны быть включены в методические рекомендации, в том числе: определение понятия «диагностический препарат»; классификация диагностических средств по их строению и/или механизму фармакологического действия; объем обязательных и дополнительных исследований для вновь создаваемых лекарственных средств и для препаратов, используемых в медицинских исследованиях по иному показанию; конкретизация целей экспериментального фармакокинетического изучения лекарственных средств с указанием методик для получения первичных результатов, а также перечень применяемых методов компьютерной обработки первичных данных; изучение безопасности контрастно-диагностических средств, в частности радиофармацевтических препаратов и препаратов для позитронно-эмиссионной компьютерной томографии; единая форма протокола с результатами исследований.

Ключевые слова: нормативные документы; контрастно-диагностические препараты; методы магнитно-резонансной томографии; радиофармацевтические препараты; доклиническое исследование диагностических средств.

Библиографическое описание: Кулаков ВН, Липенгольц АА, Григорьева ЕЮ, Шимановский НЛ. Совершенствование нормативной базы по проведению доклинических исследований контрастно-диагностических препаратов. Ведомости Научно-го центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 55–58.

Терапевтическая эффективность лечебных мероприятий во многом обусловлена надежностью и информативностью диагностических процедур. Ранняя диагностика таких социально-значимых патологий, как патологии сердечно-сосудистой системы и злокачественные новообразования, невозможна без применения диагностических средств в сочетании с лучевыми технологиями [1–3]. Современная диагностика основана на клиническом применении инструментальных методов, которые базируются на хорошо изученных методах ядерного магнитного резонанса [1, 4], радиационных процессах, возникающих при взаимодействии ионизирующего излучения с веществом [5, 6], и, наконец, на взаимодействии ультразвука с биологическим объектом [4]. Сегодня диагностическая медицинская установка представляет собой своеобразный гибрид, состоящий из физической или технической части, предназначенной для получения первичной информации и системы обработки и представления конечных результатов исследования [3]. Для повышения информативности клинических диагностических технологий существуют медицинские диагностические препараты, среди которых наиболее широко используются соединения Gd^{3+} [4] (магнитно-резонансная томография — МРТ), радиофармпрепараты (РФП) — химические

соединения, содержащие различные радионуклиды — гамма-излучатели [3] (в первую очередь, ^{99m}Tc , период полураспада $T_{1/2}$ — 6,015 ч, для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии — ОФЭКТ) и позитронные излучатели (^{11}C , $T_{1/2}$ — 20,4 мин, ^{13}N , $T_{1/2}$ — 9,96 мин, ^{15}O , $T_{1/2}$ — 2,03 мин, ^{18}F , $T_{1/2}$ — 109,8 мин для позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ), наконец, соединения, содержащие химические элементы, поглощающие рентгеновское излучение (например, Ва, I и другие «тяжелые» химические элементы) для компьютерной томографии (КТ) и ангиографии [4].

Информативность указанных диагностических методов определяется преимущественно природой используемого препарата, в первую очередь, его биологической активностью. Существовавший полвека назад принцип, согласно которому РФП не должны обладать собственной фармакологической активностью, остался далеко в прошлом. Любое диагностическое лекарственное средство состоит из транспортной части, которая определяет специфические биологические свойства препарата, и маркера, физические свойства которого определяют техническую основу используемой медицинской диагностической аппаратуры [7].

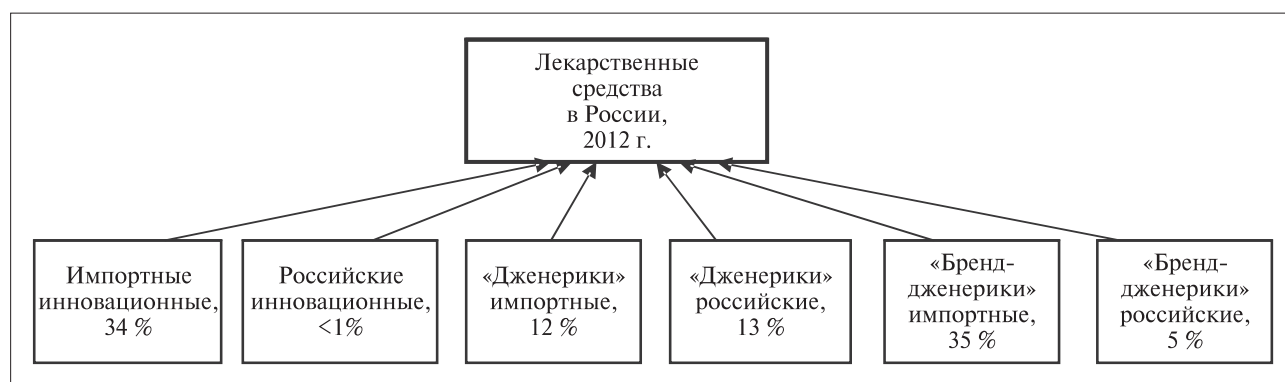


Рис. 1. Рынок лекарственных средств в России по состоянию на 2012 г. [8]

В настоящее время Российская Федерация заметно отстает от мирового уровня производства лекарственных средств для лучевой диагностики и терапии наиболее распространенных заболеваний (рис. 1).

Главная причина такого отставания заключается в следующем: отсутствие лекарственных препаратов для лучевой диагностики и отсутствие квалифицированных кадров как для поиска новых лекарственных препаратов, так и для применения современной аппаратуры в условиях клиники. Эффективность и информативность диагностических технологий во многом определяет эффективность лечения. Отставание в диагностике патологических состояний сегодня создает реальную угрозу медицинской безопасности нашей страны. В послании Федеральному собранию 3 декабря 2015 г. Президент Российской Федерации В. В. Путин указывает на необходимость выбора масштабных задач, решение которых сможет повысить качество и уровень жизни граждан нашей страны. России необходимо не только обеспечить безопасность страны, но и выходить на мировые рынки.

Рассмотрим настоящую ситуацию с диагностическими лекарственными средствами. Отставание России от мирового уровня в этом сегменте здравоохранения можно считать наиболее значительным. Сегодня фармацевтическая промышленность не выпускает субстанции контрастных препаратов для магнитно-резонансных исследований, современных рентгеноконтрастных средств (неионного строения, отличающихся минимумом побочных явлений), отсутствуют также диагностические препараты для ультразвуковых исследований. Несмотря на высокую информативность указанных методов в клинике, отсутствие на российском рынке перечисленных выше диагностических препаратов отечественных производителей снижает доступность для многих больных современных медицинских технологий, затрудняя борьбу с сердечно-сосудистыми (инфаркты миокарда, инсульты головного мозга) и онкологическими патологиями (злокачественные новообразования различной этиологии и локализации). Ситуация с РФП немногим лучше. Из более чем 200 наименований РФП в нашей стране выпускаются порядка 20, т.е. всего 10 %, а основная масса таких диагностических РФП разработана еще в советские времена, т.е. около 50 лет тому назад.

