

ВЕДОМОСТИ

**НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ
СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

Том 7, № 4

www.journals.regmed.ru

Октябрь – декабрь 2017

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

СОДЕРЖАНИЕ

Том 7, № 4 2017

ОБЗОРЫ

- Г. И. Городецкая, Е. В. Ших, М. В. Журавлева, С. Ю. Сереброва, Е. А. Сокова,
О. В. Муслимова, Т. В. Александрова, И. А. Мазеркина, С. Г. Руднев
Взаимозаменяемость препаратов, содержащих глибенкламид. 199
- Р. Е. Казаков, В. А. Евтеев, О. В. Муслимова, И. А. Мазеркина, Е. Ю. Демченкова, Е. В. Ших
Перспективы использования полиморфизма C3435T гена Р-гликопротеина *ABCB1*
в персонализированной медицине. 212
- С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, М. В. Журавлева, Н. Н. Еременко
Римские критерии IV функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта
в оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов:
взгляд врача — клинического фармаколога. 221
- А. А. Турундаева, Ю. В. Олефир, А. И. Лутцева, Н. Н. Громова, Е. А. Мамашина
Метрологические аспекты экспертной оценки качества лекарственных средств. 228
- Г. И. Городецкая, В. Г. Кукес, С. А. Белков, Р. Е. Казаков, С. Ю. Сереброва,
О. В. Муслимова, Т. А. Родина, А. А. Александров
Фармакогенетическое тестирование в оптимизации терапии сахарного диабета
2 типа препаратами сульфонилмочевины. 233
- А. В. Козлов, В. Н. Котиков, Л. В. Корсун, С. А. Калинин
Анализ международного опыта по созданию информационно-аналитических
баз стандартных образцов. 242

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- С. И. Кулешова, С. А. Процак, С. А. Лисунова, Г. Ю. Романюк, Е. Н. Семенова
Алгоритм действий при определении стерильности антибиотиков-карбапенемов. 251
- С. В. Моисеев, В. И. Крылов, Н. Е. Кузьмина, В. А. Яшкир, В. А. Меркулов
Разработка методики определения трифторацетатов в фармацевтической субстанции
«Глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии. 256

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
Б. К. Романов

Ответственный секретарь

Л. В. Корсун

Редактор

С. А. Калинин

Редакционная коллегия

Р. Н. Аляутдин
В. П. Бондарев
И. В. Борисевич
Н. Д. Бунятян
Е. Л. Ковалева
В. Г. Кукес
В. К. Лепахин
Н. В. Медуницын
А. А. Мовсесянц
А. Б. Прокофьев
Е. И. Саканян
А. Н. Яворский
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)

Свидетельство о регистрации средства массовой
информации: ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.
Адрес: 127051, Москва, Петровский 6-р, д. 8, стр. 2
Телефоны: +7 (495) 234-61-04, доб. 63-33; 63-34
E-mail: vedomosti@expmed.ru
www.journals.regmed.ru
Журнал включен в наукометрическую
базу данных Science Index
Подписной индекс 25122 в каталоге
«Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»
© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2017

Подписано в печать 29.11.2017.
Формат 60×90/8. Печ. л. 8,75
Бумага мелованная. Печать офсетная
Заказ № VED-4(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
www.folium.ru

THE BULLETIN OF THE SCIENTIFIC CENTRE FOR EXPERT EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS

Research and practice peer-reviewed journal

CONTENTS

Vol. 7, № 4 2017

REVIEWS

- G. I. Gorodetskaya, E. V. Shikh, M. V. Zhuravleva, S. Yu. Serebrova, E. A. Sokova,
O. V. Muslimova, T. V. Aleksandrova, I. A. Mazerkina, S. G. Rudnev
Interchangeability of glibenclamide-containing drugs 199
- R. E. Kazakov, V. A. Evteev, O. V. Muslimova, I. A. Mazerkina, E. Yu. Demchenkova, E. V. Shikh
Prospects of using C3435T polymorphism in the *ABCB1* gene encoding P-glycoprotein
in personalised medicine 212
- S. Yu. Serebrova, A. B. Prokofiev, M. V. Zhuravleva, N. N. Eremenko
Rome IV criteria of functional gastrointestinal diseases in evaluation of drugs interchangeability:
through the eyes of a clinical pharmacologist 221
- A. A. Turundaeva, Yu. V. Olefir, A. I. Lutseva, N. N. Gromova, E. A. Mamashina
Metrological aspects of expert evaluation of medicinal products' quality 228
- G. I. Gorodetskaya, V. G. Kukes, S. A. Belkov, R. E. Kazakov, S. Yu. Serebrova,
O. V. Muslimova, T. A. Rodina, A. A. Aleksandrov
Pharmacogenetic testing in the treatment of type 2 diabetes with sulfonylurea drugs 233
- A. V. Kozlovich, V. N. Kotikov, L. V. Korsun, S. A. Kalinichev
Analysis of international experience in creating reference standards databases 242

ORIGINAL ARTICLES

- S. I. Kuleshova, S. A. Protsak, S. A. Lisunova, G. Yu. Romanyuk, E. N. Semenova
Plan of action for carbapenem antibiotics sterility testing 251
- S. V. Moiseev, V. I. Krylov, N. E. Kuz'mina, V. A. Yashkir, V. A. Merkulov
Development of the method of trifluoroacetates determination in glatiramer acetate
pharmaceutical substance by ^{19}F NMR spectroscopy 256

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

B. K. Romanov

Executive editor

L. V. Korsun

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. Movesyants

A. B. Prokofiev

E. I. Sakanyan

A. N. Yavorsky

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*)

Mass media registration certificate:

ПИ № ФС77-53169 of March 14, 2013

Address: Petrovsky boulevard 8, bld. 2,

Moscow 127051

Tel: +7 (495) 234-61-04, ext. 63-33; 63-34

E-mail: vedomosti@expmed.ru

www.journals.regmed.ru

© FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, 2017

Passed for printing 29.11.2017

Format 60×90/8.

Printed sheets: 8,75

Enamel-paper. Offset printing.

Order № VED-4(17).

Printed in Folium Publishing Company

157, Dmitrovskoe sh., Moscow,

P.O. Box 42, 127238

Взаимозаменяемость препаратов, содержащих глибенкламид

Г. И. Городецкая, Е. В. Ших, М. В. Журавлева, С. Ю. Сереброва, 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,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 28.04.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: Проведен анализ проблемы взаимозаменяемости препаратов глибенкламида, которые могут проявлять терапевтическую неэквивалентность при подтвержденной биоэквивалентности. Установлены ключевые факторы, определяющие взаимозаменяемость препаратов глибенкламида, а также выявлены условия, нарушающие взаимозаменяемость. Особое внимание уделено клинической фармакологии глибенкламида, нежелательным реакциям, вызываемым препаратами сульфонилмочевины. Представлена обобщенная характеристика основных групп препаратов глибенкламида. Обоснована необходимость совершенствования системы координации производства и клинического использования препаратов глибенкламида, что в перспективе позволит обеспечить соответствие воспроизведенных препаратов глибенкламида референтным препаратам.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; воспроизведенные препараты; препараты глибенкламида.

Библиографическое описание: Городецкая ГИ, Ших ЕВ, Журавлева МВ, Сереброва СЮ, Сокова ЕА, Муслимова ОВ, Александрова ТВ, Мазеркина ИА, Руднев СГ. Взаимозаменяемость препаратов, содержащих глибенкламид. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 199–211.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. № 429 взаимозаменяемым лекарственным препаратом является лекарственный препарат (ЛП) с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и идентичные путь введения и способ применения, произведенный в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP).

Референтный ЛП должен отвечать двум требованиям: 1) он должен быть зарегистрирован в Российской Федерации первым из всех возможных аналогов; 2) его качество, эффективность и безопасность должны быть доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств (ЛС) и клинических исследований ЛП, проведенных в соответствии с требованиями части 3 ст. 18 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1].

Цель работы — анализ и обоснование основных факторов, определяющих взаимозаменяемость препаратов, содержащих глибенкламид.

Глибенкламид (глибурид), активное вещество препаратов для лечения сахарного диабета (СД), применяется с 1969 года. Оригинальный препарат даонил 5 мг выпускает «Санофи-Авентис», в настоящее время в России не зарегистрирован. В СССР использовались даонил (Югославия) и манинил (ГДР) [2]. В России референтным препаратом глибенкламида стал манинил производства «Берлин-Хеми АГ/Мена-

рини Групп»: обычная форма 5 мг и микронизированная форма 3,5 мг, 1,75 мг.

Референтным комбинированным препаратом (глибенкламид и метформин) является глибомет («Лаборатория Гуидотти С.п. А.», Италия, производство «Берлин-Хеми АГ»), содержащий обычную форму глибенкламида 2,5 мг и метформин 400 мг. Для фиксированной комбинации микронизированной формы глибенкламида с метформином референтным препаратом служит глюкованс («Мерк Сантэ с.а.с.», Франция), содержащий 2,5 мг или 5,0 мг микронизированного глибенкламида и 500 мг метформина.

ОРГАНИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ НОРМОГЛИКЕМИИ

Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [3]. В оценке состояния углеводного обмена актуальным является определение гликемии натощак и после еды. В 2011 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала возможность использовать показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики сахарного диабета. HbA1c отражает гликемию, имевшую место на протяжении периода жизни эритроцитов (120 сут). Хроническая гипергликемия приводит к присоединению сахаров к белкам, и в частности к гемоглобину. Повышение процента HbA1c определенного порогового уровня (6,5 %) свидетельствует о наличии хрониче-

ской гипергликемии. На целевых уровнях HbA1c основывается выбор лекарственных препаратов для лечения СД. Целевой уровень HbA1c определяется возрастом пациента, ожидаемой продолжительностью его жизни и наличием осложнений — риском тяжелых гипогликемий и/или развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1).

Гипогликемия у здорового человека — уровень глюкозы плазмы $<2,8$ ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой, или $<2,2$ ммоль/л, независимо от симптомов. Меры по купированию гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, следует начинать при уровне глюкозы плазмы $<3,9$ ммоль/л. При применении любого препарата сульфонилмочевины (ПСМ) имеется больший или меньший риск возникновения гипогликемии, связанной с нарушением диеты и режима физических нагрузок.

По данным федерального регистра больных СД в Российской Федерации к концу 2016 года с указанным диагнозом состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3,0 % населения), из них 92 % (4 млн) — СД 2 типа. Данная статистика учитывает только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. СД генетически неоднороден и может протекать с преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) при относительной инсулиновой недостаточности или с преимущественным дефектом секреции инсулина при ИР или без нее [3]. Секреция инсулина (как базальная, так и постпрандиальная) осуществляется в двух сочетающихся пульсирующих режимах с периодичностью 6–10 мин (высокочастотные колебания) и 90 мин (ультрадианные колебания). Базальная секреция происходит постоянно небольшими порциями, величина которых определяется в частности колебаниями уровня эндогенной глюкозы. Постпрандиальная секреция инсулина стимулируется глюкозой, поступающей в кровь после приема пищи и происходит в две фазы. В первую фазу (раннюю, быструю или острую) гормон высвобождается из гранул, находящихся вблизи клеточной мембраны. Эта фаза представляет собой раннюю реакцию на прием пищи. Концентрация инсулина в плазме быстро нарастает, достигает пика в течение нескольких минут и быстро снижается (общая длительность укладывается примерно в 10 мин). Вторую фазу секреции обеспечивают гранулы, находящиеся в глубине цитоплазмы. Они поступают к клеточной мембране и выделяют инсулин. Это происходит как с уже имеющимися гранулами, так и с новыми, образующимися в процессе синтеза инсулина. Вторая фаза более длительная, секреция инсулина нарастает постепенно и продолжается до нормализации уровня

глюкозы [4]. При СД 2 типа абсолютный дефект секреции инсулина появляется лишь на поздних стадиях заболевания, а большую часть периода болезни имеется сохраненная и даже (на ранних стадиях) усиленная функция бета-клеток поджелудочной железы, которая постепенно снижается [5, 6]. Устойчивость к гиперинсулинемии и скорость развития истощения секреторного аппарата поджелудочной железы генетически детерминированы [7]. При прогрессирующем уменьшении количества бета-клеток и постепенной потере ими способности реагировать на гипергликемию с развитием инсулиновой недостаточности к терапии добавляются ЛС, стимулирующие секрецию инсулина — препараты ПСМ. Наиболее часто (более чем в 70 % случаев) пациенты получают препараты II поколения (гликлазид, глибенкламид) или III поколения (глимепирид). ПСМ в 50 % случаев используются как монопрепараты для монотерапии, а в остальных случаях назначаются с другими сахароснижающими ЛС, в том числе и в виде комбинированных препаратов [8].

ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛИБЕНКЛАМИДА

Глибенкламид действует на рецепторы сульфонилмочевины (SUR), которые представляют собой регуляторную субъединицу АТФ-зависимого K^+ -канала. Различают два типа этих рецепторов — SUR₁, локализующиеся на поверхности мембран бета-клеток поджелудочной железы, участвующие в регуляции секреции инсулина и стимулируемые всеми ПСМ, и SUR₂, располагающиеся в миокарде (SUR_{2a}) и стенках артериальных сосудов (SUR_{2b}). Второй субъединицей K^+ АТФ-каналов является Kir6.x. Описано 2 гена, кодирующих субъединицу Kir6.1 и Kir6.2, и 2 гена, кодирующих SUR₁ и SUR₂. При этом различные комбинации Kir6.x и SUR представлены в разных тканях. Kir6.2 экспрессируются в бета-клетках, миокарде и скелетной мускулатуре, а Kir6.1 формируют пору K^+ АТФ-канала в гладких мышцах. В результате связывания глибенкламида с SUR закрываются АТФ-зависимые K^+ -каналы, нарушается калиевый ток, и происходит деполяризация клеточной мембраны. Параллельно открываются потенциал-зависимые Ca^{++} -каналы, что обеспечивает быстрое поступление в цитоплазму ионов кальция, накопление которых в бета-клетках поджелудочной железы вызывает экзоцитоз гранул и высвобождение инсулина из клетки [9]. Глибенкламид, помимо сульфонилмочевинной группировки, содержит еще бензамидную группу, которая также связывается с SUR; считается, что такая структура обуславливает наибольшую константу сродства ЛС к рецептору [10].

Таблица 1

ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ HbA1c В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Состояние пациента	Целевые уровни HbA1c В, %		
	Молодой возраст (до 44 лет)	Средний возраст (45–59 лет)	Пожилой возраст (60–74 лет) и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии и ССО	$<6,5$	$<7,0$	$<7,5$
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии и ССО	$<7,0$	$<7,5$	$<8,0$

Глибенкламид обладает самым сильным, по сравнению с другими ПСМ, сродством к SUR_1 , определяющим постоянный длительный сахароснижающий эффект препарата [11]. Глибенкламид очень сильно стимулирует вторую фазу секреции инсулина (при нормогликемии и гипергликемии) [12].

Особенности рецепторного взаимодействия, прочность связи с SUR_1 усиливают постприандальную и базальную секрецию инсулина, создавая угрозу гипогликемии [13]. В 2009 году изучалось влияние генетического полиморфизма SUR_1 (Nikolas N. et al.). Было показано, что пациенты с генотипом C/C SUR_1 16 экзона (дикого типа) имели достоверно более низкие уровни HbA_{1c}, чем пациенты с генотипом T/T. Пациенты с генотипом G/G SUR_1 31 экзона имели существенно более высокие уровни HbA_{1c} по сравнению с пациентами-носителями генотипа A/A [14, 15]. Глибенкламид обладает и эффектами, не связанными с панкреатическими бета-клетками. К этим эффектам, в частности, относятся повышение чувствительности периферических тканей, в первую очередь жировой и мышечной, к инсулину и возрастание усвоения глюкозы клетками: увеличение числа инсулиновых рецепторов, улучшение инсулин-рецепторного взаимодействия, восстановление трансдукции пострецепторного сигнала [16]. На уровне печени эти эффекты приводят к торможению глюконеогенеза [17]. Внепанкреатический механизм действия глибенкламида способствует утилизации дополнительного количества глюкозы и снижению уровня гликемии, что наряду с обеспечением высокой эффективности препарата дополнительно за счет нерегулируемой активности ведет к развитию гипогликемий [18]. Глибенкламид влияет на SUR_{2a} миокарда и SUR_{2b} артериальных сосудов, снижая «ишемическое preconditionирование» миокарда. Феномен «ишемического preconditionирования» (адаптации миокарда к будущей ишемии) возможен только при открытых АТФ-зависимых K^+ -каналах в мембранах миокарда и блокируется глибенкламидом [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА

Абсорбция

Глибенкламид является слабой кислотой, растворимость в воде — 0,1 мг/мл при 25 °С. Параметры растворения зависят от pH среды и размера частиц глибенкламида [20, 21]. Улучшение фармакокинетических свойств достигается оптимизацией абсорбции, что отражается и на некоторых других характеристиках.

Обычная (немикронизированная) форма глибенкламида начинает абсорбироваться из ЖКТ в течение первого часа после приема и составляет 48–84 %, но процесс растянут во времени, и T_{max} может достигать 4–6 ч. Поэтому действие немикронизированного глибенкламида, начинающееся в интервале от 40 мин до 2 ч после приема препарата, достигает максимума через 7–8 ч и длится 12 ч. Это несет угрозу гипогликемии даже при негрубых нарушениях режима питания или физических нагрузках в течение всего времени действия препарата (24 ч), стимулирующего в основном вторую фазу секреции. Особенности всасывания диктуют строгую рекомендацию принимать немикронизированный глибенкламид за 30–40 мин до еды. Как и другие ПСМ, глибенкламид подвергается незначительному метаболизму при пер-

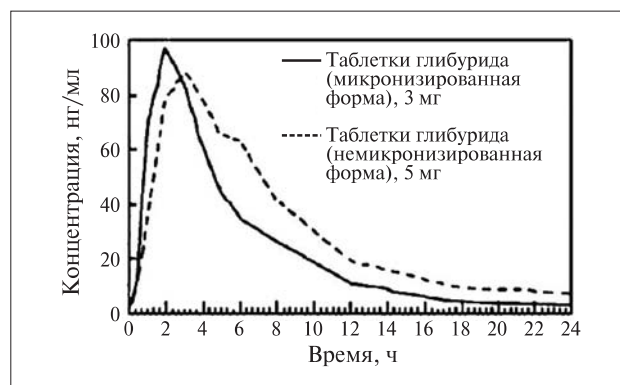


Рис. 1. Сравнение фармакокинетических кривых микро- и немикронизированных форм глибурида [22]

вом прохождении через печень, поэтому биодоступность, составляющая у него 49–59 %, лимитируется только абсорбцией. Добавление в таблетку в качестве вспомогательного вещества метилгидроксиэтилцеллюлозы улучшает растворение микро- и немикронизированного глибенкламида, концентрация препарата в плазме крови возрастает в 3–5 раз по сравнению с обычной формой [22]. Укорочение периода абсорбции при улучшении фармакокинетических свойств позволяет принимать препарат непосредственно перед едой. Полное растворение высокодисперсной формы (микро- и немикронизированного глибенкламида) в желудке в течение 5 мин обеспечивает более быструю абсорбцию (T_{max} 1–2 ч) и почти 100 % биодоступность. Лучшее совпадение C_{max} с пиком постприандальной гипергликемии и возможность за счет большей биодоступности использовать меньшие дозы относятся к достоинствам микро- и немикронизированного глибенкламида [23].

Распределение и связь с белком

Подавляющая часть ПСМ циркулирует в крови в связанном с белком виде (до 99 %). Объем распределения (V_d) глибенкламида относительно невелик: 9–10 л.

Биотрансформация

Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени изоферментами CYP3A4 и CYP2C9.

Выведение

Глибенкламид выводится с мочой и желчью поровну в виде метаболитов, в процессе образования которых снижается плазменная концентрация препарата. Несмотря на различия в $T_{1/2}$ (менее растворимый обычный глибенкламид имеет больший $T_{1/2}$ за счет увеличения времени всасывания), более полная абсорбция микро- и немикронизированной формы, которая лучше растворяется, создает такую же продолжительность действия, как и у обычного глибенкламида (24 ч). Суточная длительность действия самого активного препарата из группы ПСМ является недостатком, поскольку создает угрозу длительных и тяжелых гипогликемий [4, 24].

Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9 (CYP3A4 стенки кишки играет вспомогательную роль) с образованием неактивных метаболитов — 4-транс-гидрокси-гли-

бенкламида (М1) и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (М2), которые экскретируются почками и печенью примерно поровну [25]. Активность СУР2С9 зависит от ряда эндогенных и экзогенных факторов. Ген, кодирующий этот изофермент, обладает генетическим полиморфизмом. Лучше всего изучены однонуклеотидные полиморфизмы — «медленные» аллельные варианты СУР2С9*2 и СУР2С9*3, их носительство ассоциировано с повышенным риском развития гипогликемии [26].

СУР2С9 участвует в биотрансформации многих ЛС, включая ПСМ, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, фенитоин, непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол). Конкурируя за белки крови, сульфаниламиды¹ длительного действия, производные салициловой кислоты, фибраты также повышают плазменную концентрацию ПСМ. Индукторы соответствующих изоферментов СУР450, например, рифампицин, барбитураты способствуют снижению плазменной концентрации соответствующих ПСМ и их гипогликемизирующей активности [27].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГЛИБЕНКЛАМИДОМ

При применении глибенкламида, как и любого другого ПСМ, имеется больший или меньший риск возникновения гипогликемии, что связано с глюкозозависимым действием препарата. Это осложнение скорее является не нежелательной реакцией, а результатом абсолютной или относительной передозировки, поскольку развивается в случаях неадекватности питания или физических нагрузок принятой дозы, в связи с сопутствующими заболеваниями, приемом взаимодействующих с глибенкламидом препаратов, у пациентов с особенностями генетиче-

ского статуса. У больных пожилого и старческого возраста гипогликемии чаще встречаются при нарушении режима приема препаратов в связи с ухудшением памяти. Нарушения функций почек (СКФ < 60 мл/мин), гипоальбуминемия могут вызвать повышение концентрации глибенкламида и стать причиной гипогликемии. В связи с тем, что через почки выводится только половина активного вещества, для соматически компенсированных больных использование препарата возможно под контролем СКФ в дозах, не превышающих средние терапевтические. Абсолютным противопоказанием к использованию глибенкламида является СКФ мл/мин. Перечень нежелательных реакций, вызываемых препаратами сульфонилмочевины, представлен в таблице 2.