Отсутствие отечественных диагностических лекарственных средств частично компенсируется импортными препаратами, зарегистрированными в России, однако их высокая цена ограничивает их массовое применение в клиниках страны в системе

ОМС. РФП вообще не распространяются через аптечную сеть. Следует отметить, что существующие методические рекомендации по доклиническому изучению РФП для ОФЭКТ исследований явно устарели и не отвечают не только современным требованиям радиационной безопасности [9, 10], но и законодательным актам Российской Федерации [11, 12]. Более того в последних изданиях методических рекомендаций по доклиническому изучению лекарственных средств разделы по доклиническому изучению диагностических препаратов либо отсутствуют [13], либо устарели и не полны [14]. Создание нового лекарственного средства, как показывает мировая практика, требует значительных финансовых вложений и достаточно длительного времени [15]. Так, из 100 000 изучаемых соединений (6–12 лет, стоимость 0,6–1,2 млрд долларов США) проходят клинические исследования 0,1 %, поступают в продажу 0,01 %, а приносят прибыль всего 0,002 %. По оценкам специалистов, радиационная диагностика является первым и обязательным этапом успешной ранней диагностики таких заболеваний, как инфаркты, инсульты, онкологические патологии и др. Например, в США доход от реализации только РФП ожидается на уровне 20 млрд долларов к 2020 году.

Материальное, правовое и идеологическое отставание России от современного уровня доклинических исследований и их высокая затратность указывают на необходимость создания в первую очередь нормативной основы, обеспечивающей эффективное вложение средств в доклинические исследования, которые обеспечивали бы не только возможность выхода создаваемой продукции на фармацевтические рынки, но и исключали бы возможность получения высоких доз радиации персоналом, проводящим доклинические исследования.

Отсутствие отечественных диагностических средств является главным ограничением широкого клинического применения высоких медицинских технологий в диагностических исследованиях. Сложившаяся ситуация порождает своеобразный замкнутый порочный круг — отсутствие отечественных препаратов, высокая стоимость импортных диагностических средств приводят к неэффективному использованию закупаемого диагностического оборудования, в частности, к недостаточно эффективному использованию дорогостоящих компьютерных томографов. Неэффективное использование диагностической техники во многом связано с отсутствием полноценной, отвечающей требованиям сегодняшнего дня подготовки специалистов по радиобиологии, ра-

диационной фармакологии, радиохимии и лучевой диагностики.

Создание современных медицинских центров, оснащенных высокотехнологическим клиническим оборудованием, и применение только средств зарубежного производства не могут решить задачу, поставленную Президентом Российской Федерации, поскольку такое оборудование требует постоянного участия зарубежных фирм в их обслуживании и ориентировано на использование импортных препаратов, а медицинский персонал вынужден проходить специальную подготовку за рубежом.

Следует подчеркнуть, что в Российской Федерации в настоящее время нет ни одной лаборатории по доклиническому изучению диагностических лекарственных средств для высокотехнологических методик, соответствующих современным требованиям [9–11]. Отметим, что на всю страну насчитывается всего несколько единиц высокотехнологичных аппаратов, предназначенных для работы с лабораторными животными, таких как МРТ и ОФЭКТ-ПЭТ-КТ системы. Ультразвуковые системы для исследования на лабораторных животных также отсутствуют. Создание специализированных лабораторий для доклинического изучения диагностических лекарственных средств и современного оборудования делает необходимым разработку методических рекомендаций, регламентирующих порядок и объем обязательных доклинических исследований лекарственных средств такого назначения.

Считаем первоочередной задачей разработку таких методических рекомендаций для каждого типа диагностических препаратов. Основными вопросами, которые должны быть отражены в них, являются:

- определение понятия «диагностический препарат»;
- классификация диагностических средств по их строению и/или механизму фармакологического действия;
- объем и обязательных, и дополнительных исследований для вновь создаваемых лекарственных средств и для препаратов, уже нашедших использование в медицинских исследованиях по иному назначению;
- конкретизация целей экспериментального фармакокинетического изучения лекарственных средств с указанием методик, использующихся для получения первичных результатов, а также перечень применимых методов компьютерной обработки первичных данных;
- особое внимание должно быть уделено вопросам изучения безопасности лекарственных средств, в частности РФП и препараты для ПЭТ нуждаются в новом редактировании методики определения острой токсичности с учетом того, что такие препараты обладают не только химической, но и радиационной токсичностью;
- единая форма протокола с результатами исследований для каждого типа диагностических препаратов.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна». Российская Федерация, 123182, Москва, ул. Живописная, 46.

Кулаков Виктор Николаевич. Ведущий научный сотрудник лаборатории разработки новых методов лучевой терапии, д-р хим. наук.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина».

Российская Федерация, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Липенгольц Алексей Андреевич. Старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, канд. физ.-мат. наук.

Очевидно, что разработка методических рекомендаций по доклиническому изучению диагностических средств потребует экспериментальной проверки отдельных положений. Важно, чтобы проводимые с этой целью исследования осуществлялись профессиональными специалистами с использованием рекомендованной аппаратуры, а организация таких исследований осуществлялась и контролировалась из единого центра. В настоящее время в Российской Федерации такой научный центр отсутствует, что удорожает и в ряде случаев делает невозможным решение задач, поставленных Президентом России, включая в первую очередь обеспечение медицинской безопасности нашей страны. Такой научный центр может быть создан на базе медико-биологического факультета Российского национального исследовательского университета им. Н. И. Пирогова, который уже ряд десятилетий готовил медицинских биофизиков и биохимиков, знакомых с современными основами радиобиологии и молекулярной фармакологией контрастных диагностических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Календер В. Основы рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. М.: Техносфера; 2006.
2. Blackmore CC. Radiology and information technology: a health services research perspective. Acad Radiol. 2005; (12): 397–8.
3. Климанов ВА. Радионуклидная диагностика. Физические принципы и технологии. Учебное пособие. Долгопрудный: Интеллект; 2014.
4. Кармазановский ГГ, Шимановский НЛ. Контрастные средства для лучевой диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
5. Бутото НВ, Гребенюк АН, Лерега ВИ, Малаховский ВН, Ушаков ИБ, ред. Основы медицинской радиобиологии. СПб: Фолиант; 2004.
6. Ильин ЛА, ред. Радиационная медицина. Т. 1. М.: АТ; 2004.
7. Kulakov VN, Bregadze VI, Sivaev IB, Nikitin SM, Gol'tyapin YuV, Khokhlov VF. Design of Boron- and Gadolinium-Containing Agents for NCT. New York: Kluwer Academic Plenum Publishers; 2001.
8. Лин АА, Соколов БИ, Слепнев ДМ. Фармацевтический рынок: производство лекарственных средств в России. Проблемы современной экономики 2013; (1); 191–5. Available from: <https://goo.gl/k67SuW>.
9. Нормы радиационной безопасности. Санитарные правила и нормативы. НРБ-99/2009. СанПин 2.6.1.2523–09. Available from: <http://nucloweb.jinr.ru/nucloserv/inform/instructions/nrb-99-2009>.
10. ГОСТ Р 52249 – 2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств.
11. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
12. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 232-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
13. Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К; 2012.
14. Хабриев РУ, ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005.
15. DiMasi JA, Hanson RW, Grabowski HG, Lasagna L. Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry. J Health Econom. 1991; (10): 107–42.

Григорьева Елена Юрьевна. Заведующий лабораторией радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, д-р биол. наук.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

Шимановский Николай Львович. Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии Медико-биологического факультета, член-корр. РАН, д-р мед наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Кулаков Виктор Николаевич; fmbc-fmba@bk.ru

IMPROVEMENT OF REGULATORY FRAMEWORK FOR CONDUCTING PRECLINICAL STUDIES OF X-RAY CONTRAST AGENTS

V. N. Kulakov¹, A. A. Lipengolts^{1,2}, E. Yu. Grigorieva², N. L. Shimanovsky³

¹ Federal State Budgetary Institution State Scientific Centre

«A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre», 123182, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin Russian Cancer Scientific Centre»,
115478, Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia

Abstract: This paper analyses modern hi-tech methods of diagnosing health problems with the help of X-ray contrast agents used in combination with such technologies as magnetic resonance imaging, single-photon emission computer tomography, etc. The lack of Russian diagnostic drugs is the main hindrance to a wide clinical use of advanced medical diagnostic technologies. The article demonstrates the necessity of developing guidelines which would standardize the scope and nature of preclinical studies for all classes of X-ray contrast agents. The article suggests the main concepts that the guidelines should contain: the definition of the term «diagnostic drug»; the classification of diagnostic drugs by their chemical structure and/or pharmacological action; the required scope of obligatory and additional studies for new drugs and for new indications for already approved drugs; the objectives of experimental pharmacokinetic studies and acceptable methods of obtaining primary data; the list of methods to be used for electronic processing of primary data; evaluation of X-ray contrast agents safety (especially radiopharmaceuticals and PET radiopharmaceuticals), and the standard protocol of test results.

Key words: regulations; X-ray contrast agents; magnetic-resonance; radiopharmaceuticals; preclinical study of diagnostic drugs.

For citation: Kulakov VN, Lipengolts AA, Grigorieva EYu, Shimanovsky NL. Improvement of regulatory framework for conducting preclinical studies of X-ray contrast agents. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 55–58.

REFERENCES

- Kalender V. Fundamentals of X-ray computed and magnetic resonance imaging. Moscow: Tekhnosfera; 2006 (in Russian).
- Blackmore CC. Radiology and information technology: a health services research perspective. Acad Radiol. 2005; (12): 397–8.
- Klimanov VA. Radionuclide Diagnostics. The physical principles and technologies. A tutorial. Dolgoprudny: Intellect; 2014 (in Russian).
- Karmazanovskiy GG, Shimanovskiy NL. Contrast agents for radio-diagnostics. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
- Butomo NV, Grebenuk AN, Legeza VI, Malahovskiy VN, Ushakov IB, eds. Principles of Medical Radiobiology. St. Petersburg: Fo-liant; 2004 (in Russian).
- Ilyin LA, ed. Radiation Medicine. V. 1. Moscow: AT; 2004 (in Russian).
- Kulakov VN, Bregadze VI, Sivaev IB, Nikitin SM, Gol'tyapin YuV, Khokhlov VF. Design of Boron- and Gadolinium-Containing Agents for NCT. New York: Kluwer Academic Plenum Publishers; 2001.
- Lin AA, Sokolov BI, Slepnev DM. Pharmaceutical market: production of medicines in Russia. Problemy sovremennoy ekonomiki 2013; (1); 191–5 (in Russian). Available from: <https://goo.gl/k67SuW>.
- Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) SanPiN 2.6.1.2523–09. Available from: <http://nucloweb.jinr.ru/nucloserv/inform/instructions/nrb-99-2009> (in Russian).
- GOST R 52249 – 2009. Rules of production and quality control of drugs (in Russian).
- Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010 № 61-FZ «On Circulation of Medicines» (in Russian).
- Federal Law of the Russian Federation of 21.11.2011 № 232-FZ «On the basis of public health protection in the Russian Federation» (in Russian).
- Mironov AN, ed. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part I. Moscow: Grif i K; 2012 (in Russian).
- Khbabiev RU, ed. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: Meditsina; 2005 (in Russian).
- DiMasi JA, Hanson RW, Grabowski HG, Lasagna L. Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry. J Health Econom. 1991; (10): 107–42.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution State Scientific Centre «A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre», Zhivopisnaya street 46, Moscow 123182, Russian Federation.

Kulakov VN. Leading researcher of Laboratory of development of new radiation therapy techniques. Doctor of Chemical Sciences.

Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin Russian Cancer Scientific Centre», Kashirskoe highway 24, Moscow 115478, Russian Federation.

Lipengolts AA. Senior researcher of Laboratory of radionuclide and radiation technologies in experimental oncology.

Candidate of Physical and Mathematical Sciences.

Grigorieva EYu. Head of Laboratory of radionuclide and radiation technologies in experimental oncology. Doctor of Biological Sciences.

N. I. Pirogov Russian National Research University, Ostrovityanov street 1, Moscow 117997, Russian Federation.

Shimanovsky NL. Head of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Medical and Biological Faculty.

Corresponding member of RAS, Doctor of Medical Sciences, professor.

Анализ результатов социологического опроса по выявлению информационно-образовательных потребностей специалистов в области обращения лекарственных средств по проблеме взаимозаменяемости лекарственных препаратов

Н. Г. Голоенко, Р. И. Ягудина, Б. К. Романов, Р. Н. Аляутдин, Д. Г. Карапетян,
Е. Г. Зеленова, Е. Е. Аринина, А. Ю. Куликов, М. В. Проценко, Г. Т. Абдрашитова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 28.03.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Проанализированы результаты проведенного в 2015 году социологического опроса специалистов здравоохранения и фармацевтической отрасли, целью которого было выявление информационно-образовательных потребностей специалистов в области обращения лекарственных средств по проблеме взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Установлено, что респонденты недостаточно информированы по вопросу взаимозаменяемости, поскольку самостоятельное изучение нормативной базы не в полной мере позволяет изучить данную проблему. Была выявлена группа специалистов с наибольшими потребностями в обучении по проблеме взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

Ключевые слова: взаимозаменяемый лекарственный препарат; обращение лекарственных средств; повышение квалификации; дополнительное образование; компетенции медицинских и фармацевтических специалистов; информационно-образовательные потребности; образовательные программы.

Библиографическое описание: Голоенко НГ, Ягудина РИ, Романов БК, Аляутдин РН, Карапетян ДГ, Зеленова ЕГ, Аринина ЕЕ, Куликов АЮ, Проценко МВ, Абдрашитова ГТ. Анализ результатов социологического опроса по выявлению информационно-образовательных потребностей специалистов в области обращения лекарственных средств по проблеме взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 59–63.

Повышение квалификации специалистов в области обращения лекарственных средств (ЛС) с целью приобретения новой компетенции, необходимой для профессиональной деятельности и повышения профессионального уровня в рамках имеющейся квалификации, является весьма значимым этапом в процессе доведения лекарственного препарата (ЛП) до потребителя (пациента) [3–5].

Принятые изменения в Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Постановление Правительства Российской Федерации от 28 октября 2015 г. № 1154 регламентируют понятие и порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов [6, 7]. Это предполагает необходимость повышения уровня компетентности специалистов по данному направлению. Постоянно меняющаяся нормативная база, регулирующая обращение ЛС, обуславливает временную недолговечность полученных ранее знаний и сокращает сроки их профессиональной пригодности. Поэтому специалисты фармацевтической отрасли стремятся расширить свои компетенции и спектр деятельности, что диктует безусловную необходимость в обучении [1, 2, 6, 7].

В России обеспечение современного уровня профессиональных знаний специалистов, занятых в системе здравоохранения, является одной из целевых задач государства. Однако утвержденные примерные дополнительные профессиональные программы не в полной мере отражают изменения законодательства в области обращения ЛС.

Следовательно, социологический опрос по выявлению информационно-образовательных потребностей специалистов в области обращения ЛС дает возможность своевременно выявить потребность, разработать или адаптировать тематические программы, которые соответствуют требованиям законодательства, а также способствуют совершенствованию и получению новых знаний, умений и навыков.