Аллергические реакции могут не ограничиваться изменениями кожи и слизистых оболочек (включая макулопапулезные и буллезные высыпания), но поражать и другие системы, приводя к артралгии, лихорадке, васкулиту, протеинурии, отеку Квинке, одышке, анафилаксии. Возможно и токсико-аллергическое поражение кожи и слизистых в виде синдромов Стивенса—Джонсона и Лайелла. Глибенкламид, увеличивая секрецию инсулина, может провоцировать повышение массы тела. Среди желудочно-кишечных нарушений нечасто появляется «металлический» привкус во рту. Гепатотоксические эффекты требуют немедленной отмены препарата, поскольку могут привести к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. Нежелательные реакции глибенкламида часто носят дозозависимый характер [4].

Потенциал вариабельности терапевтического эффекта и развитие нежелательных реакций могут быть связаны с характеристиками активного вещества. В 2010 году в систематическом обзоре оценивались нежелательные реакции глибенкламида. В трех из 11 исследований отмечалось повышение частоты гипогликемий у пациентов, получавших монотерапию немикронизированным глибенкламидом [28]. В рандомизированном сравнительном исследовании с применением двойного слепого метода контроля

¹ Плюс конкурентное подавление ферментативного расщепления ПСМ в печени и прямая стимуляция секреторной активности бета-клеток поджелудочной железы.

Таблица 2

ПЕРЕЧЕНЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПРЕПАРАТАМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ [4]

Частые	Редкие
Метаболические: — гипогликемия — повышение массы тела Желудочно-кишечные нарушения: — потеря аппетита — отрыжка — изжога — тошнота и изредка рвота — ощущение тяжести в эпигастрии — метеоризм — абдоминальные боли — диарея или запор Кожные реакции: — кореподобная сыпь — пятнисто-папулезная сыпь — крапивница — дисульфирамоподобная реакция	Кожные реакции (могут сопровождаться зудом): — фотодерматоз — сыпь петехиальная или похожая на красный плоский лишай — полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдромы Стивенса—Джонсона и Лайелла) — экзема — эритродермия Гематологические нарушения: — тромбоцитопения — лейкопения — агранулоцитоз — апластическая анемия — панцитопения — гемолитическая анемия — порфирия (как острая печеночная, так и поздняя кожная) Гепатотоксические эффекты: — транзиторное повышение активности печеночных ферментов — гепатит — внутрипеченочный холестаз (холестатическая желтуха) — печеночная недостаточность

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ ПРЕПАРАТЫ ГЛИБЕНКЛАМИДА [30]

Торговое наименование препарата, производитель	Состав одной таблетки	
	Действующее вещество, мг	Вспомогательные вещества, мг
МАНИНИЛ Берлин-Хеми/ А. Менарини	глибенкламид — 5,000	Лактозы моногидрат — 90,000; крахмал картофельный — 48,697; магния стеарат — 1,500; тальк — 2,250; желатин — 2,550; краситель пунцовый [Понсо 4R] (E 124) — 0,003
МАНИНИЛ Берлин-Хеми/ А. Менарини	Глибенкламид (микроинирированная форма) — 3,5000	Лактозы моногидрат — 63,9967; крахмал картофельный — 27,7500; гимэтеллоза — 11,0000; кремния диоксид коллоидный — 3,5000; магния стеарат — 0,2500; краситель пунцовый [Понсо 4R] (E 124) — 0,0033
МАНИНИЛ Берлин-Хеми/ А. Менарини	Глибенкламид (микроинирированная форма) — 1,7500	Лактозы моногидрат — 68,99967; крахмал картофельный — 26,0000; гимэтеллоза — 11,0000; кремния диоксид коллоидный — 2,0000; магния стеарат — 0,2500; краситель пунцовый [Понсо 4R] (E 124) — 0,00033
ГЛИБЕНКЛАМИД ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н. А. Семашко», Россия	Глибенкламид — 5,00	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 90,00; крахмал картофельный — 33,25; повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) — 0,45; магния стеарат — 1,30
ГЛИБЕНКЛАМИД ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия	Глибенкламид — 5	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 74,770; крахмал картофельный — 62,373; магния стеарат — 1,200; карбоксиметилкрахмал натрия (крахмала натрия гликолят, примоджель) — 3,000; повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) — 3,630; краситель азорубин (E122) — 0,027
ГЛИБЕНКЛАМИД ОАО «Биосинтез», Россия	Глибенкламид — 5	Лактозы моногидрат (сахар молочный), повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский), магния стеарат, крахмал картофельный
ГЛИБЕНКЛАМИД (ООО «Атол»), Производитель ООО «Озон», Россия	Глибенкламид — 1,75	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 76,50; крахмал кукурузный — 15,00; повидон-K25 — 3,00; магния стеарат — 0,75; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 3,00
ГЛИБЕНКЛАМИД (ООО «Атол»), Производитель ООО «Озон», Россия	Глибенкламид — 3,50	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 153,00; крахмал кукурузный — 30,00; повидон-K25 — 6,00; магния стеарат — 1,5; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 6,00
ГЛИБЕНКЛАМИД (ООО «Атол»), Производитель ООО «Озон», Россия	Глибенкламид — 5,00	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 151,50; крахмал кукурузный — 30,00; повидон K25 — 6,00; магния стеарат — 1,5; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 6,00
ГЛИБЕКС М. Дж. Биофарм, Пвт. Лтд., Индия	Глибенкламид — 5,00	Крахмал кукурузный — 68,0; тальк — 2,0; магния стеарат — 1,0; лактозы моногидрат — 36,75; кремния диоксид коллоидный безводный — 2,0; карбоксиметилкрахмал натрия — 2,0; метилпарагидроксibenзоат — 0,13; пропилпарагидроксibenзоат — 0,013; краситель пунцовый [Понсо 4R] — 0,02; краситель солнечный закат желтый — 0,02
ГЛИМИДСТАДА Штада Арцнаймиттель	Глибенкламид — 3,50	Лактозы моногидрат — 129,25; крахмал кукурузный — 34,30; повидон-K25 — 2,52; магния стеарат — 0,43
СТАТИГЛИН (ООО «Фармсинтез- Тюмень»); Производитель «Фармсинтез-Тюмень»; АО Фармсинтез (Иркутск), Россия	Глибенкламид — 1,75; 3,5; 5	Лактозы моногидрат — 46,5/93,0/50,0; повидон-K30 — 1,75/3,5/5,0; гипролоза низкозамещенная — 11,5/23,0/23,0; целлюлоза микрокристаллическая — 23,5/47,0/47,0; карбоксиметилкрахмал натрия — 4,0/8,0/8,0; кремния диоксид коллоидный — 0,5/1,0/1,0; натрия стеарилфумарат — 0,5/1,0/1,0

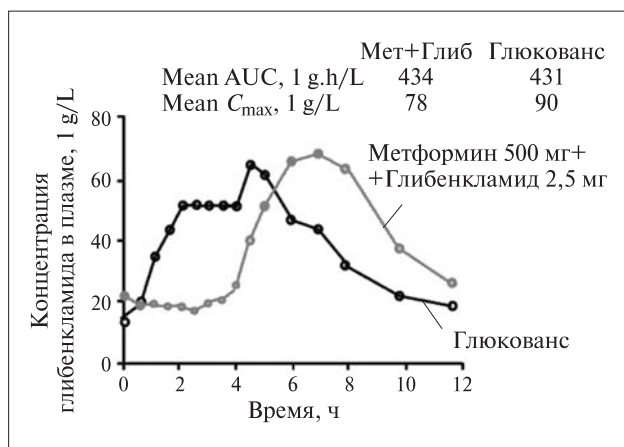


Рис. 2. Сравнение фармакокинетических кривых немикронизированного глибенкламида в свободной микронизированной форме и фиксированной комбинации (глюкованс) с метформином [33]

206 пациентов с СД 2 типа 4 недели до включения в исследование принимали немикронизированный глибенкламид. После включения в исследование одна группа продолжила прием обычного препарата, другая перешла на микронизированную форму, содержащую на 30 % меньше активного вещества. C_{max} микронизированного глибенкламида в дозе 3 мг оказалась близкой к C_{max} в дозе 5 мг (соответственно 106 и 104 мкг/мл). AUC при использовании микронизированной дозы 3 мг составила 568 мкг·ч/л. При применении обычного глибенкламида в дозе 5 мг AUC оказалась больше (746 мкг·ч/л). Конечными точками исследования являлись степень компенсации (в группах не различалась) и уровень HbA1c (7,5 % при приеме обычной формы, 7,4 % при использовании микронизированного глибенкламида) [29].

Для немикронизированного глибенкламида 5 мг рекомендован прием препарата в зависимости от возраста, тяжести течения диабета, концентрации глюкозы в крови (натощак и через 2 ч после еды). Начальная доза составляет 0,5–1 таблетка (2,5–5 мг) один раз в сутки. Если начальная доза не приводит к достижению адекватного метаболического контроля, ее повышают с интервалами от нескольких дней до одной недели, вплоть до достижения требуемой терапевтической дозы, которая не должна превышать максимальную. Максимальная суточная доза препарата — 15 мг. Препарат следует принимать за 20–30 мин до еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Суточные дозы препарата, составляющие до 2 таблеток, следует принимать один раз в сутки — утром, перед завтраком. Более высокие дозы делят на утренний и вечерний прием в соотношении 2:1. Переход с других гипогликемических

препаратов на препарат глибенкламида следует начинать под наблюдением врача с 0,5–1 таблетки в сутки (2,5–5 мг), постепенно повышая дозу до необходимой терапевтической. Для микронизированного глибенкламида средней суточной дозой является 10,5 мг, максимальной — 14 мг. Принимают препарат сразу перед едой, шаг титрации 1,75 мг. Перечень зарегистрированных в России препаратов, содержащих глибенкламид, представлен в таблице 3.

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА С МЕТФОРМИНОМ

С целью повысить комплаентность пациентов, получающих глибенкламид, были созданы препараты фиксированной комбинации с метформином. Совместное применение глибенкламида и метформина у пациентов СД 2 типа по сахароснижающей активности сопоставимо с терапией инсулином. При этом целевой уровень гликемии поддерживается меньшими дозами каждого из компонентов, что снижает количество нежелательных реакций. Особенно это значимо для пациентов, у которых метформин, принимаемый традиционно после еды, даже в средних терапевтических дозах вызывает метеоризм и диарею.

Комбинированным препаратом является глибомет, включающий метформин (400 мг) и глибенкламид (2,5 мг). Прием метформина вместе с едой делает его менее активным, но повышает активность глибенкламида в комбинации. Не содержит лактозу, что является преимуществом препарата. Гипогликемический эффект препарата развивается через 2 ч и продолжается 12 ч. Глибенкламид быстро и достаточно полно (84 %) абсорбируется в ЖКТ, время достижения максимальной концентрации 7–8 ч. Связь с белками плазмы крови составляет 97 %. Почти полностью метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками — 50 % и с желчью — 50 %. Период полувыведения составляет от 5 до 10 ч. Глибомет назначается в дозе 2–4 таблетки в сутки. Обычно в 2 приема — утром и вечером, в редких случаях — 3 раза в сутки в зависимости от состояния углеводного обмена и ранее проводимой терапии, с последующим еженедельным титрованием дозы под контролем состояния углеводного обмена. Максимальная суточная доза — 6 таблеток препарата [30]. В 2001 году в России изучалась эффективность комбинированного препарата глибомет с фиксированной дозировкой метформина 400 мг и глибенкламида 2,5 мг в одной таблетке. Исследование длилось 3 месяца, включало 200 испытуемых, исследователи не зафиксировали тяжелых гипогликемий и прибавки массы тела у пациентов. Аналогичные данные получили в исследовании с участием 600 пациентов [31, 32].

Примером фиксированной комбинации, содержащей глибенкламид (2,5 мг или 5 мг) и метформин (500 мг), является глюкованс. Глибенкламид представлен в виде микронизированной формы, пик концентрации глибенкламида в плазме наступает раньше, чем при использовании аналогичной комбинации с немикронизированной формой, что позволяет принимать препарат вместе с едой. Согласно инструкции, абсорбция глибенкламида из ЖКТ составляет более 95 %. C_{max} достигается примерно за 4 ч, объем распределения — около 10 л. Связь с белками плазмы составляет 99 %. Метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, кото-

Таблица 4

ДИНАМИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ HbA1c В НАЧАЛЕ И КОНЦЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (n = 600 человек) [32]

HbA1c, %	До исследования, %	После исследования, %
<7,5	10	20
7,5–9,0	20	65
>9,0	70	15

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГЛИБЕНКЛАМИДА [30]

Торговое наименование препарата, производитель	Состав одной таблетки	
	Действующее вещество, мг	Вспомогательные вещества, мг
МЕТГЛИБ (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия)	метформина гидрохлорид — 400; глибенкламид — 2,5	кальция гидрофосфата дигидрат — 44; крахмал кукурузный — 39; кроскармеллоза натрия — 12; макрогол (полиэтиленгликоль 6000) — 12; натрия стеарилфумарат — 3; повидон — 52; целлюлоза микрокристаллическая — 35,5 <i>пленочная оболочка:</i> опадрай оранжевый — 20, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 6,75; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 6,75; тальк — 4; титана диоксид — 2,236; краситель железа оксид красный — 0,044; краситель железа оксид желтый — 0,22
МЕТГЛИБ ФОРС (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия)	глибенкламид — 2,5; метформина гидрохлорид — 500	крахмал кукурузный — 56,5; кальция гидрофосфата дигидрат — 62,5; кроскармеллоза натрия — 15; макрогол (полиэтиленгликоль 6000) — 15; повидон К-30 — 50; натрия стеарилфумарат — 4; целлюлоза микрокристаллическая — 44,5 <i>пленочная оболочка:</i> опадрай оранжевый — 25, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 8,438; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 8,437; тальк — 5; титана диоксид — 2,795; краситель железа оксид желтый — 0,275; краситель железа оксид красный — 0,055
	глибенкламид — 5; метформина гидрохлорид — 500	крахмал кукурузный — 55; кальция гидрофосфата дигидрат — 62; кроскармеллоза натрия — 15; макрогол (полиэтиленгликоль 6000) — 15; повидон К-30 — 50; натрия стеарилфумарат — 4; целлюлоза микрокристаллическая — 44 <i>пленочная оболочка:</i> опадрай белый — 25, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 8,438; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 8,437; тальк — 5; титана диоксид — 3,125
ГЛЮКОВАНС (Мерк Сантэ с.а.с., Франция)	глибенкламид — 2,5; метформина гидрохлорид — 500	<i>ядро:</i> кроскармеллоза натрия — 14,0; повидон К-30 — 20,0; целлюлоза микрокристаллическая — 56,5; магния стеарат — 7,0 <i>оболочка:</i> опадрай ОУ-L-24808 розовый — 12,0; лактозы моногидрат — 36,0 %; гипромеллоза 15сР — 28,0 %; титана диоксид — 24,39 %; макрогол — 10,00 %; железа оксид желтый — 1,30 %; железа оксид красный — 0,3 %; железа оксид черный — 0,010 %; вода очищенная — q.s.
	глибенкламид — 5; метформина гидрохлорид — 500	<i>ядро:</i> кроскармеллоза натрия — 14,0; повидон К-30 — 20,0; целлюлоза микрокристаллическая — 54,0; магния стеарат — 7,0 <i>оболочка:</i> опадрай 31-F-22700 желтый — 12,0; лактозы моногидрат — 36,0 %; гипромеллоза 15 сР — 28,0 %; титана диоксид — 20,42 %; макрогол — 10,00 %; краситель хинолин желтый — 3,00 %; железа оксид желтый — 2,50 %; железа оксид красный — 0,08 %; вода очищенная — q.s.
БАГОМЕТ ПЛЮС (ООО «ВАЛЕАНТ», Россия)	метформина гидрохлорид — 500; глибенкламид — 2,5	<i>ядро:</i> кроскармеллоза натрия; магния стеарат; крахмал; целлюлоза микрокристаллическая; повидон; лактоза моногидрат <i>оболочка:</i> опадрай II белый YS-30-18056 (готовая смесь для оболочки, состоящая из лактозы моногидрата, гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы); титана диоксида и триацетина в соотношении 40:40:10:10); опадрай прозрачный YS 1-7006 (готовая смесь для оболочки, состоящая из гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы) и полиэтиленгликоля (макрогола) в соотношении 90:10); натрия сахаринат; ванилин

Таблица 5 (окончание)

Торговое наименование препарата, производитель	Состав одной таблетки	
	Действующее вещество, мг	Вспомогательные вещества, мг
БАГОМЕТ ПЛЮС (ООО «ВАЛЕАНТ», Россия)	метформина гидрохлорид — 500; глибенкламид — 5,0	<i>ядро:</i> кроскармеллоза натрия; магния стеарат; крахмал; целлюлоза микрокристаллическая; повидон; лактоза моногидрат <i>оболочка:</i> опадрай II белый YS-30-18056 (готовая смесь для оболочки, состоящая из лактозы моногидрата, гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы), титана диоксида и триацетина в соотношении 40:40:10:10); опадрай прозрачный YS 1-7006 (готовая смесь для оболочки, состоящая из гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы) и полиэтилен гликоля (макрогола) в соотношении 90:10); натрия сахаринат; ванилин; бриллиантовый синий
Глюконом Плюс (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия)	глибенкламид — 2,50 или 5,00; метформина гидрохлорид — 500	<i>ядро:</i> целлюлоза микрокристаллическая — 61,50 или 57,2; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 12,00 или 13,80; кроскармеллоза натрия — 18,00; магния стеарат — 6,00 <i>оболочка для дозировки 2,5 + 500:</i> OPADRY® 20A230018 Orange [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз) — 7,92; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 4,62; тальк — 3,78; титана диоксид — 1,65; краситель солнечный закат желтый (E110) — 0,03] — 18,00 <i>оболочка для дозировки 5 + 500:</i> VIVACOAT® PM-2P-050 [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз) — 9,00; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 0,90; полиэтиленгликоль 3350 — 0,90; титана диоксид — 4,75; тальк — 1,80; краситель железа оксид желтый (E172) — 0,26; краситель хинолиновый желтый (E104) — 0,37; краситель солнечный закат желтый (E110) — 0,02] — 18,00
ГЛИБОМЕТ (Лаборатория Гуидотти С.п. А., Италия, произведено Берлин-Хеми АГ)	метформина гидрохлорид — 400; глибенкламид — 2,5	<i>ядро:</i> целлюлоза микрокристаллическая — 65,0; крахмал кукурузный — 57,5; кремния диоксид коллоидный — 20,0; желатин — 40,0; глицерин (глицерол) — 17,5; тальк — 15,0; магния стеарат — 7,5 <i>оболочка:</i> ацетилфталилцеллюлоза — 2,0; диэтилфталат — 0,5; тальк — 2,5
ГЛЮКОНОРМ (М. Дж. Биофарм Pvt. Лтд, Индия)	метформина гидрохлорид — 400; глибенкламид — 2,5	целлюлоза микрокристаллическая — 100,0; крахмал кукурузный — 20,0; кремния диоксид коллоидный — 20,0; желатин — 10,0; глицерол — 10,0; магния стеарат — 7,0; тальк — 15,0; кроскармеллоза натрия — 30,0; карбоксиметилкрахмал натрия — 18,3; целлацефат — 2,0; диэтилфталат — 0,2

рые выводятся почками (40 %) и с желчью (60 %). Период полувыведения — от 4 до 11 ч. Биодоступность глюкованса, согласно инструкции, идентична свободной комбинации обоих компонентов, а фармакокинетика метформина не изменяется [30]. Это верно при условии, что отдельно взятые препараты принимаются вместе перед едой, а микронизация глибенкламида в препарате сравнения сопоставима по процентному распределению микрочастиц определенных размеров с микронизацией глибенкламида в глюковансе.

В исследовании (Donahue S. R. et al., 2002) *AUC* глюкованса увеличилась в 2 раза до 3 ч дня [$p < 0,001$], хотя величина *AUC* в течение интервала введения была эквивалентна для обеих композиций. Был сделан вывод о неэквивалентности равных доз глибенкламида в свободной комбинации с метформином и в микронизированной форме в фиксирован-

ной комбинации в препарате глюкованс [33]. При одновременном приеме с пищей абсорбция метформина снижается и задерживается, что позволяет уменьшить его неблагоприятное влияние на ЖКТ. В таблетке глюкованса метформин усиливает абсорбцию глибенкламида. Для снижения риска гипогликемии глюкованс назначают в дозе 2,5/500 мг или 5/500 мг один раз в сутки. Для достижения целевых показателей HbA1c дозу препарата постепенно повышают каждые 2 недели. При неэффективности глюкованс назначают в дозе 5/500 мг по 1–2 таблетки в сутки. В случае перевода с режима совместного применения метформина и глибенкламида на глюкованс начинают с дозы 1–2 таблетки в сутки в зависимости от ранее используемой дозы указанных препаратов. Практически во всех исследованиях глюкованс сравнивали с монотерапией немикронизированным глибенкламидом изолированно или в нефиксированной

комбинации с метформином. Все исследования продемонстрировали приоритет глюкованса, доказав его эффективность и большую безопасность. У пациентов с HbA1c, превышающим 8 %, глюкованс при меньших дозировках снижал HbA1c на 3,2 %, в то время как немикронизированный глибенкламид в комбинации с метформином — на 1,9 %. У пациентов с HbA1c менее 8 % чаще имели место гипогликемии [34]. Максимальная суточная доза глюкованса составляет 15–20 мг, предпочтителен прием во время завтрака и в ужин (для снижения риска ночной гипогликемии суточную дозу делят в соотношении 2:1). Глюкованс является самым активным препаратом глибенкламида.

ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ В СООТВЕТСТВИИ С ПРАВИЛАМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

Для активного вещества глибенкламида важными параметрами являются размер частиц и их распределение в таблетке, особенно для микронизированной формы степень микронизации влияет как на всасывание, так и на стабильность и срок годности препаратов. Поэтому при производстве необходимо максимально точное соблюдение технологии микронизации. Большое значение имеет температура на всех стадиях жизненного цикла препарата.

Очень многое зависит от наличия вспомогательных веществ.

Препараты глибенкламида содержат лактозу, поэтому их применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. Присутствие лактозы в таблетке может быть значимо для абсорбции и носит дозозависимый характер [35]. Препараты немикронизированного глибенкламида, выпускаемые разными производителями, содержат лактозу в разных количествах. В таблетки глибенкламида добавляются дезинтегранты для облегчения растворения (крахмал, повидон, натрия крахмал гликолят). Они отличаются высокой эффективностью при низких концентрациях (2–5 %). Производные целлюлозы, также входящие в препараты глибенкламида (кроскармеллоза натрия, гимэтеллоза, гипроллоза) имеют разный молекулярный вес. Взятые в эквивалентных количествах, они дают разные результаты по скорости высвобождения активной субстанции. Это зависит от молекулярной массы, гидрофильности, способности к набуханию. Образование геля на определенном этапе препятствует растворению [36].

При производстве в состав вводят лубриканты для уменьшения силы трения, возникающей вследствие контакта рабочих частей машины с таблеточной массой. Так, препараты глибенкламида могут содержать магния стеарат, кремния диоксид коллоидный. Лубриканты могут влиять на кинетику высвобождения действующего вещества из таблетки, а также на время дезинтеграции таблетки, ее прочность [37].

Правила надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice, GDP) направлены на обеспечение сохранения качества лекарственных препаратов, в том числе глибенкламида, при его движении от производителя до потребителя. Важными факторами для микронизированных форм являются срок и условия хранения. Растворимость глибенкламида

снижается с увеличением температуры, и, согласно экспериментальным исследованиям, при 37 °C растворимость глибенкламида примерно в 4,7 раз ниже его растворимости при 25 °C [38, 39]. Микронизированный глибенкламид менее стабилен, чем немикронизированный, может слеживаться [40].

Стандарт GCP (Good Clinical Practice, надлежащая клиническая практика) — международный стандарт этических норм и качества научных исследований, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования).

Биоэквивалентность препаратов глибенкламида

Глибенкламид (в США — глибурид) входит в «Оранжевую книгу» лекарственных препаратов, для которых характерно наличие теоретических или доказанных в клинических исследованиях проблем биоэквивалентности. Рекомендуемые пределы доверительного интервала 80–125 % [41]. В настоящее время на отечественном рынке лекарственных средств представлены четыре группы препаратов глибенкламида.

1. Для немикронизированной формы глибенкламида критически значимой является абсорбция, которая влияет на время приема препарата по отношению к времени приема пищи и служит причиной сложности подтверждения биоэквивалентности в этой группе. Эффективность и безопасность использования связаны с C_{max} и T_{max} . Согласно данным литературы, абсолютная биодоступность этой формы может находиться в диапазоне 24–69 %, что приводит к непредсказуемости результатов лечения.

Препараты содержат лактозу, но в разных количествах, что может быть критичным для пациентов с лактазной недостаточностью.

Прием препарата может вызвать гипогликемию при перерывах в еде более 3 ч, при низкокалорийной диете, больших физических нагрузках.

По отношению к референтному препарату манинил 5 мг все воспроизведенные препараты глибенкламида с замедленным всасыванием в этой дозировке могут быть признаны взаимозаменяемыми при соответствии критериям взаимозаменяемости [1].

2. Препарат глимомет, содержащий глибенкламид 2,5 мг и метформин 400 мг является референтным для воспроизведенных препаратов с той же дозировкой и замедленным всасыванием. Препарат более активен, чем равная доза глибенкламида немикронизированного при монотерапии. Метформин ускоряет всасывание глибенкламида, что может делать глибенкламид из первой группы неэквивалентным глибенкламиду в равной дозе в комбинированном препарате из второй группы. Препараты внутри второй группы (глимомет, глюконорм, метглиб) могут быть признаны взаимозаменяемыми при соответствии критериям взаимозаменяемости.

3. Микронизированный глибенкламид. Референтным монокомпонентным препаратом является манинил 1,75 мг; 3,5 мг. Эта форма с быстрым всасыванием имеет биодоступность, приближающуюся к 100 %, что позволяет прогнозировать сахароснижающую активность препарата по T_{max} и C_{max} , и делает его более эффективным, но и более опасным при нарушении правил использования. Значение имеют качество микронизации, вспомогательные вещества, температура производства, хранения, транспортировки. Прием препарата может вызвать гипогликемию при

задержке приема пищи, при низкокалорийной диете, больших физических нагрузках.

Препараты признаются взаимозаменяемыми внутри группы при соответствии критериям взаимозаменяемости.

4. Референтному препарату глюковансу, содержащему глибенкламид 2,5 мг или 5 мг и метформин 500 мг, может соответствовать воспроизведенный препарат с той же дозировкой и быстрым всасыванием. Значимыми являются как T_{max} , так и C_{max} , поскольку они зависят от степени микронизации и дозы. Значение имеют качество микронизации, вспомогательные вещества, температура производства, хранения, транспортировки. Прием препарата может вызвать гипогликемию при задержке приема пищи, при низкокалорийной диете, больших физических нагрузках.

Препараты признаются взаимозаменяемыми внутри группы при соответствии критериям взаимозаменяемости.

Терапевтическая эквивалентность

Наиважнейшим для пациентов с СД является время между приемом препарата и приемом пищи, в том числе и при определении взаимозаменяемости препаратов глибенкламида.

Это время зависит от абсорбции, показателя сахара перед приемом препарата, количества углеводов в пище, целевых значений сахара крови через 2 ч после еды. Для препарата существует рекомендация титрования дозы путем контроля гликемии при переводе пациента с немикронизированной формы на микронизированную, также рекомендовано частое определение гликемии при нарушениях диеты и режима физических нагрузок, снижение дозы при развитии хронической болезни почек. Так как активно применяются обе формы препарата как для монотерапии, так и в фиксированных комбинациях, несоблюдение правил использования служит причиной развития дозозависимых нежелательных реакций.

Проводившийся с 01.01.2015 г. по 30.06.2015 г. анализ 7224 спонтанных сообщений российской базы данных в 39,2 % случаев выявил нежелательные реакции препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Для глибенкламида достоверно больший удельный вес ($p < 0,05$) был у варианта замен, когда только один из воспроизведенных лекарственных препаратов приводил к нежелательным реакциям (гепатотоксичность) в 90,0 % случаев. Исследование подтвердило возможность применения воспроизведенных препаратов для большинства зарегистрированных препаратов глибенкламида в России [42]. На практике о гипогликемии, не требующей госпитализации, обычно в органы фармаконадзора не сообщают. Снижение рисков происходит путем расширения противопоказаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение целевых значений HbA1c от 6,5 до 7,5 % при использовании глибенкламида сопряжено с риском развития гипогликемических состояний, именно поэтому вопрос взаимозаменяемости стоит очень остро. Терапевтическая неэквивалентность при подтвержденной биоэквивалентности может быть связана с особенностями течения СД, полиморфизмом CYP2C9, генов рецепторов, взаимодействием

лекарственных средств, недостаточной информированностью пациента, его низкой комплаентностью. Поэтому крайне важно результаты исследований препаратов, содержащих глибенкламид, надлежащим образом проецировать на разные популяции пациентов. Так, в настоящее время в практическом здравоохранении пациентам с СД препараты глибенкламида назначает терапевт, не располагающий необходимым временем для объяснения особенностей их использования.

Перевод пациента с одного препарата глибенкламида на другой, биоэквивалентность которого доказана, приводит к терапевтической эквивалентности и уравнивает риски гипогликемии, гарантируя взаимозаменяемость.

При назначении пациенту препарата, содержащего глибенкламид, с другой скоростью всасывания контроль сахара в крови обязателен.

В соответствии с современными Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [4], глибенкламид не рекомендован для монотерапии при впервые выявленном СД лицам старше 60 лет. Препараты глибенкламида не рекомендуется назначать пациентам с ишемической болезнью сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, поражение одного или нескольких коронарных сосудов), с ишемическим или геморрагическим инсультом в анамнезе, с заболеванием периферических артерий (с симптоматикой или без), с сердечной недостаточностью, с хронической болезнью почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), с ожирением. HbA1c от 7,6 до 9 % у пациентов без кетоацидоза [43] и сосудистой патологии при некотором стаже диабета в составе комбинированной терапии — ниша, занимаемая препаратами, содержащими глибенкламид.

При планировании клинических исследований целесообразно определение полиморфизма фермента CYP2C9.

В инструкции к препаратам глибенкламида обязательно должно быть указание на то, содержится ли глибенкламид в микронизированной форме или в немикронизированной.

Обязательной частью контроля качества препаратов, содержащих глибенкламид, должен стать мониторинг нежелательных реакций методом анализа спонтанных сообщений [44].

Таким образом, установление взаимозаменяемости препаратов глибенкламида является сложной, но решаемой задачей [45].

ЛИТЕРАТУРА

1. Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Романов БК, Прокофьев АБ, Ягудина РИ; исполн.: Аляутдин РН, Журавлева МВ. М.; 2015. 274 с. № ГР 11511740009. Деп. в ЦИТИС 16.02.2016, № ИКРБС 216021650027.
2. Машковский МД. Лекарственные средства. Т. 1. М.: Медицина; 1984.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2017; 20(1S): 1–112.
4. Кунес ВГ, Сычев ДА, Андреев ДА, Архипов ВВ, Батищева ГА, Бердникова НГ и др. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

5. Robertson RP, Porte D. The glucose receptor a defective mechanism in diabetes mellitus distinct from the beta adrenergic receptor. *J Clin. Invest.* 1973; 52(4): 870–6.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–1607.
7. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest.* 1993; 92(5): 2092–8.
8. Шестакова МВ. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». *Сахарный диабет* 2011; (4): 75–80.
9. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 42(8): 903–19.
10. Недосугова ЛВ, Балаболкин МИ. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа. М.: МедЭкспертПресс; 2008.
11. Muller G, Hartz D, Punter J, Okonopoulou R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1191(2): 267–77.
12. Cozma LS, Luzio SD, Dunne GJ, Langendorg KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care* 2002; 25(8): 1271–6.
13. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase β -cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 1989; 38(8): 767–72.
14. Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjadic Rotkovic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch Med Res.* 2009; 40(5): 387–92.
15. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, Kovacs P. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009; 41(5): 387–90.
16. Балаболкин МИ, Кремская ВМ, Клебанова ЕМ. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2. *Consilium medicum* 2001; 3(11): 535–40.
17. Nyomba BL, Freymond D, Raz I, Stone K, Mott DM, Bogardus C. Skeletal muscle glycogen synthase activity in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus after glyburide therapy. *Metab Clin Exp.* 1990; 39(3): 1204–10.
18. De Fronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1984; 7(1): 72–80.
19. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999; 20(6): 439–46.
20. Bartsch SE, Abberger T, Griesser UJ. Melt granulation of solid dispersions — granulation mechanism, tableting and dissolution behavior. *Abstr. 17th Congress of the Austrian Pharmaceutical Society.* Graz, 24–26 April, 2003.
21. Wei H, Lobenberg R. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug. *Eur J Pharm Sci.* 2006; 29(1): 45–52.
22. Карпов ОИ. Микроинизированный глибенкламид — модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат. *Русский медицинский журнал* 2006; (26): 1940–3.
23. Glyburide Micronized Description. Available from: <https://www.drugs.com/pro/glyburide-micronized.html>.
24. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of ¹⁴C-labelled HB 419. *Horm Metab Res.* 1969; 1 (Suppl. I): 51–4.
25. Городецкая ВВ, Городецкая ГИ, Ших ЕВ, Жуковская АВ. Можно ли вызвать медикаментозную индукцию изоферментов цитохрома P450, метаболизирующих препараты сульфонилмочевин у больных сахарным диабетом 2 типа с полиморфизмом генов, кодирующих эти изоферменты? *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия* 2013; (2): 20–6. Available from: <http://macff.ru/images/arhiv/2013-2.pdf>.
26. Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphism on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(8): 797–801.
27. Рудакова ИП, Ильина ИГ, Скачилова СЯ, Мелентьева ТА, Михайлов ОВ, Самылина ИА. Полиморфизм и свойства лекарственных средств. *Фармация* 2009; (8): 42–44.
28. Зилова АВ, Моргунова ТБ, Терехова АЛ. Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевин по сравнению с другими секрететагогами: систематический обзор. *Сахарный диабет* 2010; (2): 85–90.
29. Carlson RF, Isley WL, Ogrinc FG, Klobucar TR. Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Ther.* 1993; 15(5): 788–96.
30. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
31. Анциферов МБ, Майоров АО. Использование комбинированного перорального сахароснижающего препарата Глибомет в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. М.: Берлин-Хем/Группа Менарини; 2001.
32. Аметов АС. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
33. Donahue SR, Turner KC, Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(15): 1301–9.
34. Никонова ТВ. Современный алгоритм лечения сахарного диабета типа 2. Кому и как назначать комбинированные сахароснижающие препараты. *Consilium medicum* 2008; 10(9): 25–9.
35. 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(6): 677–87.
36. Трофимов СВ. Высокомолекулярные эфиры целлюлозы. Механизмы действия в матричных таблетках пролонгирующего действия. Зависимость профиля высвобождения активной субстанции от молекулярной массы и гидрофильных свойств полимера. *Фармация и фармакология* 2015; 3(5): 18–25.
37. Могилук В. Лубриканты для твердых лекарственных форм: Comprimol 888 АТО и Precirol АТО 5. *Фармацевтическая отрасль* 2010; (6): 60–3.
38. Suleiman MS, Najib NM. Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide. *Int J Pharm.* 1989; 50(2): 103–9.
39. Yalkowsky SH, He Y. Handbook of aqueous solubility data. New York: CRC Press; 2003.
40. Трофимов СВ, Степанова ЭФ. Лекарственные формы глибенкламида: современные технологии для решения актуальных проблем. Разработка и регистрация лекарственных средств 2014; (7): 64–7.
41. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 37th edition. 2017. Available from: <https://goo.gl/LAUEC2>.
42. Романов БК, Сакаева ИВ, Бунятян НД, Васильев АН, Бондарев ВП, Прокофьев АБ и др. Алгоритм оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов. *Российский медицинский журнал* 2015; (5): 43–6.
43. Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Затолочина КЭ, Аляутдин РН и др. Кетоацидоз как непредвиденная нежелательная реакция ингибиторов SGLT₂. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 22–5.
44. Чучалин АГ, Хохлов АЛ, ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.
45. Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Романов БК, Прокофьев АБ, Ягудина РИ; исполн.: Аляутдин РН, Журавлева МВ. М.; 2016. 365 с. № ГР 115111740009. Деп. в ЦИТИС 26.01.2017, № ИКРБС 217012640056-0.

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

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

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; ggorodetskaya@bk.ru

INTERCHANGEABILITY OF GLIBENCLAMIDE-CONTAINING DRUGS

G. I. Gorodetskaya, E. V. Shikh, M. V. Zhuravleva, S. Yu. Serebrova, 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
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article analyses the problem of interchangeability of glibenclamide-containing drugs that sometimes lack therapeutic equivalence even though their bioequivalence has been proven. The authors formulated the key factors affecting interchangeability of glibenclamide drugs and highlighted conditions that compromise interchangeability. Special attention was given to clinical pharmacology of glibenclamide and adverse reactions associated with sulfonylurea products. The article offers a summary of the main groups of glibenclamide drugs. It also substantiates the need for better coordination of production and clinical use of glibenclamide drugs which will help to ensure the comparability of generic and reference glibenclamide drugs in the long run.

Key words: interchangeability; bioequivalence; therapeutic equivalence; generic drugs; glibenclamide drugs.

For citation: Gorodetskaya GI, Shikh EV, Zhuravleva MV, Serebrova SYu, Sokova EA, Muslimova OV, Aleksandrova TV, Mazerkina IA, Rudnev SG. Interchangeability of glibenclamide-containing drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 199–211.

REFERENCES

- Scientific substantiation, development and improvement of methodology for assessment of medicinal products interchangeability. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Romanov BK, Prokofiev AB, Yagudina RI; prepared by: Alyautdin RN, Zhuravleva MV. Moscow; 2015. 274 p. No. SR 115111740009. Deposited in CITIS on 16.02.2016, No. ICRBS 216021650027 (in Russian).
- Mashkovsky MD. Medicines. V. 1. Moscow: Meditsina; 1984 (in Russian).
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes mellitus 2017; 20(1S): 1–112 (in Russian).
- Kukes VG, Sychev DA, Andreev DA, Arkhipov VV, Batischeva GA, Berdnikova NG, et al. Clinical pharmacology. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
- Robertson RP, Porte D. The glucose receptor a defective mechanism in diabetes mellitus distinct from the beta adrenergic receptor. J Clin Invest. 1973; 52(4): 870–6.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37(12): 1595–1607.
- Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. J Clin Invest. 1993; 92(5): 2092–8.
- Shestakova MV. Actual clinical practice of treatment of diabetes type 2 in the Russian Federation according to the prospective open observational program «DIA-CONTROL». Diabetes Mellitus 2011; (4): 75–80 (in Russian).
- Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. Diabetologia 1999; 42(8): 903–19.
- Nedosugova LV, Balabolkin MI. Algorithm treatment diabetes type 2 diabetes. Moscow: MedExpertPress; 2008 (in Russian).
- Muller G, Hartz D, Punter J, Okonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. Biochim Biophys Acta 1994; 1191(2): 267–77.
- Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorg KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. Diabetes Care 2002; 25(8): 1271–6.
- Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase β -cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. Metabolism 1989; 38(8): 767–72.
- Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjadic Rotkovic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. Arch Med Res. 2009; 40(5): 387–92.

15. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, Kovacs P. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009; 41(5): 387–90.
16. Balabolkin MI, Kreminskaya VM, Klebanova EM. Modern tactics of treatment of diabetes mellitus type 2. *Consilium medicum* 2001; 3(11): 535–40 (in Russian).
17. Nyomba BL, Freymond D, Raz I, Stone K, Mott DM, Bogardus C. Skeletal muscle glycogen synthase activity in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus after glyburide therapy. *Metab Clin Exp.* 1990; 39(3): 1204–10.
18. De Fronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1984; 7(1): 72–80.
19. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evolution of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999; 20(6): 439–46.
20. Bartsch SE, Abberger T, Griesser UJ. Melt granulation of solid dispersions — granulation mechanism, tableting and dissolution behavior. *Abstr. 17th Congress of the Austrian Pharmaceutical Society.* Graz, 24–26 April, 2003.
21. Wei H, Lobenberg R. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug. *Eur J Pharm Sci.* 2006; 29(1): 45–52.
22. Karpov OI. Micronized glibenclamide — a modification of the dosage form and kinetics aimed at the result. *Russian medical journal* 2006; (26): 1940–3 (in Russian).
23. Glyburide Micronized Description. Available from: <https://www.drugs.com/pro/glyburide-micronized.html>.
24. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of ^{14}C -labelled HB 419. *Horm Metab Res.* 1969; 1 (Suppl. I): 51–4.
25. Gorodetsky VV, Gorodetskaya GI, Shikh EV, Zhukovskaya AV. Can we cause a drug induction of isoenzymes of cytochrome P450, metabolizing sulfonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus with polymorphism of genes, encoding these isoenzymes? *Medicines and rational pharmacotherapy* 2013; (2): 20–6 (in Russian). Available from: <http://macff.ru/images/arhiv/2013-2.pdf>.
26. Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphism on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(8): 797–801.
27. Rudakova IP, Ilyina IG, Skachilova SYa, Melentjeva TA, Mikhalev OV, Samylina IA. Polymorphism and properties of drugs. *Pharmacy* 2009; (8): 42–4 (in Russian).
28. Zilov AV, Morgunova TB, Terekhova AL. The frequency of hypoglycemia and cardiovascular disorders in patients treated with sulfonylureas compared with other secretagogues: a systematic review. *Diabetes Mellitus* 2010; (2): 85–90 (in Russian).
29. Carlson RF, Isley WL, Ogrinc FG, Klobucar TR. Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Ther.* 1993; 15(5): 788–96.
30. State register of medicines. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
31. Antsiferov MB, Mayorov AYu. Use of combined oral glucose reducing drug Glibomet in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Moscow: Berlin-Chemie/Menarini Group; 2001 (in Russian).
32. Ametov AS. Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
33. Donahue SR, Turner KC, Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(15): 1301–9.
34. Nikonova TB. Modern algorithm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. To whom and how to prescribe combined hypoglycemic preparations. *Consilium medicum* 2008; 10(9): 25–9 (in Russian).
35. 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(6): 677–87.
36. Trofimov SV. High molecular cellulose esters. Mechanism of action in sustained release matrix tablets. Dissolution profile of active drug depending on molecular weight and hydrophilic properties of polymers. *Pharmacy & Pharmacology* 2015; 3(5): 18–25 (in Russian).
37. Mogilyuk V. Lubricants for solid dosage forms: Compritol 888 ATO and Precirol ATO 5. *Pharmaceutical industry* 2010; (6): 60–3 (in Russian).
38. Suleiman MS, Najib NM. Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide. *Int J Pharm.* 1989; 50(2): 103–9.
39. Yalkowsky SH, He Y. Handbook of aqueous solubility data. New York: CRC Press; 2003.
40. Trofimov SV, Stepanova EF. Medicinal forms of glibenclamide: modern technologies for an actual problems' solution. Development and registration of medicines 2014; (7): 64–7 (in Russian).
41. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 37th edition. 2017. Available from: <https://go.gil/EAU2>.
42. Romanov BK, Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Vasiliev AN, Bondarev VP, Prokofiev AB, et al. The algorithm of evaluation of interchangeability of pharmaceuticals. *Medical Journal of the Russian Federation* 2015; (5): 43–6 (in Russian).
43. Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NYu, Darmostukova MA, Zatolochina KE, Alyautdin RN, et al. Ketoacidosis as unexpected adverse reaction SGLT₂ inhibitor. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 22–5 (in Russian).
44. Chuchalin AG, Hohlov AL, eds. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Issue XVIII. Moscow: Vidoks; 2017 (in Russian).
45. Scientific substantiation, development and improvement of methodology for assessment of medicinal products interchangeability. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Romanov BK, Prokofiev AB, Yagudina RI; prepared by: Alyautdin RN, Zhuravleva MV. Moscow; 2016. 365 p. No. SR 115111740009. Deposited in CITIS on 26.01.2017, No. IKRBS 217012640056-0 (in Russian).