Таким образом, актуальность исследований по определению информационно-образовательных потребностей специалистов в области обращения лекарственных средств обусловлена:

- высоким уровнем значимости проблемы повышения квалификации специалистов в области обращения лекарственных средств;
- необходимостью совершенствования имеющихся программ обучения с целью повышения уровня подготовки квалифицированных специалистов;
- недостаточностью программ обучения, отвечающих современным требованиям, состоянию законодательной и нормативно-правовой базы Российской Федерации в области взаимозаменяемости ЛП.

Объектом исследования явилось мнение специалистов в области обращения лекарственных средств.

Цель данной работы заключалась в выявлении информационных потребностей специалистов сферы обращения ЛС по вопросам взаимозаменяемости ЛП.

Для достижения указанной цели необходимо было решить следующие задачи:

- провести анкетирование специалистов;

- провести статистическую обработку полученных данных;
- установить уровень знаний по вопросам взаимозаменяемости ЛП;
- разработать новые и скорректировать имеющиеся образовательные программы для специалистов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью выявления информационных потребностей специалистов был проведен анкетный опрос (анкетирование). Для этого было разработано два вида анкет: для специалистов здравоохранения и специалистов в области обращения ЛС.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В социологическом опросе, который проходил в 2015 г., приняли участие 472 респондента, из них: 328 человек — специалисты в области обращения ЛС и 144 — сотрудники здравоохранения.

Среди участников обращения ЛС преобладали специалисты по регистрации ЛС (23,7 %), научные сотрудники (16,7 %) и специалисты отдела разработки доклинических и клинических исследований (ДИ и КИ) (8,2 %). Также в опросе участвовали заместители директоров (7,2 %) и начальники отделов контроля качества (6 %) (рис. 1).

В опросе принимали участие респонденты в возрасте от 25 до 60 лет. Наибольшее количество специалистов было в возрасте от 31 до 40 лет — 31,2 %. Почти равное количество опрошиваемых составили специалисты в возрасте от 25 до 30 лет и от 41 до 50 лет (25,8 и 25,5 % соответственно) (рис. 2).

В процессе анкетирования более 88 % респондентов ответили, что отслеживают изменения в законодательстве, и 94 % отметили, что им знакомо понятие «взаимозаменяемый ЛП». Однако лишь около 35 % опрошиваемых дали верное определение, отвечая на вопрос: «Что такое взаимозаменяемый ЛП?». Это доказывает, что самостоятельное изучение законодательных актов не всегда достаточно.

Более 90 % опрошиваемых (в основном специалисты по регистрации, научные сотрудники и специалисты отдела разработки ДИ и КИ) высказали заинтересованность во включении блока по взаимозаменяемости в образовательные программы. Из них 78 % оценили такое обучение как «важное», а 14 % — как «очень важное». При этом каждый пятый указал, что желает пройти обучение по программам повышения квалификации. По мнению специалистов, пришло время создания отечественного Перечня взаимозаменяемых ЛП (50 %), в котором нуждаются все участники фармрынка, однако наиболее остро это отражается, как они считают, на пациентах (50 %). Также социологический опрос позволил выявить мнение специалистов по вопросу: «Что может изменить отечественный Перечень взаимозаменяемых ЛП?». Среди ответов лидировали следующие: структура фармрынка (35 %), качество воспроизведенных ЛП (25 %) и требования к материалам для регистрации ЛП (20 %). При этом сам процесс взаимозаменяемости, по мнению респондентов, может привести к отсеиванию недобросовестных производителей. Так ответили около половины респондентов.

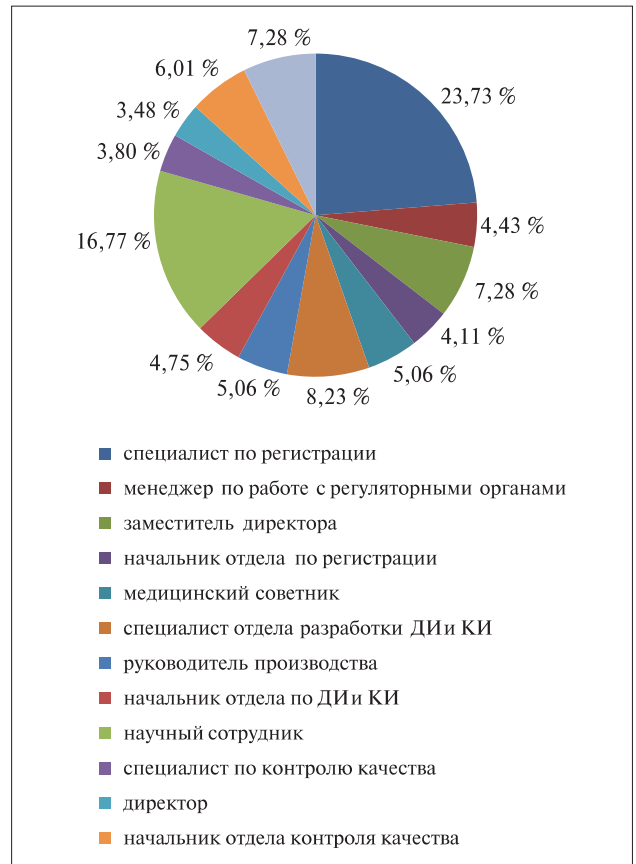


Рис. 1. Распределение специалистов по занимаемой должности и выполняемым функциям

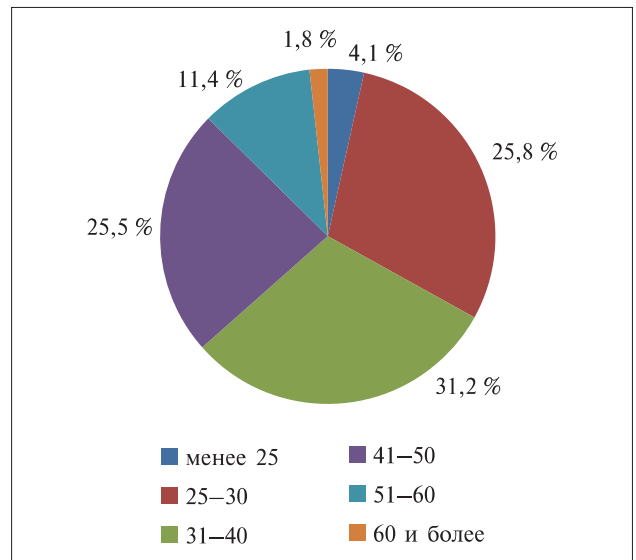


Рис. 2. Распределение специалистов по возрасту

Среди специалистов здравоохранения основную часть составили врачи — 35,4 %, заместители главного врача — 20,1 %, заведующие отделениями — 12,5 % и заведующие аптекой ЛПУ — 7,6 %. Также в анкетировании принимали участие заведующие поликлиникой, заведующие аптекой, медсестры и главные врачи (рис. 3).