AUTHORS

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

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

Shikh EV. Leading research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

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

Serebrova SYu. Chief research associate of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

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

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

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

Mazerkina IA. Senior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the 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.

CONTACT E-MAIL

Gorodetskaya Galina Ivanovna; ggorodetskaya@bk.ru

Перспективы использования полиморфизма С3435Т гена Р-гликопротеина *ABCB1* в персонализированной медицине

Р. Е. Казаков, В. А. Евтеев, О. В. Муслимова, И. А. Мазеркина,
Е. Ю. Демченкова, Е. В. Ших

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

Статья поступила 25.07.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: В статье представлен обзор данных научной литературы, посвященной исследованию полиморфизма С3435Т гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин — АТФ-связывающий кассетный транспортер, осуществляющий энергозависимое проведение субстратов через мембрану, основная задача которого состоит в ограничении проникновения различных веществ, в том числе ксенобиотиков, через биологические барьеры. Полиморфизм С3435Т гена *ABCB1* можно рассматривать в качестве перспективного фармакогенетического биомаркера, методики определения которого могут быть зарегистрированы и включены в практическую диагностику. На основании научной литературы, размещенной на электронных ресурсах (NCBI PubMed, eLIBRARY.ru), получена и систематизирована информация о препаратах (дигоксин, фексофенадин, лоперамид, амлодипин, статины и др.), для которых в ходе фармакогенетических исследований обобщены данные о влиянии полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* на фармакокинетические показатели, а также на эффективность и безопасность лечения. Доказано, что полиморфизм гена *ABCB1* имеет большое значение для персонализированной медицины, однако неполнота представлений обо всех факторах, определяющих уровень биодоступности препаратов, не позволяет достичь существенного прогресса применения генотипирования гена *ABCB1* в ближайшей перспективе.

Ключевые слова: персонализированная медицина; генетический полиморфизм; Р-гликопротеин; однонуклеотидные полиморфизмы; АТФ-связывающие кассетные транспортеры.

Библиографическое описание: Казаков РЕ, Евтеев ВА, Муслимова ОВ, Мазеркина ИА, Демченкова ЕЮ, Ших ЕВ. Перспективы использования полиморфизма С3435Т гена Р-гликопротеина *ABCB1* в персонализированной медицине. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 212–220.

Согласно современной классификации, Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*, относится к достаточно представительному суперсемейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров, осуществляющих энергозависимое проведение субстратов через мембрану против химического градиента. Основная функция Р-гликопротеина заключается в ограничении проникновения различных веществ, включая ксенобиотики, через биологические барьеры, с дальнейшей экскрецией в мочу и желчь.

Р-гликопротеин удаляет из организма целый ряд лекарственных средств (ЛС), таких как доксорубин, дигоксин, хинидин, ингибиторы НIV-протеазы, иммуносупрессоры, антагонисты β-адренорецепторов, рифампицин, антрациклины и др. Кроме ЛС, Р-гликопротеин выводит из организма эндогенные субстраты, например, стероидные гормоны, некоторые пептиды и цитокины.

Применение ЛС — ингибиторов Р-гликопротеина ведет к значительному увеличению биодоступности и снижению клиренса различных ЛС, а применение ЛС — активаторов Р-гликопротеина приводит к противоположным изменениям. Такие процессы необходимо учитывать при определении возможных межлекарственных взаимодействий.

Цель данной работы заключается в обобщении актуальных данных научной литературы, посвященной поиску фармакогенетических ассоциаций, для оценки возможности применения полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* в качестве фармакогенетического биомаркера.

В статье особое внимание уделено только одному полиморфизму, без привлечения других полиморфных маркеров гена *ABCB1*, поскольку при использовании методов, принятых в настоящее время в клинической диагностике в России, настоящий гаплотипический анализ недоступен. Во всех анализах, включая применяющиеся в России варианты секвенирования, а также методы, основанные на гибридизационных микрочипах, на генотипировании с использованием ПЦР, наборы для которых имеют регистрационные удостоверения, комбинация гаплотипов не определяется. Методические подходы, позволяющие извлечь данную информацию, пока являются очень сложными, дорогостоящими, не получили широкого применения в нашей стране даже в исследовательских работах. Можно предположить, что в обозримом будущем они не будут применяться в практической диагностике.

Полиморфизм С3435Т гена *ABCB1* является перспективным фармакогенетическим маркером, методики определения которого могут быть достаточно быстро зарегистрированы и включены в практическую диагностику. В настоящем обзоре рассматривается информация, связанная только с однонуклеотидной заменой С3435Т.

Этнические особенности частот встречаемости аллелей по данному полиморфизму не отражены в данном обзоре, поскольку при генотипировании не проводится каких-либо исследований и опросов касательно этнического происхождения пациента (за исключением в некоторых случаях сбора информа-

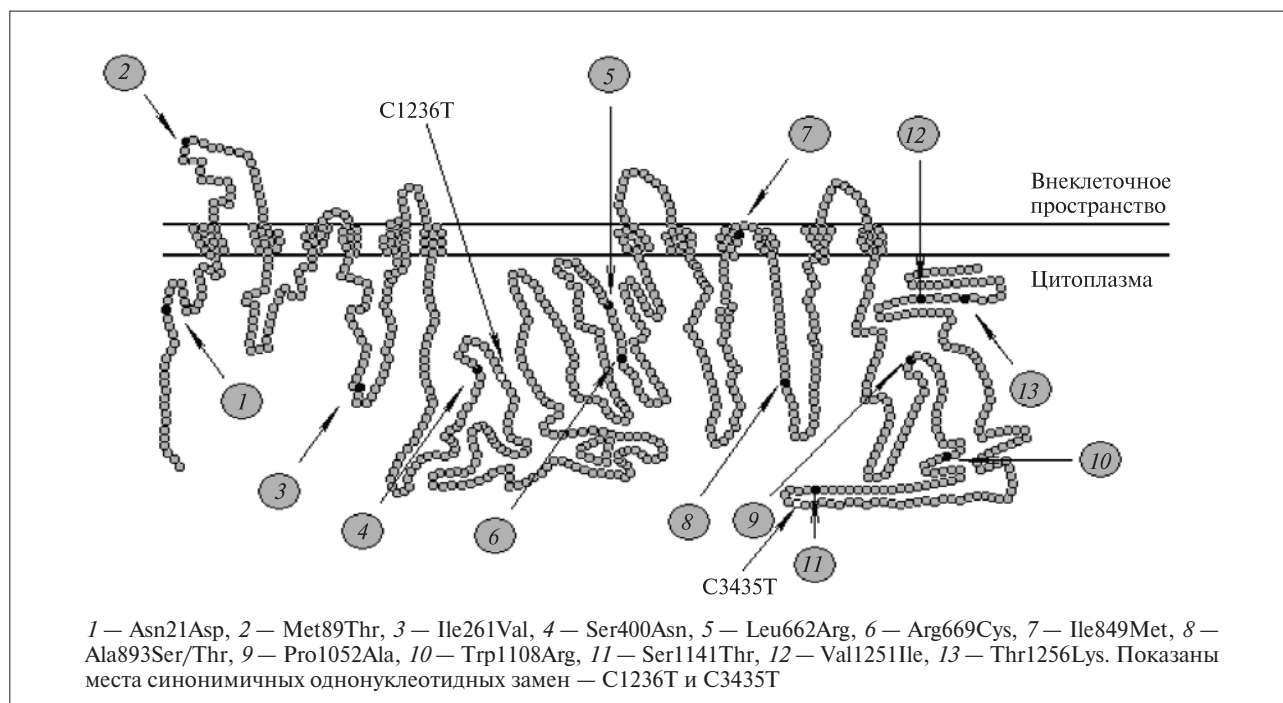


Рис. 1. Структура Р-гликопротеина с указанием мест наиболее распространенных аминокислотных замен

ции о расовой принадлежности). Далее будет отмечено, что при проведении мета-анализа возможно объединение выборок пациентов различного этнического происхождения (данные, полученные при анализе чилийцев, австралийцев, поляков, обсчитывали совместно).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами был проведен поиск научной литературы с помощью электронных ресурсов (NCBI PubMed и eLIBRARY.ru). Из всего массива данных были выбраны фармакогенетические препараты, для которых в ходе фармакогенетических исследований получены достоверные сведения о влиянии полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* на фармакокинетические показатели, а также на эффективность и безопасность лечения. Таким образом, применение фармакогенетического тестирования при назначении этих препаратов можно предполагать в первую очередь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генетический полиморфизм Р-гликопротеина

Белковая часть Р-гликопротеина включает 1280 аминокислотных остатков. Две гомологичные друг другу и симметрично расположенные аминокислотные последовательности формируют по 6 трансмембранных доменов и по 1 домену с АТФазной активностью, формируя в мембране пору (из 12 трансмембранных доменов) [1].

При обследовании 247 человек разной этнической принадлежности были выявлены 48 полиморфизмов гена Р-гликопротеина *ABCB1*, 13 из которых были связаны с изменением первичной структуры [2]. На рисунке 1 показаны места наиболее распространенных замен. Представленные данные свидетельствуют о том, что обычно они локализованы в

цитоплазматическом пространстве и могут влиять на субстратную специфичность транспортера, как правило, в сторону снижения скорости его удаления из клетки и/или организма.

Ген *ABCB1*, расположенный в локусе 7q21, содержит 28 экзонов размером от 49 до 587 пар нуклеотидов. Поскольку данный ген впервые был идентифицирован и охарактеризован в клетках различных опухолей человека, обладающих множественной лекарственной резистентностью, его долгое время называли MDR1 (от англ. «multidrug resistance»). Таким образом, регуляция экспрессии гена *ABCB1* и причины его гиперэкспрессии в опухолевых клетках, приводящей к химиорезистентности, имеют большую практическую значимость в онкологии. Известно, что активировать транскрипцию гена *ABCB1* способны некоторые стрессовые агенты: тепловой шок, частичная резекция печени, воздействие канцерогенов, химиотерапевтические препараты, ультрафиолетовое и рентгеновское излучение, а в промоторе гена имеется несколько последовательностей для связывания факторов теплового шока [3].

Сведения о частотах наиболее распространенных аллелей гена *ABCB1* обобщены в таблице 1.

В фармакогенетических исследованиях наибольшее число работ посвящено клинической значимости трех полиморфизмов: C1236T, G2677T/A и C3435T, из которых только один, G2677T/A, связан с изменением структуры гликопротеина. Эти полиморфизмы, неравновесно сцепленные между собой, определяют активность Р-гликопротеина и, тем самым, выведение из организма целого ряда ЛС (табл. 2).

Тем не менее, важным полиморфизмом гена *ABCB1* считается синонимичная замена С3435Т, которая ответственна как за развитие нежелательных лекарственных реакций, так и за предрасположенность к развитию ряда заболеваний. Значение именно этого полиморфизма представляет большой инте-

рес с точки зрения его дальнейшего использования в качестве фармакогенетического биомаркера для оптимизации терапии в рамках персональной медицины.

Ассоциация полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* с развитием нежелательных лекарственных реакций

Дигоксин

Дигоксин — это сердечный гликозид, широко применяющийся в клинической практике для нормализации сердечного ритма при постоянной форме фибрилляции предсердий [4]. Совместное применение с дигоксином ЛС, ингибирующих Р-гликопротеин, например, кларитромицина, хинидина или циклоспорина, приводит к значительному повышению концентрации дигоксина в плазме крови, а прием совместно с дигоксином индукторов Р-гликопротеина (например, рифампицина), напротив, приводит к

снижению уровня дигоксина [5]. Кроме того, дигоксин опосредованно, через рецепторы стероидных ксенобиотиков, увеличивает уровень экспрессии гена Р-гликопротеина [6].

В 2000 г. была опубликована статья Hoffmeyer S. и соавт., в которой были изложены результаты первого изучения взаимосвязи полиморфизма гена *ABCB1* с фармакокинетикой дигоксина [7]. Проанализировав 15 полиморфных маркеров, авторы обнаружили, что C_{max} дигоксина у лиц с генотипом 3435ТТ в плазме крови на 38 % выше, чем у лиц с генотипом 3435СС. При этом содержание Р-гликопротеина в двенадцатиперстной кишке у лиц с генотипом 3435ТТ было в 2 раза меньше, чем у гомозигот 3435СС.

В дальнейшем влиянию полиморфизма гена *ABCB1* на фармакокинетику дигоксина было посвя-

Таблица 1

ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *ABCB1* У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ РАС [2]

Положение замены в ДНК	Участок гена	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена*	Частота минорного аллеля		
				Европеоиды	Негроиды	Монголоиды
(-274)	интрон -1	G > A	—	0	0,016	0
(-60)	интрон -1	A > T	—	0	0,010	0
(-41)	интрон -1	A > G	—	0	0	0,017
-241	некод. обл.	G > A	—	0	0	0,017
-145	некод. обл.	C > G	—	0	0	0,017
-129	некод. обл.	T > C	—	0,051	0,071	0,036
-43	некод. обл.	A > G	—	0	0,020	0,036
(+140)	интрон 1	C > A	—	0,005	0,021	0
(+237)	интрон 1	G > A	—	0	0,010	0
-4	некод. обл.	C > T	—	0	0,010	0
-1	некод. обл.	G > A	—	0,080	0,005	0
61	экзон	A > G	21 Asn > Asp	0,080	0,025	0,017
(-25)	интрон 4	G > T	—	0,158	0,300	0,067
781	экзон	A > G	261 Ile > Val	0	0,015	0
(-44)	интрон 9	A > G	—	0,450	0,255	0,685
(-41)	интрон 10	T > G	—	0	0	0,017
1199	экзон	G > A	400 Ser Asn	0,025	0,010	0
1236	экзон	C > T	412 без замены	0,459	0,209	0,685
(+17)	интрон 12	G > A	—	0	0,020	0
(+44)	интрон 12	C > T	—	0,046	0,168	0
(+24)	интрон 13	C > T	—	0,521	0,542	0,540
(+38)	интрон 14	A > G	—	0,505	0,540	0,683
(+38)	интрон 15	G > A	—	0,005	0,005	0
2005	экзон	C > T	669 Arg > Cys	0	0,010	0
(-27)	интрон 17	A > G	—	0,010	0,005	0
(+24)	интрон 20	G > A	—	0,121	0,150	0,067
(+40)	интрон 20	C > T	—	0	0,035	0
2677	экзон	G > T	893 Ala > Ser	0,464	0,100	0,450
2677	экзон	G > A	893 Ala > Thr	0,036	0,005	0,067
3421	экзон	T > A	1141 Ser > Thr	0	0,111	0
3435	экзон	C > T	без замены	0,561	0,202	0,400
(+21)	интрон 28	T > C	—	0	0,077	0

Примечание: Выделены шрифтом полиморфизмы, представляющие наибольший интерес для фармакогенетических исследований

* Прочерк в данной графе означает, что однонуклеотидная замена не приводит к аминокислотной замене

шено большое количество работ, и далеко не во всех из них была обнаружена взаимосвязь полиморфизма гена *ABCB1* с фармакокинетическими показателями дигоксина. Так, по мнению авторов одного из мета-анализов, несмотря на достоверные различия показателей C_{max} и AUC при применении дигоксина, наличие ассоциации полиморфизма C3435T с фармакокинетическими показателями и экспрессией Р-гликопротеина подтверждено не было, и было предложено в дальнейшем сосредоточиться не на анализе одиночного полиморфизма, а на учете их суммарного влияния в составе гаплотипов [8].

Тем не менее, согласно проведенному в России исследованию, было обнаружено как нарастание

уровня дигоксина в плазме крови в ряду 3435CC — 3435CT — 3435TT, так и увеличение в этом ряду симптомов гликозидной интоксикации. Сычевым Д. А. и соавт. был предложен алгоритм дозирования дигоксина, согласно которому у пациентов с генотипом 3435TT необходимо начинать лечение с половины терапевтической дозы (1,125 мг/сут) при мониторинге концентрации дигоксина в плазме крови пациента во избежание дигиталисной интоксикации [9].

Фексофенадин

Фексофенадин, антагонист H_1 -гистаминовых рецепторов III поколения, не оказывающий седативного эффекта на ЦНС, используется в медицинской

Таблица 2

СПИСОК НАИБОЛЕЕ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, В ВЫВЕДЕНИИ КОТОРЫХ ИЗ ОРГАНИЗМА УЧАСТВУЕТ Р-ГЛИКОПРОТЕИН [15]

Группа ЛС	Субстрат Р-гликопротеина	Дополнительное влияние на Р-гликопротеин	Группа ЛС	Субстрат Р-гликопротеина	Дополнительное влияние на Р-гликопротеин
Противо-опухолевые	Дактиномицин	—*	Противо-грибковые	Итраконазол	ингибирует
	Даунорубицин	—	Иммуно-супрессоры	Циклоспорин	ингибирует
	Доксорубицин	—		Такролимус	ингибирует
	Иринотекан	—		Сиролимус	—
	Митомицин	—	Антидепрессанты	Амитриптилин	—
	Доцетаксел	—	Противо-эпилептические	Фенобарбитал	—
	Эпирубицин	—		Фенитоин	—
	Этопозид	—	ЛС для понижения уровня кислотности	Циметидин	—
	Митомицин	—		Ранитидин	—
	Митоксантрон	—	Опиоидные	Морфин	активирует
	Паклитаксел	—		Лоперамид	—
	Тамоксифен	—	Противорвотные	Домперидон	—
	Тенипозид	—		Ондапсетрон	—
	Топотекан	—	Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов	Фексофенадин	—
	Винбластин	—		Терфенадин	—
	Винкристин	—	Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов	Циметидин	—
	Виндезин	—		Ранитидин	—
Антигипертензивные	Целипролол	—	Ингибиторы ВИЧ-протеазы	Ампренавир	—
	Лозартан	—		Индинавир	—
β -адрено-блокаторы	Талинолол	—		Нелфинавир	—
	Целипролол	—		Санквинавир	—
Противо-аритмические	Дигоксин	—		Ритинавир	—
	Дигитоксин	—	Гиполипидемические	Аторвастатин	ингибирует
	Хинидин	ингибирует		Ловастатин	—
Глюкокортикоиды	Альдостерон	—	Блокаторы медленных кальциевых каналов	Дилтиазем	—
	Кортизол	—		Верапамил	ингибирует
	Дексаметазон	активирует	Другие группы ЛС	Эстрадиол	—
	Метилпреднизолон	—		Колхицин	—
	Дексаметазон	—		Дебризохин	—
Противо-вирусные	Гидрокортизон	—		Эметин	—
	Ампренавир	активирует		Фенитоин	—
Антибиотики	Эритромицин	ингибирует			
	Рифампицин	активирует			
	Тетрациклин	—			

* Прочерк в данной графе означает, что существенного влияния данный субстрат на активность Р-гликопротеина не оказывает

практике при сезонных аллергических ринитах и при хронической идиопатической крапивнице. Известно, что кетоконазол с эритромицином, ингибирующие Р-гликопротеин, вызывают при совместном приеме увеличение содержания фексофенадина в плазме крови на 64 и 9 % соответственно, а индуктор Р-гликопротеина рифампицин вызывает обратный эффект [10]. Эти наблюдения позволяют косвенно оценить вклад Р-гликопротеина в биодоступность фексофенадина. Известно, что фексофенадин практически не подвергается биотрансформации, и роль Р-гликопротеина в его выведении является основополагающей.

Сведения о влиянии полиморфизма гена *ABCB1* на фармакокинетику фексофенадина немногочисленны и довольно противоречивы. В 2002 г. были опубликованы результаты исследования, направленного на установление взаимосвязи фармакокинетики фексофенадина с полиморфным маркером С3435Т гена *ABCB1* [11]. Среди добровольцев немецкой национальности отбирались 10 носителей генотипа 3435ТТ и столько же носителей генотипа 3435СС. Кроме полиморфизма С3435Т, в работе также определяли аллели восьми других полиморфных маркеров гена *ABCB1*. Испытуемые получали перорально разовую дозу фексофенадина (180 мг), после чего его содержание в плазме крови и моче контролировали в течение 72 ч. Активность Р-гликопротеина анализировали по выбросу флуоресцентного субстрата родамина 123 из клеток лейкоцитов CD56⁺. Контролем служили клетки CD56⁺, обработанные ингибитором Р-гликопротеина РSC-833. Было установлено, что активность Р-гликопротеина в лейкоцитах носителей генотипа 3435ТТ ниже, по сравнению с носителями генотипа 3435СС, однако достоверных различий между выбранными группами по фармакокинетическим показателям фексофенадина обнаружено не было.

Впоследствии была опубликована работа корейских авторов, проведенная на 33 добровольцах корейской национальности [12]. Добровольцы принимали перорально разовую дозу (180 мг) фексофенадина, после чего у них были проведены измерения фармакокинетических параметров. Исследователи обнаружили, что фармакокинетические параметры $AUC_{0-24\text{ ч}}$ и C_{max} были достоверно выше у носителей генотипа 3435ТТ, по сравнению с 3435СС. Также было отмечено, что у носителей гомозиготного гаплотипа 2677AA–3435СС $AUC_{0-24\text{ ч}}$ был достоверно ниже, по сравнению со всеми остальными вариантами сочетаний данных полиморфизмов.

Эффективность химиотерапии

В 2003 г. в Новосибирске был проведен генетический анализ двух полиморфных маркеров, G2677Т и С3435Т, среди европеоидов Западной Сибири, здоровых добровольцев и пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [13]. Между группами не было установлено достоверных различий по генотипам полиморфных маркеров гена *ABCB1*. При этом авторы обнаружили связь между генотипом *ABCB1* и резистентностью к химиотерапии. Так, резистентность у пациентов, гомозиготных по гаплотипу 2677ТТ–3435ТТ была в 17 раз выше, чем у пациентов — носителей гаплотипа 2677ГГ–3435СС. Промежуточной резистентностью, также повышенной, обладали пациенты, гомозиготные по одному из полиморфизмов: 2677ТТ или 3435ТТ. Полиморфный маркер С1236Т не продемонстрировал ассоциации

с резистентностью ни сам по себе, ни в составе гаплотипа.

Иммуносупрессоры

Иммуносупрессоры (иммунодепрессанты) применяются с целью предотвращения отторжения пересаженного органа или ткани. С этой целью разработан целый ряд ЛС, оказывающих иммуносупрессорное воздействие: циклоспорин, такролимус, сиролимус и др. [14]. Большинство иммуносупрессоров являются субстратами Р-гликопротеина. Данные ЛС характеризуются узким терапевтическим окном, обладают довольно низкой биодоступностью при пероральном применении и большим разбросом в отношении индивидуальных фармакокинетических параметров. При передозировке этих ЛС появляются различные осложнения, опасные для жизни и здоровья пациента. Передозировка циклоспорина вызывает нефротоксический эффект, в результате чего возникают нарушения работы почек и возрастает риск отторжения пересаженного органа. Передозировка такролимуса приводит к гипертензии, гипергликемии и нефропатии. Таким образом, при использовании иммуносупрессоров необходим строгий мониторинг их равновесной концентрации для предотвращения нежелательных реакций [15]. Данные ЛС не только являются субстратами Р-гликопротеина, они также способны модифицировать его активность [16].

Большинство авторов сходятся во мнении, что в случае иммунодепрессантов наблюдается совместная работа Р-гликопротеина с цитохромами СYP3A-семейства, в результате чего образуется своеобразный «абсорбтивный барьер», контролирующий биодоступность соответствующих ЛС [15]. При этом природа их взаимодействия не совсем ясна: происходит ли контакт на уровне самих генов, или же на уровне их продуктов.

Лоперамид

Лоперамид — лекарственное средство, возбуждающее опиоидные рецепторы гладких мышц кишечника, применяется при лечении острой и хронической диареи. Данный препарат характеризуется низкой биодоступностью вследствие плохого всасывания и эффекта первого прохождения через печень. В обоих процессах участвует Р-гликопротеин, в первом случае он способствует обратному транспорту лоперамида в просвет кишечника, во втором — выводит его из печени в желчь. Р-гликопротеин также ограничивает проникновение лоперамида через гематоэнцефалический барьер. Именно поэтому ухудшение работы Р-гликопротеина связано как с увеличением биодоступности лоперамида, так и с увеличением нежелательных реакций со стороны ЦНС.

В некоторых работах было показано, что полиморфизм гена *ABCB1* ассоциирован с фармакокинетическими показателями лоперамида. Так, в исследовании, проведенном на добровольцах, было установлено, что при применении лоперамида у лиц с гомозиготным генотипом 3435ТТ гена *ABCB1* достигается достоверно более высокая C_{max} , чем у лиц с генотипами 3435СТ и 3435СС [17]. Однако наличие такой ассоциации опровергается другими коллективами исследователей [18].

Амлодипин

Амлодипин, блокатор медленных кальциевых каналов III поколения, применяется при артериальной гипертензии, стабильной стенокардии напряжения и стенокардии Принцметала в виде монотерапии либо

в комбинации с другими антигипертензивными или антиангинальными средствами. Совсем недавно, в начале XXI века, появились данные, что амлодипин может быть субстратом Р-гликопротеина, и в нескольких работах, проведенных преимущественно в странах Востока, были сделаны попытки сопоставить фармакокинетические показатели данного ЛС с полиморфизмом гена *ABCB1*.

В 2007 г. корейскими исследователями на 26 здоровых добровольцах было показано, что такая ассоциация имеется, причем парадоксальная: у гомозигот с «нормальным» генотипом (2677GG/3435CC, оба полиморфных маркера были сцеплены) выведение амлодипина было достоверно ниже (выше значения $C_{\max}$, AUC , меньше $T_{\max}$, и т.д.) [19]. Сходные результаты были получены китайскими исследователями на пожилых пациентах с эссенциальной гипертензией: носители генотипа 3435TT гена *ABCB1* отличаются повышенным клиренсом (в 1,5 раза), по сравнению с носителями других генотипов [20]. Авторы объясняют этот факт тем, что полиморфизм, приводящий к снижению экспрессии Р-гликопротеина, способствует выведению его субстрата следующим образом: индивидуумы, у которых Р-гликопротеин работает принципиально хуже, могут компенсировать его нехватку за счет постоянно активированного микросомального окисления, включая, прежде всего, цитохромы Р-450 3А. Такое нестандартное объяснение парадоксального ответа организма может быть справедливым и в других ситуациях: организм, с рождения испытывающий нехватку определенных структур, активно включает компенсаторные механизмы. Тем не менее, в результате проведенной работы было показано, что, несмотря на большой теоретический интерес, полиморфизм гена *ABCB1* влияет на индивидуальные особенности выведения амлодипина, но не на его антигипертензивную эффективность.

Статины

Влияние полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* на эффективность и безопасность применения статинов являлось областью интересов многих исследователей [21].

В 2015 г. коллективом авторов были опубликованы результаты мета-анализа, обобщающие опыт многолетних исследований полиморфизма гена *ABCB1* [22]. Среди 140 исследований было отобрано 8 работ, из которых 7 ($n = 930$) были посвящены снижению эффективности действия статинов и 3 — развитию статин-индуцированных миопатий (в исследование вошло 58 пациентов с миопатией и 239 без миопатии). В мета-анализ вошли исследования, проводившиеся в 2005–2014 гг. в Бразилии, Австралии, США, Чили, Египте и Польше. В результате было показано, что полиморфизм С3435Т гена *ABCB1* ассоциирован с эффективностью применения статинов, что проявляется в достоверных различиях уровня в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина, но не триглицеридов. Сложнее обстоит дело с взаимосвязью полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* с безопасностью применения статинов, то есть с риском развития миопатий, поскольку выборка оказалась довольно гетерогенной. Тем не менее, путем стратификационного анализа авторам удалось показать наличие достоверной зависимости развития миопатии от генотипа *ABCB1*. Хорошо известно, что риск развития миопатий при лечении статинами ассоциирован с полиморфизмом Val174Ala гена-транспортера органических анионов *SLCO1B1*, и геноти-

пирование по данному маркеру стало обычной практикой при назначении статинов. Возможность включения в алгоритм выбора дозировки статинов генотипирования полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* на данный момент не ясна.

В настоящее время интерес к влиянию полиморфизма гена *ABCB1* на экспрессию и активность кодируемого им Р-гликопротеина огромен. С одной стороны, Р-гликопротеин играет большую роль в определении биодоступности многих ЛС, что указывает на перспективность с точки зрения прогнозирования лекарственного ответа по генетическим маркерам. С другой стороны, наличие в данном гене трех полиморфизмов, распространенных с высокой частотой в популяциях различных рас, позволяет рассматривать их в качестве кандидатов на роль фармакогенетических биомаркеров, в том числе в составе гаплотипов.

На данный момент, несмотря на большой объем проделанной работы, ясности нет ни по одному ЛС. Собранная информация довольно противоречива, а внедрение практики использования генотипирования по полиморфизму С3435Т гена *ABCB1* в ряде случаев преждевременно. Однако это не говорит о принципиальной невозможности применения данной генетической информации для нужд персонализированной медицины. Напротив, позитивные наблюдения позволяют предположить, что наблюдаемые в ряде работ ассоциации полиморфизма гена *ABCB1* с фармакокинетическими показателями субстратов Р-гликопротеина реальны, а трудности возникают в связи с тем, что собранная информация не является полной, в ней не учтены какие-то факторы, также участвующие в определении биодоступности ЛС. Поэтому, чтобы четко проследить взаимосвязь фармакокинетических показателей от полиморфизма, надо в эксперименте нивелировать другие факторы. Это возможно, например, в экспериментах на культурах клеток, в которых оценивается транспортировка субстратов с помощью Р-гликопротеина, кодируемого геном со строго установленными отклонениями от «нормальной» последовательности. Такие эксперименты, с применением методов геномной инженерии, молекулярной биологии, других смежных дисциплин, уже ведутся. Например, было показано, что при экспрессии Р-гликопротеина в яйцеклетках китайского хомячка одонуклеотидная замена С3435Т приводит к тому, что гликопротеин, по неясным причинам, не выходит на поверхность клетки и, соответственно, не функционирует [23].

Необходимо также отметить, что мета-анализ, предполагаемый эталонный инструмент проверки истинности наличия ассоциации, в определенных случаях таковым не является. Например, в работу могут быть включены исследования, проведенные в разных условиях, различающиеся методически и осуществленные на разнородном материале (добровольцы/пациенты, различная расовая или этническая принадлежность, однократное применение препарата или курсовое и т.д.). Возможно, что, объединяя разнородные выборки, мы «загружаем» измерения, добавляем в них артефактную компоненту, на выходе утрачивая наметившуюся было позитивную тенденцию.

Среди работ, посвященных генетике Р-гликопротеина, большой интерес представляют исследования, связанные с ограничением прохождения ксенобиотиков, включая ЛС, через плаценту в развивающийся плод [24]. Такие воздействия могут причинять эмбриону существенный вред, становясь причиной серьезных отклонений развития. Однако эта область исследована еще недостаточно, и наблюдения, со-

гласно которым полиморфизмы гена *ABCB1* (в том числе C3435T) могут выступать предиктором определенных состояний, нуждаются в серьезной независимой проверке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большой интерес к полиморфизму гена *ABCB1* со стороны фармакогенетиков указывает на большую значимость его для нужд персонализированной медицины. Однако неполнота представлений обо всех факторах, участвующих в определении уровня биодоступности препаратов, не позволяет достичь существенного прогресса применения генотипирования гена *ABCB1* в ближайшей перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

- Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003; 22(47): 7468–85.
- Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human *ABCB1* (*MDR1*, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics* 2003; 13(8): 481–94.
- Takane H, Kobayashi D, Hirota T, Kigawa J, Terakawa N, Otsubo K, et al. Haplotype-oriented genetic analysis and functional assessment of promoter variants in the *MDR1* (*ABCB1*) gene. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 311(3): 1179–87.
- Романов БК. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51(6): 634–42.
- Li Y, Wang Y, Sun J, Li Y, Yang L. Distribution of the functional *MDR1* C3435T polymorphism in the Han population of China. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136(23–24): 377–82.
- Takara K, Takagi K, Tsujimoto M, Ohnishi N, Yokoyama T. Digoxin up-regulates multidrug resistance transporter (*MDR1*) mRNA and simultaneously down-regulates steroid xenobiotic receptor mRNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 306(1): 116–20.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(7): 3473–8.
- Chowbay B, Li H, David M, Cheung YB, Lee EJ. Meta-analysis of the influence of *MDR1* C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and *MDR1* gene expression. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(2): 159–71.
- Сычев ДА, Игнатьев ИВ, Андреев ДА, Пошукаева ЛГ, Колхир ПВ, Жукова ЭЭ и др. Значение фармакогенетических исследований гликопротеина-Р для индивидуализации фармакотерапии дигоксином: новый подход к старой проблеме. *Российский кардиологический журнал* 2006; (4): 64–8.
- Drozdziak M, Rudas T, Pawlik A, Kurzawski M, Czerny B, Gornik W, et al. The effect of 3435C>T *MDR1* gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(11): 933–7.
- Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, et al. *MDR1* gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(5): 526–34.
- Yi SY, Hong KS, Lim HS, Chung JY, Oh DS, Kim JR, et al. A variant 2677A allele of the *MDR1* gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76(5): 418–27.
- Goreva OB, Grishanova AY, Mukhin OV, Domnikova NP, Lyakhovich VV. Possible prediction of the efficiency of chemotherapy in patients with lymphoproliferative diseases based on *MDR1* gene G2677T and C3435T polymorphisms. *Bull Exp Biol Med*. 2003; 136(2): 183–5.
- Yamauchi A, Ieiri I, Kataoka Y, Tanabe M, Nishizaki T, Oishi R, et al. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the *ABCB1* (*MDR1*) gene. *Transplantation* 2002; 74(4): 571–2.
- Goto M, Masuda S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, et al. C3435T polymorphism in the *MDR1* gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics* 2002; 12(6): 451–7.
- Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human *MDR1* (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75(1): 13–33.
- Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, Kauert G, Langer M, Geisslinger G, et al. Effects of *ABCB1* (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 2003; 13(11): 651–60.
- Pauli-Magnus C, Feiner J, Brett C, Lin E, Kroetz DL. No effect of *MDR1* C3435T variant on loperamide disposition and central nervous system effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 74(5): 487–98.
- Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of *ABCB1* (*MDR1*) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63(1): 53–8.
- Zuo XC, Zhang WL, Yuan H, Barrett JS, Hua Y, Huang ZJ, et al. *ABCB1* polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014; 29(4): 305–11.
- Семенов АВ, Сычев ДА, Кулес ВГ. Влияние полиморфизма генов *SLC01B1* и *MDR1* на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008; (2): 47–50.
- Su J, Xu H, Yang J, Yu Q, Yang S, Zhang J, et al. *ABCB1* C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 122.
- McBride BF, Yang T, Roden DM. Influence of the G2677T/C3435T haplotype of *MDR1* on P-glycoprotein trafficking and ibutilide-induced block of HERG. *Pharmacogenomics J*. 2009; 9(3): 194–201.
- Сокова ЕА. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2015; (3): 30–5.

ОБ АВТОРАХ

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

Казаков Руслан Евгеньевич. Начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.

Евтеев Владимир Александрович. Младший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии.

Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Демченкова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Казаков Руслан Евгеньевич; rustic100@rambler.ru

PROSPECTS OF USING C3435T POLYMORPHISM IN THE *ABCB1* GENE ENCODING P-GLYCOPROTEIN IN PERSONALISED MEDICINE

R. E. Kazakov, V. A. Evteev, O. V. Muslimova, I. A. Mazerkina, E. Yu. Demchenkova, E. V. Shikh

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

Abstract: The article reviews scientific literature on C3435T polymorphism in the *ABCB1* gene which encodes P-glycoprotein (an ATP-binding cassette transporter which is responsible for energy-dependent transport of substrates across cellular membranes and whose primary role consists in the prevention of penetration of various substances, such as xenobiotics, through biological barriers. C3435T polymorphism in the *ABCB1* gene could be regarded as a promising pharmacogenetic biomarker which could be used in diagnostic testing after approval of the corresponding test methods. The authors of the article collected and systematized scientific data available in the electronic media (NCBI PubMed, eLIBRARY.ru) regarding medicines (such as digoxin, fexofenadine, loperamide, amlodipine, statins, etc.) for which there are integrated pharmacogenetic data on the effect of C3435T polymorphism in the *ABCB1* gene on pharmacokinetic parameters, as well as on the efficacy and safety of treatment. It was demonstrated that *ABCB1* gene polymorphism is of great importance for personalised medicine, however, there is a lack of awareness about all the factors that affect the bioavailability of medicines, and this precludes a significant progress in the use of *ABCB1* genotyping in the near future.

Key words: personalised medicine; genetic polymorphism; P-glycoprotein; single nucleotide polymorphisms; ATP-binding cassette transporters.

For citation: Kazakov RE, Evteev VA, Muslimova OV, Mazerkina IA, Demchenkova EYu, Shikh EV. Prospects of using C3435T polymorphism in the *ABCB1* gene encoding P-glycoprotein in personalised medicine. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 212–220.

REFERENCES

- Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003; 22(47): 7468–85.
- Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human *ABCB1* (*MDR1*, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics* 2003; 13(8): 481–94.
- Takane H, Kobayashi D, Hirota T, Kigawa J, Terakawa N, Otsubo K, et al. Haplotype-oriented genetic analysis and functional assessment of promoter variants in the *MDR1* (*ABCB1*) gene. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 311(3): 1179–87.
- Romanov BK. Regulation of myocardial lysosomal enzyme activity by calcium. *Biomedical Chemistry* 2005; 51(6): 634–42 (in Russian).
- Li Y, Wang Y, Sun J, Li Y, Yang L. Distribution of the functional *MDR1* C3435T polymorphism in the Han population of China. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136(23–24): 377–82.
- Takara K, Takagi K, Tsujimoto M, Ohnishi N, Yokoyama T. Digoxin up-regulates multidrug resistance transporter (*MDR1*) mRNA and simultaneously down-regulates steroid xenobiotic receptor mRNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 306(1): 116–20.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(7): 3473–8.
- Chowbay B, Li H, David M, Cheung YB, Lee EJ. Meta-analysis of the influence of *MDR1* C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and *MDR1* gene expression. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(2): 159–71.
- Sychev DA, Ignatiev IV, Andreev DA, Poshukaeva LG, Kolkhir PV, Zhukova EE, et al. Glycoprotein P pharmacogenetic assessment role in digoxin pharmacotherapy individualization: a new approach for an old problem. *Russian Journal of Cardiology* 2006; (4): 64–8 (in Russian).
- Drozdziak M, Rudas T, Pawlik A, Kurzawski M, Czerny B, Gornik W, et al. The effect of 3435C>T *MDR1* gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(11): 933–7.
- Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, et al. *MDR1* gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(5): 526–34.
- Yi SY, Hong KS, Lim HS, Chung JY, Oh DS, Kim JR, et al. A variant 2677A allele of the *MDR1* gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76(5): 418–27.
- Goreva OB, Grishanova AY, Mukhin OV, Domnikova NP, Lyakhovich VV. Possible prediction of the efficiency of chemotherapy in patients with lymphoproliferative diseases based on *MDR1* gene G2677T and C3435T polymorphisms. *Bull Exp Biol Med*. 2003; 136(2): 183–5.
- Yamauchi A, Ieiri I, Kataoka Y, Tanabe M, Nishizaki T, Oishi R, et al. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the *ABCB1* (*MDR1*) gene. *Transplantation* 2002; 74(4): 571–2.
- Goto M, Masuda S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, et al. C3435T polymorphism in the *MDR1* gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics* 2002; 12(6): 451–7.
- Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human *MDR1* (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75(1): 13–33.
- Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, Kauert G, Langer M, Geisslinger G, et al. Effects of *ABCB1* (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 2003; 13(11): 651–60.
- Pauli-Magnus C, Feiner J, Brett C, Lin E, Kroetz DL. No effect of *MDR1* C3435T variant on loperamide disposition and central nervous system effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 74(5): 487–98.
- Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of *ABCB1* (*MDR1*) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63(1): 53–8.
- Zuo XC, Zhang WL, Yuan H, Barrett JS, Hua Y, Huang ZJ, et al. *ABCB1* polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014; 29(4): 305–11.
- Semenov AV, Sychev DA, Kukes VG. Effect of genes *SLC01B1* and *MDR1* polymorphism on atorvastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with primary hypercholesterolemia: results of pilot pharmacogenetics study. *Rational Pharmacother Card*. 2008; (2): 47–50 (in Russian).
- Su J, Xu H, Yang J, Yu Q, Yang S, Zhang J, et al. *ABCB1* C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 122.

23. McBride BF, Yang T, Roden DM. Influence of the G2677T/C3435T haplotype of *MDR1* on P-glycoprotein trafficking and ibutilide-induced block of HERG. *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(3): 194–201.
24. Sokova EA. Monitoring post-approval drug safety in pregnancy: pharmacogenetic aspects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2015; (3): 30–5 (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.

Kazakov RE. Head of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Biological Sciences.

Evteev VA. Junior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre.