Рис. 3. Распределение специалистов по занимаемой должности

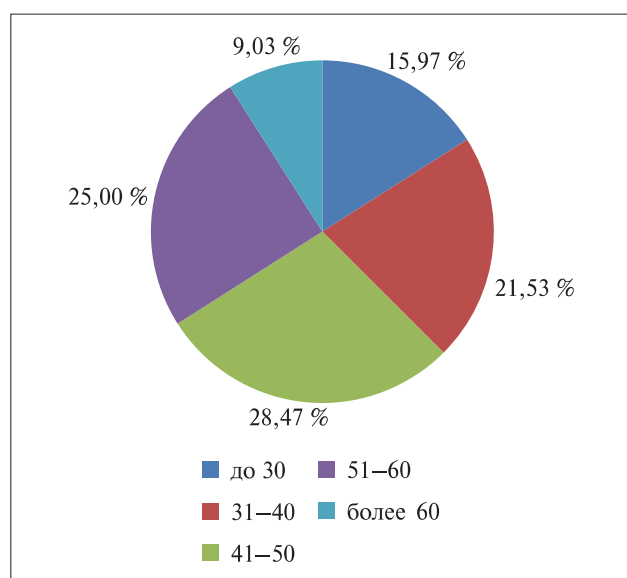


Рис. 4. Распределение специалистов по возрасту

Анализ возрастного показателя опрошиваемых позволил выявить, что свыше 28,0 % специалистов были в возрасте от 41 до 50 лет. Четверть респондентов находились в возрасте от 51 до 60 лет и одна пятая часть участвующих в опросе были в возрасте от 31 до 40 лет. Таким образом, в социологическом опросе приняли участие весьма опытные специалисты, 75 % которых были в возрасте от 31 до 60 лет (рис. 4).

В анкете были представлены вопросы для выяснения степени знаний специалистов об изменениях в законодательстве. Отвечая на эти вопросы, большая часть (80 %) ответила, что отслеживает законодательство в области обращения ЛС. При этом более 95 % специалистов были уверены, что знают понятие «взаимозаменяемый ЛП». Но только четверть рес-

пондентов выбрала правильное определение «взаимозаменяемый ЛП», и никто не указал параметры при определении взаимозаменяемости ЛП: эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций, эквивалентность лекарственной формы, эквивалентность состава вспомогательных веществ, идентичность способа введения, отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, соответствие производителя лекарственного препарата требованиям Надлежащей производственной практики, которые описаны в Федеральном законе Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ. На основании этого можно сделать вывод, что уровень знаний специалистов здравоохранения по взаимозаменяемости ЛП недостаточен, учитывая тот факт, что более 95 % специалистов (в основном врачи) отметили важность обучения по вопросам взаимозаменяемости ЛП. Пятая часть участвующих в опросе хотели бы повысить свою квалификацию по данной теме. 76 % респондентов признали, что создание отечественного Перечня взаимозаменяемых ЛП отразится на их работе. Более 90 % считают, что создание отечественного Перечня взаимозаменяемых ЛП «важно» и «своевременно». По мнению специалистов, создание Перечня изменит структуру государственных закупок (25 %), повысит качество лекарственного обеспечения пациентов (22 %), облегчит работу врачу и предопределил индивидуальный подход к лечению (по 19 % соответственно).

Таким образом, анализ результатов социологического опроса специалистов в области обращения ЛС за 2015 г. позволил выявить, что и специалисты фармацевтической отрасли, и специалисты здравоохранения недостаточно информированы по вопросу взаимозаменяемости, самостоятельное изучение нормативной базы не в полной мере позволяет изучить данное направление. В связи с этим появляется необходимость в дополнительном обучении специалистов, которое должно быть направлено на совершенствование и/или получение новой компетенции, необходимой для профессиональной деятельности, и повышение профессионального уровня в рамках имеющейся квалификации.

В ходе исследования была выявлена основная группа специалистов, желающих пройти обучение по теме «Взаимозаменяемость ЛП». Такой группой слушателей явились врачи, специалисты по регистрации, научные сотрудники и специалисты отдела разработки доклинических и клинических исследований. В связи с этим в мае 2015 г. был проведен семинар по повышению квалификации на тему «Экспертиза лекарственных средств: процедуры и требования к представляемым материалам», который включал вопросы биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности взаимозаменяемых ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований проанализированы ответы респондентов, которые выявили недостаточный уровень знаний по взаимозаменяемости ЛП. Также была выявлена потребность специалистов в обучении по проблеме взаимозаменяемости ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ягудина РИ, Зеленова ЕГ, Королева НИ, Карапетян ДГ, Голоенко НГ. Образовательные потребности специалистов сферы обращения лекарственных средств. В кн.: Наука, образование, общество: актуальные вопросы и перспективы развития. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. 30 мая 2015 г., Москва. М.; 2015.
2. Зеленова ЕГ, Карапетян ДГ, Голоенко НГ, Королева НИ. Современные образовательные технологии в образовательном (учебном) процессе в системе дополнительного профессионального образования специалистов сферы обращения лекарственных средств. Международный Научный Институт «Educatio». Часть 5. 2015; 2(9): 126–8.
3. Ягудина РИ, Аринина ЕЕ, Кондратьева ББ, Абдрашитова ГТ. Развитие нормативной базы по вопросам взаимозаменяемости лекарственных средств: последние изменения. Современная организация лекарственного обеспечения 2015; (2): 11–8.
4. Ягудина РИ, Проценко МВ. Биотехнологические лекарственные средства и биосимиляры. М.: Шико; 2012.
5. Ягудина РИ, Аринина ЕЕ, Мисикова ББ. Оригинальные препараты и генерики: подходы к рациональной замене. Современная организация лекарственного обеспечения 2012; (1): 22–40.
6. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.10.2015 г. № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
 Голоенко Наталья Григорьевна. Старший преподаватель Центра образовательных программ, канд. фарм. наук.
 Ягудина Роза Исмаиловна. Директор Центра образовательных программ, д-р фарм. наук, проф.
 Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.
 Аляутдин Ренат Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.
 Карапетян Диана Гамлетовна. Заместитель директора Центра образовательных программ.
 Зеленова Елена Георгиевна. Начальник отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ, канд. мед. наук.
 Аринина Евгения Евгеньевна. Старший преподаватель Центра образовательных программ, канд. мед. наук.
 Куликов Андрей Юрьевич. Старший преподаватель Центра образовательных программ, канд. мед. наук.
 Проценко Марина Валерьевна. Старший преподаватель Центра образовательных программ.
 Абдрашитова Гузель Тафкиловна. Преподаватель Центра образовательных программ.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Ягудина Роза Исмаиловна; Yagudina@expmed.ru

ANALYSIS OF A SOCIOLOGICAL SURVEY ON INFORMATION AND EDUCATIONAL NEEDS OF SPECIALISTS IN THE FIELD OF MEDICINES CIRCULATION AS REGARDS THE ISSUE OF MEDICINES INTERCHANGEABILITY

N. G. Golovenko, R. I. Yagudina, B. K. Romanov, R. N. Alyautdin, D. G. Karapetyan, E. G. Zelenova, E. E. Arinina, A. Yu. Kulikov, M. V. Protsenko, G. T. Abdrashitova

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article summarises the results of a 2015 survey of healthcare professionals and pharmacists that was aimed to reveal their educational needs on the subject of interchangeable medicines. It was discovered that the respondents were not sufficiently informed about interchangeability of medicines, because independent exploration of regulatory framework does not help to get to know this topic well enough. The survey helped to identify a group of specialists who needed training in «interchangeability of medicines» more than others.

Key words: interchangeable medicines; circulation of medicines; advanced training; additional education; competence of healthcare professionals and pharmacists; information and educational needs; educational programmes.

For citation: Golovenko NG, Yagudina RI, Romanov BK, Alyautdin RN, Karapetyan DG, Zelenova EG, Arinina EE, Kulikov AY, Protsenko MV, Abdrashitova GT. Analysis of a sociological survey on information and educational needs of specialists in the field of medicines circulation as regards the issue of medicines interchangeability. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 59–63.