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

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

Demchenkova EYu. Senior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Shikh EV. Leading research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

CONTACT E-MAIL

Kazakov Ruslan Evgenievich; rustic100@rambler.ru

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

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

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

Статья поступила 01.08.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- невозможность воспроизведения в исследованиях биоэквивалентности патофизиологических условий;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1

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

А. Эзофагеальные расстройства A1. Функциональная загрудинная боль A2. Функциональная изжога A3. Рефлюксная гиперчувствительность A4. «Ком» в горле A5. Функциональная дисфагия	Е. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди E1. Билиарная боль E1a. Функциональное билиарное пузырное расстройство E1b. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди E2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди
В. Гастроудоденальные расстройства B1. Функциональная диспепсия B1a. Постприандиальный дистресс-синдром B1b. Эпигастральный болевой синдром B2. Расстройства, связанные с отрыжкой B2a. Чрезмерная супрагастральная отрыжка B2b. Чрезмерная желудочная отрыжка B3. Расстройства, связанные с тошнотой и рвотой B3a. Синдром хронической тошноты и рвоты B3b. Циклический рвотный синдром B3c. Синдром чрезмерной каннабионидной рвоты B4. Руминационный синдром	Ф. Аноректальные расстройства F1. Недержание кала F2. Функциональная аноректальная боль F2a. Синдром m. levator ani F2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль F2c. Прокталгия F3. Функциональные расстройства дефекации F3a. Неадекватная дефекационная пропульсия F3b. Диссенергическая дефекация
С. Кишечные расстройства C1. Синдром раздраженной кишки (СРК) СРК с преобладанием запора СРК с преобладанием диареи СРК смешанного типа Неклассифицируемый СРК C2. Функциональный запор C3. Функциональная диарея C4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение C5. Неспецифический функциональный кишечный синдром C6. Опиоид-индуцированный запор	Г. Педиатрические ФГИР (новорожденные и младенцы) G1. Регургитация новорожденных G2. Руминационный синдром G3. Циклический рвотный синдром G4. Колики новорожденных G5. Функциональная диарея G6. Дисезия новорожденных G7. Функциональный запор
Д. Центально-опосредованные расстройства гастроинтестинальной боли D1. Центально-опосредованный абдоминальный болевой синдром D2. Наркотический кишечный синдром (опиоид-индуцированная гастроинтестинальная гипералгезия)	Н. Педиатрические ФГИР (дети и подростки) Н3. Функциональные расстройства дефекации Н3a. Функциональный запор Н3b. Неретентивное недержание кала Н1. Функциональные расстройства, связанные с тошнотой и рвотой Н1a. Циклический рвотный синдром Н1b. Функциональная тошнота и функциональная рвота Н1c. Руминационный синдром Н1d. Аэрофагия Н2. Функциональные абдоминальные болевые расстройства Н2a. Функциональная диспепсия Н2a1. Постприандиальный дистресс-синдром Н2a2. Эпигастральный болевой синдром Н2b. Синдром раздраженной кишки Н2c. Абдоминальная мигрень Н2d. Функциональная неспецифическая абдоминальная боль

неадаптивных оценочных признаков взаимозаменяемости воспроизведенных ЛП.

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

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

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

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

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

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

патогенетической точки зрения и рекомендуется в различных руководствах?

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кроме того, препараты, применяемые у пациентов с ФР ЖКТ по прямым показаниям или для лечения сопутствующих заболеваний, могут взаимодействовать друг с другом, и результаты этих взаимодействий могут быть иными, чем в других популяциях пациентов, и не всегда осознанными. Так, известно, что у больных с СРК с преобладанием диареи эффективны антагонисты 5-HT₃-рецепторов. В то же время, нами было показано, что, например, у больных с обострением язвенной болезни резко снижается биодоступность одного из воспроизведенных препаратов омепразола, по сравнению со здоровыми добровольцами, в то время как антагонист 5-HT₃-рецепторов гранисетрон повышает биодоступность этого препарата у здоровых добровольцев и снижает ее еще больше у больных с обострением язвенной болезни [17, 18]. Авторы не приводят объяснения каким образом взаимодействовали эти два препарата у больных с ФР ЖКТ, и продемонстрировал бы воспроизведенный омепразол терапевтическую эквивалентность с референтным.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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

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

ОБ АВТОРАХ

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Еременко Наталья Николаевна; Eremenko@expmed.ru

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

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

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

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

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

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

REFERENCES

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

AUTHORS

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

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

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

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

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

CONTACT E-MAIL

Eremenko Natalia Nikolaevna; Eremenko@expmed.ru

Метрологические аспекты экспертной оценки качества лекарственных средств

А. А. Турундаева, Ю. В. Олефир, А. И. Лутцева,
Н. Н. Громова, Е. А. Мамашина

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

Статья поступила 02.06.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: Проведен сравнительный анализ значений терминов «неопределенность измерений» и «погрешность измерений», продемонстрированы их основные отличия. Проанализированы подходы к оценке и выражению неопределенности измерений, регламентированных Государственной фармакопеей Российской Федерации XIII издания и руководствами Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранения Совета Европы. Рассмотрены основные требования нормативных документов Сети официальных лабораторий по контролю лекарственных средств Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранения Совета Европы к представлению результатов по показателю «Количественное определение».

Ключевые слова: неопределенность измерений; погрешность измерений; оценка результатов испытаний; количественное определение; экспертиза качества.

Библиографическое описание: Турундаева АА, Олефир ЮВ, Лутцева АИ, Громова НН, Мамашина ЕА. Метрологические аспекты экспертной оценки качества лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 228–232.

Одной из основных задач современного этапа развития здравоохранения в области фармации является обеспечение населения лекарственными средствами надлежащего качества. Повышение уровня требований, предъявляемых к качеству лекарственных средств, обусловлено высоким темпом развития отечественного фармацевтического производства и необходимостью соответствовать международному уровню требований в области стандартизации.

Целью данной работы является проведение сравнительного анализа ряда отечественных и зарубежных руководящих документов в области оценки неопределенности измерений в процессе экспертизы качества химико-фармацевтических лекарственных средств.

Надлежащее качество лекарственных средств, их эффективность и безопасность во многом определяются уровнем требований, регламентированных отечественной и ведущими зарубежными фармакопеями. На этапе регистрации лекарственного средства проводится не только оценка соответствия качества образцов препарата требованиям нормативной документации (НД), но и уделяется значительное внимание объективности и воспроизводимости методик, предусмотренных проектами нормативных документов. Возможность использования выбранного метода и методики выполнения измерения должна быть подтверждена валидационными материалами, содержащими теоретическое обоснование и результаты экспериментальных исследований [1]. Решение о соответствии образца лекарственного средства проекту НД, а также рекомендации о возможности его дальнейшего применения зависят от результатов проведенной лабораторной экспертизы. Заключение по результатам экспертизы качества лекарственного средства формируется в строгом соответствии со спе-

цификацией НД, которая представляет собой перечень избранных норм и соответствующих методов анализа, предложенных заявителем для оценки качества лекарственных средств. Учитывая важность принятия подобных решений не только для производителя, но и для сообщества врачей и пациентов, возможное получение ошибочного результата испытания недопустимо. Проведение экспертизы качества лекарственных средств осуществляется с привлечением опытных аналитиков, допущенных к этой деятельности аттестационной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации. Аккредитация лабораторий Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России отечественными и зарубежными организациями, которые уполномочены осуществлять эту деятельность, дополнительно способствует повышению уровня доверия к полученным результатам.

Один из основателей химического анализа немецкий ученый Карл Ремигиус Фрезениус (1818–1897), начавший свою деятельность учеником фармацевта, писал (в 1847 г.): «Каждый аналитик сомневается в точности полученных результатов, а иногда и заведомо знает, что они неверны. Он может пролить несколько капель раствора или сделать какую-либо другую ошибку. Единственное, что должен сделать аналитик в такой ситуации, — это повторить анализ; оценивать потерю на глаз или вносить поправку недопустимо. Тот, у кого не хватает силы воли, не годится в аналитики, даже если он хорошо владеет техникой анализа и обладает достаточными знаниями. Химик, который не может поклясться, что результаты его работ надежны и достоверны, не должен их публиковать, ибо если он все же сделает это, то причинит вред не только себе, но и всей науке» [2].

На протяжении многих лет количественной мерой сравнения полученного результата с истинным значением измеряемой величины служило понятие «погрешность измерений» [3]. Истинное значение — это значение, которое идеальным образом характеризует величину или количественную характеристику в тех условиях, в которых рассматривают эту величину или количественную характеристику [4]. Погрешность представляет собой отклонение результата измерения от истинного значения измеряемой величины [5]. Истинное значение — это значение, которое должно быть получено при идеальном измерении, оно неопределимо по своей природе [4, 5]. Мировое экспертное сообщество в области контроля качества, по возможности, отказывается от таких понятий как «истинное значение измеряемой величины», «погрешность», «относительная погрешность», «точность измерения» [3]. Все больше внимания уделяется понятию «неопределенность измерений». Неопределенность измерений не означает сомнения в достоверности измерения, наоборот, значение неопределенности предполагает увеличение степени достоверности результата измерения [4]. В ГОСТ Р 54500.3—2011 принято следующее формальное определение термина «неопределенность измерения» [uncertainty (of measurement)]: параметр, относящийся к результату измерения и характеризующий разброс значений, которые могли бы быть обоснованно приписаны измеряемой величине [5]. Таким образом, термин «неопределенность» принимает форму интервала значений и, если неопределенность оценивается для какой-либо аналитической методики и заданного типа анализируемых проб, может относиться ко всем описанным определениям [4].

Аналитические критерии качества, подходы к проведению экспертизы качества и интерпретации полученных результатов совершенствуются вместе с развитием науки и техники. Ранее подходы к проведению испытаний основывались на требованиях, установленных Государственной фармакопеей Российской Федерации и утвержденными ГОСТ. Учитывались также и рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), отраженные в серии технических докладов. Аналитические критерии для оценки качества лекарственных средств были определены следующим образом: заключение о качестве лекарственных средств основывается как на объективных, так и на субъективных критериях. Такие критерии, как внешний вид, прозрачность, в отдельных случаях цветность, соответствуют оценке качества, но не поддаются аналитическому измерению и, следовательно, по своей природе субъективны. Наиболее объективными для оценки качества являются нормы, которые связаны с определением количественных параметров, в частности с определением подлинности, чистоты и количественного содержания активного вещества [6].

Проведение испытаний согласно требованиям фармакопеи наиболее предпочтительно, так как рекомендованные методики достаточно хорошо изучены, то есть выявлены источники систематических погрешностей, которые обусловлены постоянно действующими причинами и поэтому повторяются при многократном проведении анализа. Например, при титровании индикатор, присутствующий в растворе, может взаимодействовать с титрантом, на что расходуется некоторое количество титранта. Для учета данной погрешности проводится контрольный опыт.

Объем титранта, израсходованный в контрольном опыте, вычитают из объема раствора титранта, израсходованного на титрование анализируемого образца [2]. Тем не менее, при строгом соблюдении всех требований, предусмотренных аналитической методикой, результаты отдельных независимых испытаний могут иметь различия до определенной степени. Это обусловлено погрешностями инструментальных измерений. Погрешность калибровки мерной посуды (бюретки, пипетки, мерные колбы и прочее), показатели окружающей среды, такие как температура и влажность в помещении, квалификация аналитика влияют на точность результата измерений [4]. Минимальное число параллельных измерений, которое необходимо для вычисления метрологических характеристик, равно двум. Для корректной проверки статистических гипотез желательно, чтобы число параллельных измерений было не менее трех [7].

В 1960–70-х годах при проведении государственного контроля для принятия решения о соответствии образца лекарственного препарата требованиям НД, как правило, достаточно было получить два положительных параллельных результата. И если полученные результаты измерений имели сходимость и укладывались в нормативные требования, то качество препарата признавалось приемлемым. Если результаты анализа не соответствовали заявленным нормам или полученные результаты параллельных испытаний значительно различались, то проводилось дополнительное испытание. Далее на основании результатов трех измерений принималось решение о соответствии образцов заявленным нормам. Если не удавалось добиться сходимости результатов измерений, то считалось, что подобранные условия анализа неприемлемы для оценки качества лекарственного средства. Минимальный объем выборки и, соответственно, минимальное количество проводимых параллельных испытаний были продиктованы в значительной степени отсутствием технических средств, применяемых для статистической обработки результатов анализа.

Развитие науки, использование аналитического оборудования с современным программным обеспечением, накопленный годами опыт в области контроля качества позволили усовершенствовать подходы к проведению экспертизы качества лекарственных средств. В соответствии с требованиями Руководства Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранения Совета Европы (EDQM) по оценке результатов и представлению отчетов [8], результаты количественного определения, полученные в ходе экспертизы качества лекарственных средств, оцениваются на соответствие требованиям, установленным в НД. Чтобы гарантировать достаточный уровень надежности результатов, испытания проводятся в рамках системы менеджмента качества, разработанной в соответствии с требованиями ГОСТ ИСО/МЭК 17025—2009.

Результаты всех количественных определений должны включать информацию о неопределенности измерений. Неопределенность может быть выражена одним из следующих способов:

1. доверительный интервал, соответствующий заранее определенной доверительной вероятности (например, $p = 0,95$) для определенного числа наблюдений;

2. относительное стандартное отклонение, которое не должно значительно превосходить относи-

тельное стандартное отклонение, указанное в валидационных данных. Данный способ выражения неопределенности измерений является упрощенным подходом, при необходимости лаборатория должна учитывать влияние прочих источников неопределенности на результат измерения [8].

Стандартное отклонение (SD) — разброс результатов единичного анализа, полученных по методике в условиях повторяемости.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}, \quad (1)$$

где n — количество проведенных отдельных испытаний, X_i — результат измерения, $\bar{X}$ — среднее арифметическое всех полученных результатов измерений.

Относительное стандартное отклонение (RSD) — отношение стандартного отклонения (SD) к среднему арифметическому ($\bar{X}$), выраженное в процентах.

$$RSD = \frac{SD \cdot 100\%}{\bar{X}} \quad (2)$$

Полученное в ходе испытаний относительное стандартное отклонение (RSD) сравнивают с максимально допустимыми значениями относительного стандартного отклонения (RSD_{max}). Значения максимально допустимых относительных стандартных отклонений должны быть приведены в нормативной документации и/или валидационных данных производителя лекарственного средства. В случае их отсутствия обращаются к значениям, приведенным в Руководстве EDQM по оценке результатов и представлению отчетов.

При оценке качества фармацевтических субстанций по показателю «Количественное определение» выполняются три параллельных испытания, по результатам измерений определяется среднее арифметическое значение ($\bar{X}$) и RSD . Образец признается соответствующим требованиям нормативной документации, когда среднее арифметическое значение укладывается в пределы, установленные проектом НД, а значения RSD менее RSD_{max} (указываются в НД и/или валидационных данных производителя, при их отсутствии используют табличные данные, указанные в Руководстве EDQM по оценке результатов и представлению отчетов). Если по итогам трех измерений RSD превышает максимально допустимые значения RSD_{max} , указанные в руководстве, то дальнейшие испытания нецелесообразны. Необходимо выявить факторы, которые приводят к невоспроизводимости методики.

Если среднее арифметическое значение результата по итогам трех испытаний не соответствует спецификации, то дополнительно проводят еще три испытания. Если среднее арифметическое значение по итогам шести испытаний укладывается в пределы, установленные проектом НД, а значения RSD приемлемые, то признается соответствие образца фармацевтической субстанции требованиям нормативной документации. Образец фармацевтической субстанции признается не соответствующим требованиям НД, если среднее арифметическое значение по результатам шести измерений лежит вне установленных пределов, а критерий RSD выполняется.

При оценке качества лекарственных форм по показателю «Количественное определение» также вы-

полняется три параллельных испытания, по результатам измерений определяется среднее арифметическое значение ($\bar{X}$) и RSD . Образец лекарственного средства признается соответствующим требованиям НД, когда среднее арифметическое значение укладывается в пределы, установленные проектом НД, а значения RSD менее RSD_{max} (указываются в НД и/или валидационных данных производителя, при их отсутствии используют табличные данные, указанные в Руководстве EDQM по оценке результатов и представлению отчетов). Если по итогам трех измерений RSD превышает максимально допустимые значения RSD_{max} , указанные в руководстве, то дальнейшие испытания нецелесообразны. Необходимо выявить факторы, которые приводят к невоспроизводимости методики.

Когда среднее арифметическое значение полученных результатов не укладывается в установленные нормы, а значение RSD приемлемое, то дополнительно проводятся еще три измерения, рассчитывается среднее арифметическое значение и стандартное отклонение для шести определений.

Если критерий RSD выполняется, но среднее значение результатов измерений ($\bar{X}$) лежит вне установленных пределов, то необходимо рассчитать доверительный интервал. Если ни одна из частей доверительного интервала не совпадает с установленными пределами, то образец признается не соответствующим требованиям НД [8, 9].

Согласно ОФС 1.1.0013.15 Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания (ГФ XIII), доверительный интервал, который может характеризовать неопределенность результатов измерений, рассчитывают по стандартному отклонению выборки конечного объема и критерию Стьюдента, предполагая, что варианты, входящие в выборку, имеют нормальное распределение:

$$(\bar{X} \pm \Delta\bar{X}) = \bar{X} \pm \frac{t(P; f) \cdot SD}{\sqrt{n}} \quad (3)$$

где $t(P; f)$ — табличное значение критерия Стьюдента, n — количество испытаний [10].

В документах EDQM подход к расчету неопределенности несколько отличается от требований ГФ XIII. Руководство «Неопределенность измерений» в двух частях, разработанное сетью OMCL/EDQM Совета Европы, дает следующие рекомендации по оценке и интерпретации неопределенности измерений. Первая часть документа распространяется на все виды работ, связанных с экспертизой качества в рамках государственного контроля фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения. Результаты испытаний оцениваются в соответствии со спецификацией, при проведении анализа используются фармакопейные или валидированные методики. Эксперт должен знать все аспекты аналитической методики, связанные с процессом измерений, так как они вносят вклад в общую неопределенность измерений. Контроль измерительных процессов является частью политики по качеству лаборатории. Руководство предполагает два подхода к оценке неопределенности:

1. пошаговый анализ — определение и учет всех источников неопределенности, оценка значения неопределенности отдельно каждого из источников, комбинирование и/или суммирование значений, полученных в виде стандартных отклонений для полу-

чения суммарной или комбинированной неопределенности;

2. всеобъемлющий метод — анализ данных, полученных при валидации методик, испытаниях, проводимых в рамках внутреннего контроля качества, межлабораторных сличительных испытаниях.

Испытания должны проводиться в условиях адекватно функционирующей системы менеджмента качества, а именно:

1) все весы и лабораторная мерная посуда регулярно поверяются;

2) используются фармакопейные стандартные образцы или стандартные образцы, которые надлежащим образом квалифицированы и хранились в соответствии с установленными требованиями;

3) используемое оборудование регулярно поверяется и проходит квалификацию;

4) эксперты лаборатории имеют советующий уровень образования, периодически проходят обучение и подтверждение квалификации.

Соответственно, неопределенность, связанная с вышеуказанными факторами, находится под контролем и вносит несущественный вклад в общую неопределенность результатов испытаний. При условии, что используются фармакопейные или валидированные методики, неопределенность измерений можно выразить с помощью *RSD*, которое не должно превышать максимально допустимый уровень [11]. Информация о данном подходе к интерпретации результатов измерений подробно изложена в Руководстве EDQM по оценке результатов и представлению отчетов, о чем уже было упомянуто ранее.

Вопросы оценки неопределенности измерений при анализе иммунобиологических лекарственных средств и подходы, применимые при испытаниях данной группы лекарственных средств, рассмотрены в работе, опубликованной сотрудниками ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [12].

Рассмотренные в данной статье руководящие документы указывают на необходимость учитывать неопределенность измерений и предлагают различные подходы к оценке неопределенности. Указанные подходы приемлемы и уже нашли свое применение. В соответствии с требованиями ГОСТ ИСО/МЭК 17025—2009 при оценке неопределенности измерения все факторы, влияющие на неопределенность, которые являются существенными в данной ситуации, должны быть приняты во внимание при применении соответствующих методов анализа [13], но, к сожалению, до настоящего времени в вышеуказанных подходах не учитываются в силу ряда объективных при-

чин. В связи с этим в 2017 году к работе приступила международная группа экспертов, которая была организована EDQM для пересмотра Руководства по выражению неопределенности измерений, с целью решения достаточно большого количества вопросов и устранения противоречий, что позволит безошибочно принимать решение о соответствии образцов лекарственных средств заявленным требованиям. По итогам работы планируется разработка нового Руководства по оценке неопределенности измерений, в соответствии с которым будет осуществляться работа лабораторий OMCL.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковикова ТН, Герникова ЕП, Стронова ЛА, Агапкина МВ, Батурина ОА, Немыкина СА и др. Основные проблемы экспертизы качества фармацевтических субстанций (оценка количественного содержания). Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 37–41.
2. Харитонов ЮЯ. Аналитическая химия (аналитика). Книга 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа. М.: Высшая школа; 2010.
3. Очир-Горьев ВП. Точность и неопределенность измерений. Методические указания. Ухта: УГТУ; 2011.
4. Валидация аналитических методик. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. Руководства для лабораторий. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016.
5. ГОСТ Р 54500.3—2011. Руководство ИСО/МЭК 98-3:2008. Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения. М.: Стандартинформ; 2012.
6. Гуськова ЛС, Евтушенко НС, Крылов ЮФ, Кучеренко ВД. Контроль качества лекарственных средств. Справочник. М.: Медицина; 1986.
7. Романенко ВН, Орлов АГ, Никитина ГВ. Книга для начинающего исследователя-химика. Л.: Химия; 1987.
8. Evaluation and Reporting of Results. Core document. PA/PH/OMCL (13) 113 2R. 2014. Available from: <https://goo.gl/WvmQhG>.
9. Evaluation and Reporting of Results. Annex 2A. Examples of Re-test Programmes for Quantitative Tests. PA/PH/OMCL (14) 89 R. 2015. Available from: <https://goo.gl/4Dn6a5>.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1–3. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
11. Uncertainty of Measurement. Part 1. General OMCL Policy for Implementation of Measurement Uncertainty in Compliance Testing. PA/PH/OMCL (05) 49 DEF CORR. 2007. Available from: <https://goo.gl/Vr1Qvr>.
12. Волкова РА, Фадейкина ОВ. Проблемы оценки неопределенности методик испытаний и стандартных образцов иммунобиологических лекарственных средств. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(1): 27–31.
13. ГОСТ ИСО/МЭК 17025—2009. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. М.: Стандартинформ; 2012.