REFERENCES

1. Yagudina RI, Zelenova EG, Koroleva NI, Karapetyan DG, Golovenko NG. Education needs of specialists in the sphere of circulation of medicines. In: Science, education, society: current issues and prospects of development. Collection of scientific works on materials of the International scientific-practical conference. May 30, 2015, Moscow. Moscow; 2015 (in Russian).
2. Zelenova EG, Karapetyan DG, Golovenko NG, Koroleva NI. Modern educational technologies in educational (training) process in the system of additional professional education of specialists in the sphere of circulation of medicines. International Research Institute «Educatio». Part 5. 2015; 2(9): 126–8 (in Russian).
3. Yagudina RI, Arinina EE, Kondratieva BB, Abdrashitova GT. The development of the regulatory framework on issues of the interchangeability of medicine drugs: the latest changes. The Modern organization of drug supply 2015; (2): 11–8 (in Russian).

4. Yagudina RI, Protsenko MV. Biotechnology medicines and biosimilars. Moscow: Shiko; 2012 (in Russian).
5. Yagudina RI, Arinina EE, Misikova BB. Original drugs and generics: approaches to rational substitution. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya* 2012; (1): 22–40 (in Russian).
6. The Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010 № 61-FZ «On Circulation of Medicines» (in Russian).
7. The Resolution of the Government of the Russian Federation of 28.10.2015 № 1154 «The Procedure for determining the interchangeability of Medicines» (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.

Goloenko NG. Senior lecturer of the Centre of Educational Programmes. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Yagudina RI. Director of the Centre of Educational Programmes. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Romanov BK. Deputy Director General for Scientific work. Doctor of Medical Sciences.

Alyautdin RN. Director of the Centre of Educational Programmes. Doctor of Medical Sciences, professor.

Karapetyan DG. Deputy Director of the Centre of Educational Programmes.

Zelenova EG. Head of the Department of Further Vocational Education of Centre of Educational Programmes. Candidate of Medical Sciences.

Arinina EE. Senior lecturer of the Centre of Educational Programmes. Candidate of Medical Sciences.

Kulikov AY. Senior lecturer of the Centre of Educational Programmes. Candidate of Medical Sciences.

Protsenko MV. Senior lecturer of the Centre of Educational Programmes.

Abdrashitova GT. Lecturer of the Centre of Educational Programmes.

Применение методов Agile и Scrum при разработке программного обеспечения для автоматизации экспертизы лекарственных средств

К. А. Кошечкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 30.01.2017 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Проведен анализ применения методов Agile и Scrum при разработке программного обеспечения для автоматизации экспертизы лекарственных средств. Обозначены основные роли участников и выполняемые ими действия. Описаны общие принципы ориентации на коммуникацию и контроль объема планируемых для реализации требований. Приведены числовые характеристики влияния методов Agile и Scrum на сокращение сроков разработки программного обеспечения. Показано, что внедрение данных методов позволяет управлять имеющимися ресурсами с целью эффективной реализации наиболее ценных возможностей информационных систем в кратчайшие сроки.

Ключевые слова: Agile; Scrum; CALS/PLM-технологии; жизненный цикл лекарственных средств; лабораторная информационная система; единое информационное пространство в сфере обращения лекарственных средств; информатизация здравоохранения; информатизация фармации.

Библиографическое описание: Кошечкин КА. Применение методов Agile и Scrum при разработке программного обеспечения для автоматизации экспертизы лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 64–68.

Ежегодно в Российской Федерации процедуру научной экспертизы материалов регистрационного досье и лабораторной экспертизы образцов лекарственных препаратов проходят более 6000 препаратов. Проведение экспертизы возложено на Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) и является хорошо налаженной функциональной системой, позволяющей в определенные законодательством сроки выполнять необходимый объем работ по заданию Минздрава России и обеспечивать тем самым реализацию государственной политики в сфере регулирования обращения лекарственных средств. В свою очередь, важную роль в проведении научной экспертизы выполняют системы автоматизации.

Высокая квалификация и накопленный за годы работы опыт сотрудников ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, занимающихся разработкой информационных систем, позволяет в большинстве случаев осуществлять создание требуемого программного обеспечения без привлечения внешних подрядчиков. В настоящий момент в учреждении эксплуатируется более 20 информационных систем, автоматизирующих различные сферы деятельности. В их число входят как программные продукты общего назначения, например, Информационная система «План бюджета учреждения», так и высокоспециализированные, например, Информационная система «Оценка взаимозаменяемости». Для организации создания и развития такого количества и ассортимента информационных систем необходимо применение специализированных методик разработки.

Одна из них — Agile management, или Agile process management, — эта методология управления пред-

ставляет собой способ создания новой продукции, технологии или решения с высокоитеративным, гибким подходом. Именно такой метод управления наиболее продуктивен в сфере разработки информационных систем для экспертизы лекарственных средств. Оперативность возникающих задач и частые изменения в нормативно-правовой среде приводят к тому, что привычный метод иерархического управления в данном случае плохо применим. Agile можно рассматривать как расширение и генерализацию методологии Scrum, применяемой в разработке программного обеспечения.

Scrum — это набор принципов, на которых строится процесс разработки, позволяющий в жестко фиксированные и небольшие по времени итерации, называемые спринтами (англ. sprints), предоставлять конечному пользователю продукт с новыми свойствами, для которых определен наибольший приоритет. При этом строго фиксированная небольшая длительность спринта придает процессу разработки предсказуемость и гибкость [1].

Также в Agile нашли свое отражение такие принципы управления бизнесом, как Lean project management (в пер. с англ. — бережливое управление проектами), Кайдзен и Шесть сигм [2].

В методологии Agile постулируется главенство живого взаимодействия участников проекта над следованием стандартным процедурам. Фокус должен быть в первую очередь на создании действующего продукта, а не документировании полученного результата, а также на необходимости взаимодействия с потребителями продукции и открытости к внесению изменений вместо следования в рамках предустановленного курса.

Преимущества данного подхода заключаются в возможности быстрого создания прототипа, на основе которого принимаются решения о доработке,

изменении и моделировании его свойств и возможностей.

Для каждого разрабатываемого проекта определяется владелец. Обычно это лицо, обладающее представлением о решаемых разрабатываемым приложением задачах. Также владелец проекта решает вопросы, связанные с выделением ресурсов, необходимых для реализации проекта. Далее определяются заинтересованные лица, которые будут в дальнейшем использовать продукт, поддерживать его или будут вовлечены в разработку. На основе информации, полученной от заинтересованных лиц, формируются требования пользователей. В них излагаются основные алгоритмы использования программного продукта, какие действия выполняются в каком порядке и с использованием каких настроек. Обычно пожелания заинтересованных лиц представляют собой расплывчатое облако, которое не подходит для передачи в разработку. Роль владельца проекта заключается в отсеивании желаемого функционала для сохранения фокуса и объема требуемых ресурсов. Часть требований должна быть отклонена, часть отложена, часть перенесена для реализации в виде отдельного продукта. Далее отфильтрованные пользовательские истории передают в отдел разработки, где будет создаваться рабочая система.

Так как отдел разработки использует гибкую методологию разработки, требования не собирают в единое техническое задание, требуемое для выпуска программного продукта в полной готовности. Наоборот, новый функционал выпускают как можно чаще и дробно. Обычно реализуются 6–10 пользовательских требований в неделю. Количество реализуемых пользовательских требований в единицу времени составляет пропускную способность отдела разработки. Конечно, измерение производительности в количестве реализуемых требований является сугубо условным, так как сложность реализации сильно различается в зависимости от содержания требований.