ОБ АВТОРАХ

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

Турундаева Анна Алексеевна. Эксперт 1-й категории контрольно-координационной лаборатории

Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Лутцева Анна Ивановна. Зам. начальника Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Громова Наталья Николаевна. Начальник контрольно-координационной лаборатории

Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Мамашина Ермания Арутюновна. Главный эксперт контрольно-координационной лаборатории

Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Турундаева Анна Алексеевна; Turundaeva@expmc.ru

METROLOGICAL ASPECTS OF EXPERT EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS' QUALITY

A. A. Turundaeva, Yu. V. Olefir, A. I. Lutseva,
N. N. Gromova, E. A. Mamashina

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

Abstract: The authors of the article analysed the terms «measurement uncertainty» and «measurement error» and highlighted the main differences between them. They also analysed approaches to the assessment and expression of the measurement uncertainty that are described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition, and guidelines of the European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare of the Council of Europe. The article reviews basic requirements for reporting assay results as stipulated in the guidelines of the Network of Official Medicines Control Laboratories of the European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare of the Council of Europe.

Key words: measurement uncertainty; measurement error; assessment of test results; assay; evaluation of quality.

For citation: Turundaeva AA, Olefir YuV, Lutseva AI, Gromova NN, Mamashina EA. Metrological aspects of expert evaluation of medicinal products' quality. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 228–232.

REFERENCES

1. Bokovikova TN, Gernikova EP, Stronova LA, Agapkina MV, Baturina OA, Nemykina SA, et al. The main problems arising during the examination of the quality of pharmaceutical substances (quantitative assessment of the content). The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 37–41 (in Russian).
2. Kharitonov YuYa. Analytical chemistry (analytics). Book 2. Quantitative analysis. Physico-chemical (instrumental) methods of analysis. Moscow: Vysshaya shkola; 2010 (in Russian).
3. Ochir-Goryaev VP. Accuracy and uncertainty of measurements. Methodical instructions. Ukhta: UGTU; 2011 (in Russian).
4. Validation of analytical techniques. Quantitative description of uncertainty in analytical measurements. Manuals for laboratories. St. Petersburg: CEP «Profession»; 2016 (in Russian).
5. State Standard R 54500.3–2011. Guidance ISO/MEK 98-3:2008. Uncertainty of measurement. Part 3. Guidance on the expression of measurement uncertainty. Moscow: Standartinform; 2012 (in Russian).
6. Guskova LS, Evtushenko NS, Krylov YuF, Kucherenko VD. Quality control of medicines. Handbook. Moscow: Meditsina; 1986 (in Russian).
7. Romanenko VN, Orlov AG, Nikitina GV. A book for a novice chemist. Leningrad: Khimiya; 1987 (in Russian).
8. Evaluation and Reporting of Results. Core document. PA/PH/OMCL (13) 113 2R. 2014. Available from: <https://goo.gl/WvmQhG>.
9. Evaluation and Reporting of Results. Annex 2A. Examples of Re-test Programmes for Quantitative Tests. PA/PH/OMCL (14) 89 R. 2015. Available from: <https://goo.gl/4Dn6a5>.
10. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. V. 1–3. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
11. Uncertainty of Measurement. Part 1. General OMCL Policy for Implementation of Measurement Uncertainty in Compliance Testing. PA/PH/OMCL (05) 49 DEF CORR. 2007. Available from: <https://goo.gl/Vr1Qvr>.
12. Volkova RA, Fadeikina OV. Estimation of uncertainty of test methods and reference standards used for immunobiological medicines. BI-Opreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2017; 17(1): 27–31 (in Russian).
13. State Standard ISO/MEK 17025–2009. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Moscow: Standartinform; 2012.

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.

Turundaeva AA. 1st professional category expert of the Laboratory for Control and Coordination of Testing of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Olefir YuV. Director-General. Doctor of Medical Sciences.

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

Gromova NI. Head of the Laboratory for Control and Coordination of Testing of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Mamashina EA. Chief expert of the Laboratory for Control and Coordination of Testing of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

CONTACT E-MAIL

Turundaeva Anna Alekseevna; Turundaeva@expmed.ru

Фармакогенетическое тестирование в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа препаратами сульфонилмочевины

Г. И. Городецкая, В. Г. Кулес, С. А. Белков, Р. Е. Казаков, С. Ю. Сереброва,
О. В. Муслимова, Т. А. Родина, А. А. Александров

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

Статья поступила 22.06.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: Проведен анализ данных научной литературы по применению фармакогенетических исследований в оптимизации лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами сульфонилмочевины (ПСМ). Представлена характеристика современных гипогликемических ПСМ, используемых в терапии сахарного диабета 2 типа, включая описание механизма их действия, а также данные о частоте развития гипогликемий при этом заболевании. Проанализированы основные фармакокинетические показатели ПСМ (биодоступность, связь с белком, метаболиты, элиминация и др.), нежелательные реакции, вызванные данными препаратами. На основе систематизированных данных об участии изоферментов цитохрома P450 в метаболизме ПСМ, выявлении роли полиморфизма гена, кодирующего данный фермент, продемонстрирована целесообразность проведения фармакогенетического тестирования при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа ПСМ в комплексе с использованием методики фенотипирования (лозартанового теста).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; гипогликемия; препараты сульфонилмочевины; полиморфизмы генов; лозартановый тест.

Библиографическое описание: Городецкая ГИ, Кулес ВГ, Белков СА, Казаков РЕ, Сереброва СЮ, Муслимова ОВ, Родина ТА, Александров АА. Фармакогенетическое тестирование в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа препаратами сульфонилмочевины. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 233–241.

По данным федерального регистра больных сахарным диабетом (СД), в Российской Федерации к началу 2017 года на диспансерном учете состояло 4,35 млн человек с указанным диагнозом (3 % населения), из них: 92 % (4 млн) — СД 2 типа, 6 % (255 тысяч) — СД 1 типа и 2 % (75 тысяч) — другие типы СД. Данная статистика учитывает только выявленные и зарегистрированные случаи. СД включает группу метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. В оценке состояния углеводного обмена актуальным является определение гликемии натощак и после еды. Суточную динамику гликемии можно исследовать с помощью системы непрерывного мониторирования глюкозы в межклеточной жидкости (CGMS). В 2011 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала возможность использования показателя гликированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики сахарного диабета. HbA1c отражает гликемию, имевшую место на протяжении периода жизни эритроцитов (120 сут). Хроническая гипергликемия приводит к присоединению сахаров к белкам, в частности к гемоглобину. Превышение показателем HbA1c определенного порогового уровня (6,5 %) свидетельствует о наличии хронической гипергликемии. На целевых уровнях HbA1c основывается выбор лекарственных препаратов для лечения СД. Целевой уровень HbA1c

определяется возрастом пациента, ожидаемой продолжительностью его жизни и наличием осложнений — риском тяжелых гипогликемий и/или развития сердечно-сосудистых осложнений. Гипогликемия для пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию, определяется при уровне глюкозы плазмы <3,9 ммоль/л [1].

Секреция инсулина, как базальная, так и постпрандиальная, осуществляется в двух сочетающихся пульсирующих режимах с периодичностью 6–10 мин (высокочастотные колебания) и 90 мин (ультрадианные колебания). Базальная секреция происходит постоянно небольшими порциями, величина которых определяется в частности колебаниями уровня эндогенной глюкозы. Постпрандиальная секреция инсулина стимулируется глюкозой, поступающей в кровь после приема пищи, и происходит в две фазы. В первую фазу (раннюю, быструю или острую) гормон высвобождается из гранул, находящихся вблизи клеточной мембраны. Эта фаза представляет собой раннюю реакцию на прием пищи. Концентрация инсулина в плазме быстро нарастает, достигает пика в течение нескольких минут и так же быстро снижается (общая длительность составляет до 10 мин). Вторую фазу секреции обеспечивают гранулы, находящиеся в глубине цитоплазмы. Они достигают клеточной мембраны, где и выделяют инсулин. Это происходит как с уже имеющимися гранулами, так и с новыми, образующимися в процессе синтеза инсулина. Вторая фаза более длительная, секреция инсулина нарастает постепенно и продолжается до нормализации уровня глюкозы [2].

Принято считать, что при СД 2 типа абсолютный дефект секреции инсулина появляется лишь на поздних стадиях заболевания, а большую часть периода болезни имеется сохраненная и даже (на ранних стадиях) усиленная функция β -клеток поджелудочной железы, которая постепенно снижается [3]. При этом устойчивость к гиперинсулинемии и скорость развития источника секреторного аппарата поджелудочной железы генетически детерминированы [4].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в 2008 году в США, с СД 2 типа ассоциировано не менее 17 генетических локусов [5].

Персонализация диагностики может быть связана с выбором фармакотерапии. Например, ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор (TCF-4), который участвует в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки. Изучая роль полиморфизма *TCF7L2* в механизме снижения секреции инсулина, Pearson E. R. и др. доказали, что пациенты, генетически предрасположенные к развитию СД 2 типа (согласно полиморфным маркерам rs12255372 и rs7903146), в меньшей степени реагируют на препараты сульфонилмочевины (ПСМ) из-за снижения функции β -клеток [6].

Длительное отсутствие абсолютного дефекта секреции инсулина при СД 2 типа позволяет долгое время воздерживаться от проведения заместительной терапии, используя пероральные сахароснижающие препараты и/или инкретиноактивные средства. На протяжении практически всего заболевания применяется, как правило, метформин для борьбы с инсулинорезистентностью и гиперпродукцией глюкозы печенью.

В связи с прогрессивным снижением секреции инсулина к терапии добавляются лекарственные средства (ЛС) из группы ПСМ, стимулирующие продукцию гормона.

Цель работы — анализ данных научной литературы по применению фармакогенетических исследований в оптимизации лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами сульфонилмочевины и обоснование использования методики фенотипирования (лозартанового теста) в терапии данного заболевания.

Существует три поколения ПСМ. В настоящее время ПСМ первого поколения в России не применяются. Наиболее часто (более чем в 70 % случаев) больные получают гликлазид, глибенкламид или глимепирид [7], при этом ПСМ в половине случаев используются как монопрепараты для монотерапии, а в половине — комбинируются с другими ЛС, в том числе в виде комбинированных препаратов с метформином [8].

Действие ПСМ опосредуется через рецепторы сульфонилмочевины (SUR), которые представляют собой регуляторную субъединицу АТФ-зависимого K^+ -канала. Различают два типа этих рецепторов: SUR₁, локализующиеся на поверхности мембран β -клеток поджелудочной железы, которые участвуют в регуляции секреции инсулина и стимулируются всеми ПСМ, и SUR₂, располагающиеся в миокарде (SUR_{2a}) и стенках артериальных сосудов (SUR_{2b}). Порообразующей субъединицей K^+ АТФ-каналов является Kir6.x. Описано два гена, кодирующих субъединицу Kir6.1 и Kir6.2, и два гена, кодирующих SUR₁ и SUR₂. Различные комбинации Kir6.x и SUR представлены в различных тканях организма человека. Kir6.2 экспрессируются в β -клетках, миокарде и ске-

летной мускулатуре, а Kir6.1 формируют пору K^+ АТФ-канала в гладких мышцах. В результате связывания ПСМ с SUR закрываются АТФ-зависимые K^+ -каналы, нарушается калиевый ток, и происходит деполяризация клеточной мембраны. Параллельно открываются потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, что обеспечивает быстрое поступление в цитоплазму ионов кальция, накопление которых в β -клетках поджелудочной железы вызывает экзоцитоз гранул и высвобождение инсулина из клетки [9].

Глибенкламид и глимепирид, помимо сульфонилмочевинной группировки, содержат еще бензамидную группу, которая также связывается с SUR. Считается, что такая структура обуславливает наибольшее сродство этих ЛС к рецептору [10]. Глибенкламид обладает самым сильным сродством к SUR₁, определяющим постоянный длительный сахароснижающий эффект препарата. В отличие от него глимепирид, связывающийся с низкомолекулярным участком SUR₁, обладает в 2–3 раза меньшим сродством к SUR₁, но в 2,5–3 раза более высокой частотой ассоциации с рецептором и в 8–9 раз более высокой частотой диссоциации [11]. Гликлазид является селективным SUR₁-агонистом со свободным обратимым связыванием с рецептором [12]. Воздействуя на SUR₁, все ПСМ стимулируют естественную секрецию инсулина, но по-разному влияют на каждую из двух фаз секреции. В отличие от глибенкламида, который в значительной мере стимулирует вторую фазу, глимепирид усиливает обе фазы секреции инсулина (при нормо- и гипергликемии) [13], а гликлазид в основном влияет на первую фазу [14], хотя имеются данные о его способности восстанавливать раннюю фазу и нормализовать вторую [15].

В зависимости от фармакокинетических характеристик, ПСМ второго поколения можно разделить на две подгруппы (табл. 1):

- ЛС с обычной фармакокинетикой;
- ЛС с улучшенной фармакокинетикой.

Глибенкламид (глибурид в США) входит в «Оранжевую книгу». При переводе пациента с немикронизированной формы на микронизированную рекомендовано частое определение гликемии. ПСМ третьего поколения представлен глимепиридом.

Особенности рецепторного взаимодействия, прочность связи с SUR₁ и влияние преимущественно на первую, вторую или обе фазы секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы определяют способность ПСМ усиливать постпрандиальную и/или базальную секрецию инсулина. Так, если глибенкламид влияет и на постпрандиальную, и на базальную секрецию инсулина, создавая последним угрозу гипогликемии, то глимепирид стимулирует секрецию инсулина почти исключительно во время приемов пищи, что обеспечивает относительно низкий риск развития гипогликемий [16]. Сахароснижающее действие всех ПСМ, как и развитие нежелательных реакций, носит дозозависимый характер. При применении любого ПСМ существует больший или меньший риск возникновения гипогликемии, связанной с нарушением диеты и режима физических нагрузок (табл. 2).

Поскольку гипогликемия является наиболее опасным нежелательным эффектом сахароснижающей терапии, частота ее возникновения может служить показателем безопасности ПСМ. В сравнительном исследовании частоты тяжелых гипогликемий, требовавших для купирования внутривенного введе-

ния глюкозы или глюкагона, было показано, что у больных, получавших глимепирид, она была в 6,5 раз менее выражена, чем при использовании глибенкламида. Таким образом, глимепирид более безопасен, чем глибенкламид [17].

Еще безопаснее оказывается гликлазид: при одинаковом уровне гликемического контроля гипогликемии в группе пациентов, получавших глимепирид, возникали в 12,2 % случаев против 4,2 % на фоне гликлазида [18]. Гены *KCNJ11* и *ABCC8* (*SUR1*) кодируют Kir6.2 субъединицу и *SUR1*-субъединицу

K⁺АТФ-канала, соответственно. Была обнаружена связь полиморфизма E23K гена *KCNJ11* с риском развития вторичной декомпенсации при приеме ПСМ. Под вторичной декомпенсацией понималось увеличение уровня глюкозы плазмы >16,6 ммоль/л несмотря на проводимую терапию ПСМ и метформином при соблюдении диеты и отсутствии других причин, способных вызвать гипергликемию [19]. Исследователи изучали связь полиморфизма E23K гена *KCNJ11* с уровнем гликированного гемоглобина на фоне приема ПСМ (глимепирида или глибенклами-

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ [2]

Препараты (МНН и формы препарата)		$T_{\max}^1$, ч	Биодоступность, %	Связь с белком, %	Метаболиты	Элиминация, (ч/з почки/ЖКТ)	$T_{1/2}$, ч	Длительность действия, ч
Глибенкламид	обычная форма	от 1–2 до 4–6	≤70	95–99	неактивные	метаболиты: 50 % с мочой; 50 % через ЖКТ	от 6–10 до 16	≤24
	микронизированная форма	от <1 до 1,5	100				>3	24
Гликлазид	обычная форма	4	80–90	85–97	неактивные	60–70 % с мочой; 30–40 % через ЖКТ (для обеих форм)	12	24
	таблетки с модифицированным высвобождением (МВ)	6–12 ²	100				17	>24
Глипизид	обычная форма	3	90–100	98–99	неактивные	в неизмененном виде: 5–10 % с мочой; метаболиты: 80 % с мочой; 10 % через ЖКТ	3–4	24
	гастроинтестинальная терапевтическая система (ГИТС)	6–12					2–5	>24
Гликовидон		2–3	100	>95	неактивные	5 % с мочой; 95 % через ЖКТ	0,5–1,5	10–12
Глимепирид		2,5	100	99	активный и неактивный	60 % с мочой; 40 % через ЖКТ	от 5–8 до 9	>24

¹ Время достижения максимальной концентрации

² Указано время выхода на плато

Таблица 2

ПЕРЕЧЕНЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПРЕПАРАТАМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ [2]

Частые	Редкие
<i>Метаболические:</i> – гипогликемия – повышение массы тела <i>Желудочно-кишечные нарушения:</i> – потеря аппетита – отрыжка – изжога – тошнота и изредка рвота – ощущение тяжести в эпигастрии – метеоризм – абдоминальные боли – диарея или запор <i>Кожные реакции:</i> – кореподобная сыпь – пятнисто-папулезная сыпь – крапивница – дисульфирамоподобная реакция	<i>Кожные реакции</i> (могут сопровождаться зудом): – фотодерматоз – сыпь петехиальная или похожая на красный плоский лишай – полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла) – экзема – эритродермия <i>Гематологические нарушения:</i> – тромбоцитопения – лейкопения – агранулоцитоз – апластическая анемия – панцитопения – гемолитическая анемия – порфирия (как острая печеночная, так и поздняя кожная) <i>Гепатотоксические эффекты:</i> – транзиторное повышение активности печеночных ферментов – гепатит – внутрипеченочный холестаз (холестатическая желтуха) – печеночная недостаточность

да) у 98 пациентов. В ходе исследований была обнаружена ассоциация полиморфизма E23K с ответом на терапию ПСМ, уровнем гликированного гемоглобина и риском развития гипогликемии [20]. Было продемонстрировано влияние генетического полиморфизма SUR₁ на эффект гипогликемической терапии ПСМ. В частности, было показано, что пациенты «дикого типа» (генотип C/C SUR₁ 16 экзона) имели существенно более низкие уровни гликированного гемоглобина, чем пациенты с генотипом T/T [21].

ПСМ также обладают эффектами, не связанными с панкреатическими β-клетками, которые обуславливают повышение чувствительности к инсулину периферических тканей, в первую очередь жировой и мышечной, и улучшению усвоения глюкозы клетками [22]. Внепанкреатический механизм действия глибенкламида способствует утилизации дополнительного количества глюкозы и снижению уровня гликемии за счет нерегулируемой активности [23].

В отличие от гликлазида, являющегося SUR₁-селективным ПСМ, глибенкламид и глимепирид оба влияют на SUR_{2a} миокарда и SUR_{2b} артериальных сосудов, однако неравнозначно воздействуют на «ишемическое preconditionирование» миокарда [24]. Глимепирид, связываясь с низкомолекулярным участком SUR, оставляет открытыми АТФ-зависимые K⁺-каналы митохондриальных мембран кардиомиоцитов [25].

ЦИТОХРОМЫ P450 В БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Участие в метаболизме ПСМ изофермента цитохрома P450 2C9 подтверждено в ряде исследований [26]. Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени этим изоферментом (CYP3A4 стенки кишки играет вспомогательную роль) с образованием двух активных метаболитов: 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида, которые экскретируются почками и печенью примерно поровну [27]. Гликлазид метаболизируется до нескольких неактивных метаболитов, в основном метилгидроксилаторированного и карбоксилированного производных гликлазида, CYP2C9 участвует в образовании гидроксигликлазида [28]. Метаболизм гликлазида осуществляется изоферментом CYP2C19 с дополнительным участием CYP2C9 [29, 30].

Глимепирид в первой фазе биотрансформации метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9 с образованием гидроксильного метаболита, примерно в три раза менее активного исходного вещества, в дальнейшем под влиянием цитозольных ферментов частично преобразующегося в лишенное активности карбоксильное производное [31].

Ключевой для метаболизма ПСМ фермент CYP2C9 продуцируется в основном в клетках печени, начинает синтезироваться через 1 месяц после рождения; его активность не меняется с возрастом [32].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В БИОТРАНСФОРМАЦИИ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Активность цитохрома P450 2C9 зависит от ряда эндогенных и экзогенных факторов. Ген, кодирующий этот изофермент, обладает генетическим полиморфизмом. Генетически сниженная активность этого фермента ведет к повышению концентрации пре-

паратов ПСМ и развитию гипогликемии. Лучше всего изучены однонуклеотидные полиморфизмы, обуславливающие снижение ферментативной активности. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 наблюдается низкая активность цитохрома P450 2C9, что сказывается на скорости биотрансформации ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом, и приводит к повышению их концентрации в плазме крови.

В исследовании, проведенном в 2007 году с участием 7983 пациентов пожилого возраста с СД 2 типа, было доказано, что активность фермента CYP2C9 у носителей аллеля CYP2C9*3 ниже, чем у носителей «дикого типа» (CYP2C9*1/*1), что обуславливает более высокий уровень ПСМ в плазме. Был сделан вывод, что носителям аллеля CYP2C9*3 требуется меньшая доза ПСМ для поддержания уровня гликемии, чем пациентам «дикого типа» [33]. Аналогичные данные получены на пациентах с СД 2 типа, принимавших ПСМ. Оказалось, что снижение уровня HbA_{1c} было более выражено у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*3 по сравнению с генотипом CYP2C9*1/*1. Площадь под фармакокинетической кривой при приеме глибенкламида у носителей генотипа CYP2C9*1/*3 была в 2,5 раза больше, чем у носителей генотипа CYP2C9*1/*1. Клиренс глибенкламида у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 был ниже, чем у носителей «дикого типа» [34]. Аналогичные результаты исследований на 80 пациентах были получены Surendiran A. и др., которые показали, что эффективность терапии глибенкламидом была выше у больных СД 2 типа с генетически обусловленным дефицитом активности CYP2C9 [35]. По данным Holstein A. и др., существует связь полиморфизма гена CYP2C9 с развитием острой гипогликемии на фоне приема ПСМ. В исследовании проводилось сравнение уровня метаболизма в группе из 20 пациентов с эпизодом острой гипогликемии в анамнезе на фоне приема ПСМ с контрольной группой из 337 пациентов с СД 2 типа без развития гипогликемии во время лечения ПСМ. Было показано, что в группе пациентов с гипогликемией генотипы CYP2C9*3/*3, CYP2C9*2/*3, ассоциирующиеся со сниженным метаболизмом ПСМ, встречаются чаще (10 против 2 %) [36]. В работе Ragia G. и др. также было продемонстрировано наличие ассоциации гипогликемии с полиморфизмом гена CYP2C9. При учете поправок на возраст, индекс массы тела (ИМТ), среднесуточные дозы ПСМ, длительность СД 2 типа и функцию почек установлено, что у носителей генотипа CYP2C9*1/*3 риск гипогликемии в ответ на прием ПСМ увеличен (отношение шансов — 1,687; *p* = 0,011) [37].