Кроме реализации новых требований значительный объем времени занимают вопросы тестирования функционала. Для снижения временных издержек внедряются системы автоматизированного тестирования, которые позволяют проверить контрольные точки работы приложения посредством ввода тестовых наборов данных.

Обычно количество требований пользователей растет по мере реализации функционала. Значительное превышение количества требований пользователей относительно пропускной способности приводит к необходимости спешить, переключаться между задачами, и как следствие происходит потеря мотивации. В итоге снижаются производительность и качество создаваемого продукта. Во избежание данной ситуации применяется метод Scrum «вчерашняя погода» [3], в рамках которого оценивается количество требований, реализованное за предыдущий отчетный период, и на основании этой оценки владельцу проекта предлагается выбрать, какие из требований будут реализованы в следующий период с учетом этого количества. Все остальные требования, которые были одобрены, но не попали в план разработки на следующий период, включаются в очередь задач с учетом их приоритета (англ. Backlog) [3]. Приоритет и факт включения требования в очередь определяет владелец проекта. При этом ключевым фактором для успешного выполнения роли владельца проекта является осуществление коммуникаций между разра-

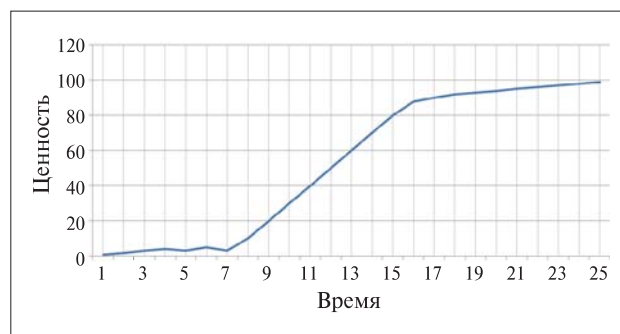


Рис. 1. Ценность для заказчика в зависимости от этапа разработки проекта

ботчиками, авторами требований и самим владельцем. Методология Scrum определяет коммуникациям ведущее место в организации успешного выполнения проекта. Для правильной расстановки приоритетов владелец продукта должен понимать ценность каждого требования и затраты на его реализацию. Информацию о ценности в большинстве случаев может предоставить заинтересованное лицо, а затраты на реализацию оценить разработчик.

Другой важной задачей является деление пользовательских требований на представляющие самостоятельную ценность фрагменты, которые могут быть реализованы в течение 1–2 дней. Порядок реализации требований рекомендуется ранжировать следующим образом: вначале выполняются маленькие и четкие требования, а в конце — большие и неопределенные. В ходе реализации нового функционала появляются представления о затратах и ценности реализации тех требований, которые ранее казались неопределенными.

Периодически должна производиться процедура так называемой очистки Backlog, в ходе которой требования, утратившие актуальность, удаляются, и происходит пересмотр приоритета оставшихся. Обычно эти работы выполняются в рамках встречи разработчиков, заинтересованных лиц и владельцев услуги.

В ходе разработки программного продукта можно выделить 3 стадии в зависимости от повышения ценности для заказчика (рис. 1).

На начальном этапе идет накопление знаний, и риски, которые несет заказчик, являются максимальными. Неопределенность проекта очень высокая. По мере появления прототипов интерфейса и результатов экспериментов у разработчиков формируется понимание будущего облика продукта. Далее разработчики концентрируются на реализации ценности для заказчика. Неопределенность снижается, и реализуются требования заинтересованных лиц. Согласно принципу Парето, «20 % усилий дают 80 % результата, а остальные 80 % усилий — лишь 20 % результата», оставшееся время на реализацию будет потрачено на незначительные улучшения. В принципе, процесс внесения улучшений может быть ничем не ограничен. В большинстве проектов, реализованных в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доработка и реализация новых требований не останавливаются после выпуска продукта. В общем случае в определенный момент процесс разработки должен быть остановлен, функциональные возможности продукта заморожены, а все новые требования должны передаваться для реализации в рамках нового проекта.



Рис. 2. Определение диапазона срока реализации определенного функционала

В ходе реализации продукта необходимо учитывать, какие приоритеты должны быть у отдела разработки. Необходимо соблюдение баланса между доступностью функций, надежностью и безопасностью. Определение приоритетов по каждому проекту осуществляется индивидуально. При этом должна учитываться критичность корректной работы создаваемого продукта для автоматизируемого бизнес-процесса, а также критичность самого бизнес-процесса для работы организации. С другой стороны, необходимо анализировать срочность потребности в реализуемом функционале и требуемый уровень конфиденциальности. Исходя из оценки этих параметров, определяется фокус команды разработчиков, например, на устранении ошибок, разработке сложного функционала или переносе системы на более защищенную платформу. Если реализовать критичную для бизнеса систему, которая будет содержать большое число ошибок при богатом функционале, общий эффект от ее внедрения будет отрицательный, так как из-за ошибок могут возникать нарушения работы организации. В то же время система, которая упрощает работу, но без проблем дублируется, например, бумажным документооборотом, может разрабатываться, в первую очередь реализуя требуемые возможности, исправляя возникающие ошибки по мере их обнаружения в ходе эксплуатации. Применение максимально безопасной архитектуры приводит к увеличению сроков реализации функционала.

Коммуникации в ходе разработки сводятся к здоровому противостоянию заинтересованных лиц, требующих создания максимального функционала, разработчиков, способных реализовать ограниченное количество требований с заданным уровнем качества, и владельца проекта, определяющего порядок, очередность и приоритеты в ходе реализации проекта.

После окончания разработки проект переходит в стадию сопровождения, в ходе которой в большинстве случаев выявляются новые требования: как в связи с объективными причинами на основе изменений во внешней среде, например, изменение нормативно-правовых актов, так и за счет переосмысления эксплуатирующим подразделением логики работы с сис-

темой и пересмотра ранее сформулированных требований. Таким образом, в очередь разработки попадают задачи не только по создаваемым проектам, но и по находящимся в эксплуатации. Таким образом, в масштабе организации приходится осуществлять управление очередью разработки не только в рамках проектов, но и всей работы компании в целом. При этом используются те же принципы оценки ценности и затрат, что и в рамках отдельных проектов. Таким образом, в общем случае Backlog содержит задачи, относящиеся ко всей команде разработки, а не к отдельному продукту.

В ходе разработки регулярно возникают вопросы о сроке реализации того или иного функционала, поступающие от заинтересованных лиц. При этом оценка может быть произведена на основе пессимистического и оптимистического прогнозов производительности (рис. 2).

В зависимости от близости к точке реализации план становится более определенным, т.е. чем дальше требование отложено в очереди на разработку, тем менее определенным является срок реализации. Также по этому графику может быть определен перечень функциональных требований, которые будут реализованы на определенный момент времени. В обоих случаях предоставление информации о ходе выполнения работ учитывает реально существующую степень неопределенности. В большинстве случаев предоставление сведений с указанием диапазона вероятных значений является более верной практикой при разработке программных продуктов, чем указание точной оценки [4].

Применение гибкой методологии разработки программного обеспечения в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России позволило при сохранении небольшого штата сотрудников (6 разработчиков) осуществить создание и сопровождение большого числа проектов (более 20). При этом среднее время реализации требования сократилось с 24–70 дней в 2012–2013 гг. до 5–18 дней в 2014–2016 гг., как показано в таблице 1.

Также снизилось и общее количество запросов за счет снижения числа принимаемых в работу требова-

Таблица 1

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ТРЕБОВАНИЙ И СРЕДНЕЕ ВРЕМЯ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ ПО ГОДАМ

По видам информационных систем					
Виды информационных систем	Период				
	2012	2013	2014	2015	2016
Экспертные системы (требования, шт.)	447	514	307	301	307
Среднее время решения (дни)	24	42	3	10	1
Административные системы (требования, шт.)	228	232	226	93	175
Среднее время решения (дни)	145	132	22	44	12
Реализованы суммарно (требования, шт.)	675	746	533	394	482
Среднее время решения (дни)	65	70	11	18	5
По типам требований					
Типы требований	Период				
	2012	2013	2014	2015	2016
Новые возможности (требования, шт.)	177	139	65	62	156
Среднее время решения (дни)	199	203	41	58	1
Модули (требования, шт.)	0	15	12	0	12
Среднее время решения (дни)	0	123	1	0	1
Улучшения имеющегося функционала (требования, шт.)	153	217	189	116	172
Среднее время решения (дни)	9	50	10	15	1
Изменение функционала (требования, шт.)	345	375	267	216	142
Среднее время решения (дни)	21	31	4	8	12
Решенные запросы суммарно (требования, шт.)	675	746	533	394	482
Среднее время решения (дни)	65	70	11	18	5

ний. Таким образом, повышение фокуса проводимых работ позволяет ускорить реализацию функциональных возможностей, что в свою очередь положительно сказывается на общей скорости реализации проектов.

Схожим образом обстоит ситуация с влиянием гибкой методологии разработки на исправление ошибок. Как показано в таблице 2, общее количество выявленных и исправленных ошибок снизилось в 2 раза при сравнении данных по 2012 и 2016 годам. При этом среднее время исправления также сокращается с 12–26 дней в 2012–2013 годах до 1–6 дней в 2014–2016 годах.

Таким образом, применение гибкой методологии разработки положительно сказывается на качестве и количестве создаваемых решений, что в свою очередь снижает затраты на создание элементов информационного пространства организации.

За счет применения гибкой методологии разработки программных продуктов может быть повышена доступность решений автоматизации для всех участников сферы обращения лекарственных средств. В контексте концепции внедрения CALS/PLM-технологий [5] этот фактор является существенным для перевода бизнес-процессов всех субъектов жизненного цикла лекарственного средства в электронную форму. Это обеспечивает возможность надежной и моментальной передачи информации между различными представителями фармацевтического рынка, автоматизацию документооборота, сбора статистики и отчетности.

Развитие информационных технологий в сфере здравоохранения в последние годы имеет экспоненциальный характер. Только классификация разновидностей информационных систем и их подсистем

Таблица 2

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ОШИБОК И СРЕДНЕЕ ВРЕМЯ ИХ РЕШЕНИЯ ПО ГОДАМ

Период	Исправленные ошибки (шт.)	Среднее время исправления (дни)
2012	142	12
2013	190	26
2014	111	6
2015	69	6
2016	75	1

насчитывает более 100 элементов [6]. При этом электронное здравоохранение является одним из важнейших инструментов поддержки эффективного оказания медицинской помощи. За счет информационных технологий создаются широкие возможности одновременного воздействия на большое количество граждан [7, 8]. Для эффективного проектирования, разработки, внедрения и эксплуатации его составных элементов требуются значительные затраты. Внедрение методов Agile и Scrum позволяет управлять имеющимися ресурсами с целью эффективной реализации наиболее ценных для заказчика возможностей информационных систем в кратчайшие сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сазерленд Дж. Scrum. Революционный метод управления проектами. М.; Манн, Иванов и Фербер; 2016.

- Lenton A. Book review: Agile Project Management by Jim Highsmith. C. Vu. 16(4). Retrieved 16.07.2006.
- Schwaber K, Beedle M. Agile software development with Scrum. Upper Saddle River: Prentice Hall; 2002.
- Sutherland J, Schwaber K. The Scrum Papers: Nut, Bolts, and Origins of an Agile Framework. Cambridge, MA; 2007. Available from: http://www.hbagency.com/scrum/tl_files/scrum_inc/documents/ScrumPapers.pdf.
- Кошечкин КА, Олефир ЮВ, Меркулов ВА. Управление информационным сопровождением жизненного цикла лекарственных средств. Концепции применения элементов CALS/PLM-технологий для информационной поддержки жизненного цикла лекарственных средств. М.: Полиграф-Плюс; 2015.
- Лебедев ГС, Мухин ЮЮ. Классификация медицинских информационных систем. Транспортное дело России 2012; (6–2): 98–105. Available from: <https://goo.gl/Wvhy6F>.
- Карпов ОЗ, Клименко ГС, Лебедев ГС, Лосев АЮ. Электронное здравоохранение в Российской Федерации. Стандарты и качество 2016; (8): 62–7.
- Зарубина ТВ. Направления информатизации здравоохранения России на современном этапе. Информационно-измерительные и управляющие системы 2013; 11(10): 4–8.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
 Кошечкин Константин Александрович. Начальник Управления информатизации, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Кошечкин Константин Александрович; Koshechkin@expmed.ru

APPLICATION OF AGILE AND SCRUM METHODS IN SOFTWARE DEVELOPMENT FOR AUTOMATION OF MEDICINAL PRODUCTS EVALUATION

K. A. Koshechkin

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Medicinal products evaluation is quite impossible without automation systems. In order to develop and update a large number of information systems, it is necessary either to have considerable resources, or to apply the methodology of adaptive management to projects development. The article analyzes application of Agile and Scrum methods in software development and outlines the key roles of the participants and the actions they perform. It also describes general principles of commitment to communication and control of the scope of proposed requirements. The article illustrates how these methods can reduce the time spent on software development and help manage available resources to harness information systems capacity.

Key words: Agile; Scrum; CALS/PLM-technologies; medicines lifecycle; Laboratory Information Management System; framework of common information space in medicinal products lifecycle; health informatics; pharmacy informatics.

For citation: Koshechkin KA. Application of Agile and Scrum methods in software development for automation of medicinal products evaluation. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(1): 64–68.

REFERENCES

- Sutherland J. Scrum. A revolutionary approach to building teams, beating deadlines and boosting productivity. Moscow: Mann, Ivanov i Ferber; 2016 (in Russian).
- Lenton A. Book review: Agile Project Management by Jim Highsmith. C. Vu. 16(4). Retrieved 16.07.2006.
- Schwaber K, Beedle M. Agile software development with Scrum. Upper Saddle River: Prentice Hall; 2002.
- Sutherland J, Schwaber K. The Scrum Papers: Nut, Bolts, and Origins of an Agile Framework. Cambridge, MA; 2007. Available from: http://www.hbagency.com/scrum/tl_files/scrum_inc/documents/ScrumPapers.pdf.
- Koshechkin KA, Olefir YuV, Merkulov VA. Management information support life cycle of medicines. Concept of the use of elements of CALS/PLM-technologies for information support of the life cycle of medicines. Moscow: Poligraf-Plus; 2015 (in Russian).
- Lebedev GS, Mukhin YuYu. Classification of medical information systems. Transportnoe delo Rossii 2012; (6–2): 98–105. Available from: <https://goo.gl/Wvhy6F> (in Russian).
- Karpov OE, Klimenko GS, Lebedev GS, Losev AYU. Electronic healthcare in the Russian Federation. Standarty i kachestvo 2016; (8): 62–7 (in Russian).
- Zarubina TV. Directions of the informatization of Russian Healthcare at the present stage. Informatsionno-izmeritelnye i upravlyauschie sistemy 2013; 11(10): 4–8 (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.
 Koshechkin KA. Head of Informatization Division. Candidate of Biological Sciences.