В Новосибирской области было проведено одномоментное поперечное обследование 750 больных (194 мужчин и 556 женщин), получавших терапию ПСМ. Средний возраст обследованных составил 60,4±8,8 лет, длительность СД 2 типа — 7,4±6,1 лет, уровень HbA_{1c} 8,8±2,0 %. В зависимости от уровня HbA_{1c} пациенты были распределены на группы: достигших целевого уровня HbA_{1c} на фоне терапии ПСМ (*n* = 286) и не достигших при приеме максимальной дозы ПСМ (*n* = 464). Исследование не выявило ассоциации полиморфизма гена CYP2C9 с ответом на терапию ПСМ, что может быть связано с дизайном исследования [38].

В исследовании, проведенном на базе Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, в группе больных

СД 2 типа, получающих гликлазид, было показано достоверно более частое развитие гипогликемии у носителей аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3, чем у больных «дикого типа» ($p < 0,05$). В данном исследовании использовали определение HbA1c и данных CGMS [30].

Различия ферментативной активности могут наблюдаться в рамках одного и того же генотипа. Например, показана не зависящая от генетического полиморфизма существенная вариабельность транскрипции гена CYP2C19 [39]. По данным литературы активность изоферментов системы цитохрома P450 снижается у пациентов с СД 2 типа, ассоциирующимся с неалкогольной жировой болезнью печени [40]. У больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности отмечена исходно низкая активность CYP2C9 с повышением на фоне лечения [41]. Было описано снижение ферментативной активности у пациента с генотипом CYP2C9*1/*3 при тиреотоксикозе [42].

CYP2C9 является ферментом первой фазы биотрансформации многих ЛС, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), фенитоин, непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол). Носительство аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3, повышающее риск развития НПВП-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с полиостеоартрозом, является независимым фактором риска [43]. Подбор дозы варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) бывает затруднен у пациентов с CYP2C9*3.

Индукторы соответствующих изоферментов CYP450 (рифампицин, барбитураты) способствуют снижению концентрации соответствующих ПСМ в плазме и их гипогликемизирующей активности. Конкурируя за белки крови, сульфаниламиды длительного действия, производные салициловой кислоты, фибраты повышают концентрацию ПСМ в плазме [31].

Исследования, посвященные поиску ассоциаций генетического полиморфизма с гипогликемиями, были результативны в случаях, когда определялась концентрация ПСМ. В настоящее время активно используются методы оценки активности ферментативных систем, участвующих в фармакокинетических процессах ЛС, прежде всего фенотипирование ферментов системы цитохрома P450. При этом активность того или иного фермента биотрансформации в организме человека можно определять в биологических жидкостях по концентрации метаболита, образующегося из ЛС под действием данного фермента. Такие ЛС называются «маркерными» субстратами. Например, для оценки активности CYP2C9 используется лозартановый тест. Тест основан на том, что лозартан, хорошо изученный блокатор рецепторов ангиотензина II, метаболизируется преимущественно под влиянием CYP2C9 до активного метаболита E-3174. После приема лозартана его гипотензивное действие достигает максимума через 6 ч и постепенно (в течение 24 ч) уменьшается. При проведении лозартановой пробы используется однократный прием 50 мг вещества, при этом в целях безопасности пациента контролируют АД [41]. Выявление низкой активности CYP2C9 по результатам лозартанового теста ассоциируется с относительно небольшими эффективными дозами варфарина [44]. Определение активности CYP2C9 по концентрации лозартана и его метаболита E-3174 при проведении лозартаново-

го теста может прогнозировать поддерживающую дозу варфарина у больных после протезирования клапанов сердца, что способствует повышению эффективности и безопасности фармакотерапии у пациентов [45]. Фармакогенетическое тестирование по CYP2C9 может быть использовано в формировании групп в исследованиях биоэквивалентности ПСМ [46–49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способность ПСМ усиливать секрецию инсулина зависит от целого ряда факторов: комплаентности пациента, патогенетической обоснованности выбора препарата, особенности рецепторного взаимодействия, прочности связи с SUR₁, влияния преимущественно на первую, вторую или обе фазы секреции инсулина. Сахароснижающее действие всех ПСМ носит дозозависимый характер. Пациенты с СД 2 типа с генетически детерминированной низкой метаболической активностью изофермента CYP2C9 (носительство аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3) имеют повышенный риск развития сульфаниламочевина-ассоциированной гипогликемии. Исследования по выявлению связи полиморфизма гена CYP2C9 с эффективностью и безопасностью ПСМ были результативны в случаях, когда определялась концентрация ЛС или использовалась методика CGMS. В связи с тем, что активность CYP2C9 может зависеть как от генотипа, так и от патологических процессов в организме и от используемых ЛС, определение полиморфизма CYP2C9 можно дополнять фенотипированием (лозартановый тест). Персонализированный подход в условиях дефицита времени и экономии ресурсов предопределяет необходимость проведения фармакогенетического исследования у пациентов с СД 2 типа, так как данный анализ проводится один раз в течение жизни, позволяя выделить группу риска. У пациентов с генетически обусловленным дефицитом ферментативной активности требуется проводить особенно тщательный контроль уровня глюкозы в крови, с осторожностью выбирать дозу и схему применения препарата, а в случае необходимости — произвести замену ПСМ на ЛС из другой группы. Уровень активности метаболизирующего фермента CYP2C9 в этом случае целесообразно проверить посредством лозартанового теста. Указанное особенно важно для больных СД с сопутствующей кардиологической патологией, получающих, кроме ПСМ, другие ЛС, в метаболизме которых принимают участие изоферменты CYP2C9 и CYP2C19. В исследованиях связи полиморфизма гена CYP2C9 с достижением целей терапии и риска развития нежелательных реакций, вызванных ПСМ, рекомендуется использовать методику фенотипирования (лозартановый тест) в комплексе с фармакогенетическим тестированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2017; 20(1S): 1–112.
2. Кукес ВГ, Сычев ДА, Андреев ДА, Архипов ВВ, Батищева ГА, Бердникова НГ и др. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease: Banting lecture 1988. Diabetes 1988; 37(12): 1595–607.
4. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. J Clin Invest. 1993; 3792(5): 2092–8.

5. Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 3793(12): 4633–42.
6. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, Whitley A, Doney AS, McCarthy MI, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. *Diabetes* 2007; 3756(8): 2178–82.
7. Шведова АМ. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике. *Международный эндокринологический журнал* 2007; 4(10). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2875>.
8. Шестакова МВ. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». *Сахарный диабет* 2011; (4): 75–80.
9. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 3742(8): 903–19.
10. Недосугова ЛВ, Балаболкин МИ. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа. М.: МедЭкспертПресс; 2008.
11. Muller G, Hartz D, Punter J, Okonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994; 371191(2): 267–77.
12. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1087–92.
13. Attorrese G, Massi-Benedetti M. Quality and behaviour generic versus amaryl under stress conditions. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2007; 379(3): 287–96.
14. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorg KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care* 2002; 3725(8): 1271–6.
15. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase β -cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 1989; 3738(8): 767–72.
16. Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 3718(6): 367–76.
17. Holstein A, Plasmcke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 3717(6): 467–73.
18. Scherthner G, Grimaldi A, Di-Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004; 3734(8): 535–42.
19. Sesti G, Laratta E, Cardellini M, Andreozzi F, Del Guerra S, Irace C, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 3791(6): 2334–9.
20. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, Kovacs P. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009; 3741(5): 387–90.
21. Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjadic Rotkovic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch Med Res.* 2009; 40(5): 387–92.
22. Балаболкин МИ, Кремникова ВМ, Клебанова ЕМ. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2. *Consilium medicum* 2001; 373(11): 535–40.
23. De Fronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1984; 377(1): 72–80.
24. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evolution of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999; 20(6): 439–46.
25. Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H, Hamasaki A, Kuwamura N, Yamada Y, et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 66 (Suppl. 1): S75–8.
26. Indiana University. Department of Medicine. P450 Drug Interaction Table. Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>.
27. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of ¹⁴C-labelled HB 419. *Horm Metab Res.* 1969; 1 (Suppl. I): 51–4.
28. Peart GF, Boutagy J, Shenfield GM. The metabolism of glyburide in subjects of known debrisoquine phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 3745(3): 277–84.
29. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol.* 2009; 37153(7): 1579–86.
30. Abulula M, Baranov V, Vorokhobina N, Zagorodnikova K. CYP2C9 genotype and clinical effects of gliclazide. *Clinical Therapeutics* 2015; 378(37): e144–e145.
31. Кулес ВГ, Грачев СВ, Сычев ДА, Раменская ГВ. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
32. Woolf TF, ed. Handbook of drug metabolism. New York: Dekker; 1999.
33. Becker ML, Visser LE, Trienekens PH, Hofman A, van Schaik RH, Stricker BH. Cytochrome P450 2C9 *2 and *3 polymorphisms and the dose and effect of sulfonylurea in type II diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 3783(2): 288–92.
34. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 3772(2): 48–54.
35. Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphism on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 3767(8): 797–801.
36. Holstein A, Plasmcke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmoller J, et al. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulfonylurea hypoglycemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 103–6.
37. Ragia G, Petridis I, Tavridou A, Christakidis D, Manolopoulos VG. Presence of CYP2C9*3 allele increases risk for hypoglycemia in Type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Pharmacogenomics* 2009; 10(11): 1781–7.
38. Шабельникова ОЮ, Бондарь ИА, Филипенко МЛ, Соколова ЕА. Ассоциация полиморфизма гена CYP2C9 с ответом на терапию препаратами сульфонилмочевины в Новосибирской области [Интернет]. Available from: <http://rusendo.com/index.php/REC/VIIREC/paper/view/878>.
39. Tingle M, Burns K, Helsby N. Control of variable CYP2C19 expression within metaboliser categories. UCP 2012: Up Close and Personalized International Congress on Personalized Medicine 2012, February 25; Florence, Italy. Program and Abstracts. P. 105.
40. Ледяев ЯМ. Значение фармакокинетического типирования изофермента CYP2C9 и оптимизации фармакотерапии сахарного диабета 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2011.
41. Аникин ГС. Значение оценки активности изофермента цитохрома P450 2C9 по фармакокинетике лозартана и его метаболита E-3174 для оптимизации фармакотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
42. Lee JE, Ryu DH, Jeong HJ, Kim JH, Jun JE, Kim JS, et al. Extremely elevated international normalized ratio of warfarin in a patient with CYP2C9*1/*3 and thyrotoxicosis. *J Korean Med Sci* 2014; 3729(9): 1317–9.
43. Игнатов ЮД, Кулес ВГ, Мазуров ВИ. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
44. Sychev D, Antonov I, Ignatev I, Kasakov R. Advantages of pharmacogenetic approach (polymorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for Russian patients with contestant form atrial fibrillation. *J Basic and Clinical Pharmacology* 2009; 105: 73–74.
45. Смирнов ВВ, Асланбеков СМ, Сычев ДА, Мирзаев КБ, Казаков РЕ. Активность цитохрома P450 (CYP2C9), оцененная по лозартановому тесту, как прогностический фактор подбора терапевтической дозы варфарина у пациентов в отдаленные сроки

- после протезирования клапанов сердца. Российский кардиологический журнал 2015; 126(10): 70–4.
46. Сычев ДА. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению. М.; 2009. Available from: <https://goo.gl/1xCWuu>.
 47. Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Романов БК, Прокофьев АБ, Ягудина РИ; исполн.: Аляутдин РН, Журавлева МВ. М.; 2016. 365 с. № ГР 115111740009. Деп. в ЦИТИС 26.01.2017, № ИКРБС 217012640056-0.
 48. Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Колесникова ЕЮ, Аляутдин РН и др. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2): 33–9.
 49. Чучалин АГ, Хохлов АЛ, ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
Городецкая Галина Ивановна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии.
Кукес Владимир Григорьевич. Руководитель научного направления «Фармакология», академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Белков Сергей Александрович. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Казаков Руслан Евгеньевич. Начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.
Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.
Родина Татьяна Александровна. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. хим. наук.
Александров Алексей Александрович. Младший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Городецкая Галина Ивановна; ggorodetskaya@bk.ru

PHARMACOGENETIC TESTING IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES WITH SULFONYLUREA DRUGS

G. I. Gorodetskaya, V. G. Kukes, S. A. Belkov, R. E. Kazakov, S. Yu. Serebrova, O. V. Muslimova, T. A. Rodina, A. A. Aleksandrov

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

Abstract: The article analyses scientific literature on the use of pharmacogenetic testing to optimize sulfonylurea treatment of patients with type 2 diabetes. It describes characteristics of modern sulfonylurea drugs used in the treatment of type 2 diabetes, including their mode of action, and the frequency of associated hypoglycaemia events. The authors analysed the main pharmacokinetic parameters of sulfonylureas (bioavailability, protein binding, metabolites, elimination, etc.), and adverse reactions associated with these drugs. Based on integrated data on Cytochrome P450 isoenzymes role in sulfonylureas metabolism, and determination of the role played by polymorphism of the gene encoding this fragment, the authors demonstrated the usefulness of pharmacogenetic testing combined with phenotypic (losartan) testing in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes; hypoglycaemia; sulfonylureas; gene polymorphisms; losartan test.

For citation: Gorodetskaya GI, Kukes VG, Belkov SA, Kazakov RE, Serebrova SYu, Muslimova OV, Rodina TA, Aleksandrov AA. Pharmacogenetic testing in the treatment of type 2 diabetes with sulfonylurea drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 233–241.

REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes mellitus 2017; 20(15): 1–112 (in Russian).
2. Kukes VG, Sychev DA, Andreev DA, Arkhipov VV, Batischeva GA, Berdnikova NG, et al. Clinical pharmacology. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease: Banting lecture 1988. Diabetes 1988; 37(12): 1595–607.
4. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. J Clin Invest. 1993; 3792(5): 2092–8.
5. Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 3793(12): 4633–42.
6. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, Whitley A, Doney AS, McCarthy MI, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. Diabetes 2007; 3756(8): 2178–82.
7. Shvedova AM. Pharmacoeconomic and pharmacoepidemiological evaluation of oral hypoglycemic therapy of diabetes mellitus of the 2nd type in the ambulatory practice. International journal of endocrinology 2007; 4(10). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2875> (in Russian).
8. Shestakova MV. Actual clinical practice of treatment of diabetes type 2 in the Russian Federation according to the prospective open

- observational program «DIA-CONTROL». *Diabetes mellitus* 2011; (4): 75–80 (in Russian).
9. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 3742(8): 903–19.
 10. Nedosugova LV, Balabolkin MI. Algorithm treatment diabetes type 2 diabetes. Moscow: MedExpertPress; 2008 (in Russian).
 11. Muller G, Hartz D, Punter J, Okonopoulou R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994; 371191(2): 267–77.
 12. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1087–92.
 13. Attorrese G, Massi-Benedetti M. Quality and behaviour generic versus amaryl under stress conditions. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2007; 379(3): 287–96.
 14. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorg KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care* 2002; 3725(8): 1271–6.
 15. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase β -cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 1989; 3738(8): 767–72.
 16. Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 3718(6): 367–76.
 17. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 3717(6): 467–73.
 18. Scherthner G, Grimaldi A, Di-Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004; 3734(8): 535–42.
 19. Sesti G, Laratta E, Cardellini M, Andreozzi F, Del Guerra S, Irace C, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 3791(6): 2334–9.
 20. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, Kovacs P. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009; 3741(5): 387–90.
 21. Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjadic Rotkovic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch Med Res.* 2009; 40(5): 387–92.
 22. Balabolkin MI, Kreminskaya VM, Klebanova EM. Modern tactics of treatment of diabetes mellitus type 2. *Consilium medicum* 2001; 373(11): 535–40 (in Russian).
 23. De Fronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1984; 377(1): 72–80.
 24. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evolution of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999; 20(6): 439–46.
 25. Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H, Hamasaki A, Kuwamura N, Yamada Y, et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 66 (Suppl. 1): S75–8.
 26. Indiana University. Department of Medicine. P450 Drug Interaction Table. Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>.
 27. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of 14C-labelled HB 419. *Horm Metab Res.* 1969; 1 (Suppl. I): 51–4.
 28. Peart GF, Boutagy J, Shenfield GM. The metabolism of glyburide in subjects of known debrisoquine phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 3745(3): 277–84.
 29. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol.* 2009; 37153(7): 1579–86.
 30. Abulula M, Baranov V, Vorokhobina N, Zagorodnikova K. CYP2C9 genotype and clinical effects of gliclazide. *Clinical Therapeutics* 2015; 378(37): e144–e145.
 31. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolism of drugs: scientific basis of personalized medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
 32. Woolf TF, ed. Handbook of drug metabolism. New York: Dekker; 1999.
 33. Becker ML, Visser LE, Trienekens PH, Hofman A, van Schaik RH, Stricker BH. Cytochrome P450 2C9 *2 and *3 polymorphisms and the dose and effect of sulfonylurea in type II diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 3783(2): 288–92.
 34. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 3772(2): 48–54.
 35. Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphism on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 3767(8): 797–801.
 36. Holstein A, Plaschke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmoller J, et al. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 103–6.
 37. Ragia G, Petridis I, Tavridou A, Christakidis D, Manolopoulos VG. Presence of CYP2C9*3 allele increases risk for hypoglycemia in Type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Pharmacogenomics* 2009; 10(11): 1781–7.
 38. Shabelnikova OYu, Bondar IA, Filipenko ML, Sokolova EA. The Association of CYP2C9 gene polymorphism with response to therapy with sulfonylureas in the Novosibirsk region [Internet]. Available from: <http://rusendo.com/index.php/REC/VIIREC/paper/view/878> (in Russian).
 39. Tingle M, Burns K, Helsby N. Control of variable CYP2C19 expression within metaboliser categories. UCP2012: Up Close and Personalized International Congress on Personalized Medicine 2012, February 25; Florence, Italy. Program and Abstracts. P. 105.
 40. Ledyayev YM. The value of pharmacokinetic analysis of isoenzyme CYP2C9 and optimization of pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2. Cand. Med. Sci [thesis]. Volgograd; 2011 (in Russian).
 41. Anikin GS. The value of estimating the activity of the isoenzyme of cytochrome P450 2C9 on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 to optimize pharmacotherapy. Cand. Med. Sci [thesis]. Moscow; 2010 (in Russian).
 42. Lee JE, Ryu DH, Jeong HJ, Kim JH, Jun JE, Kim JS, et al. Extremely elevated international normalized ratio of warfarin in a patient with CYP2C9*1/*3 and thyrotoxicosis. *J Korean Med Sci* 2014; 3729(9): 1317–9.
 43. Ignatov YuD, Kukes VG, Mazurov VI. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).
 44. Sychev D, Antonov I, Ignatov I, Kasakov R. Advantages of pharmacogenetic approach (polymorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for Russian patients with contestant form atrial fibrillation. *J Basic and Clinical Pharmacology* 2009; 105: 73–74.
 45. Smirnov VV, Aslanbekov SM, Sychev DA, Mirzaev KB, Kazakov RE. Cytochrome P450 (CYP2C9) activeness, evaluated via losartan test, as prediction marker for the warfarin treatment dosage choice in patients with delayed outcomes after heart valves replacement. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 126(10): 70–4 (in Russian).
 46. Sychev DA. Recommendations for pharmaceutical companies to study the biotransformation and transporters of new drugs: study de-

- sign, data analysis and entry of information in the instructions for use. Moscow; 2009. Available from: <https://goo.gl/1xCWuu> (in Russian).
47. Scientific substantiation, development and improvement of methodology for assessment of medicinal products interchangeability. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Romanov BK, Prokofiev AB, Yagudina RI; prepared by: Alyautdin RN, Zhuravleva MV. Moscow; 2016. 365 p.
- No. SR 115111740009. Deposited in CITIS on 26.01.2017, No. IKRBS 217012640056-0 (in Russian).
48. Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NYu, Darmostukova MA, Kolesnikova EYu, Alyautdin RN, et al. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (2): 33–9.
49. Chuchalin AG, Hohlov AL, eds. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Issue XVIII. Moscow: Vidoks; 2017 (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 the Clinical Pharmacology Centre.

Kukes VG. Leader of the Pharmacology Research Group. Academician of RAS. Doctor of Medical Sciences, professor.

Belkov SA. Leading research associate of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kazakov RE. Head of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre.

Candidate of Biological Sciences.

Serebrova SYu. Chief research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre.

Doctor of Medical Sciences, professor.

Muslimova OV. Senior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics

of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Rodina TA. Senior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre.

Candidate of Chemical Sciences.

Aleksandrov AA. Junior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre.

CONTACT E-MAIL

Gorodetskaya Galina Ivanovna, ggorodetskaya@bk.ru

Анализ международного опыта по созданию информационно-аналитических баз стандартных образцов

А. В. Козлович, В. Н. Котиков, Л. В. Корсун, С. А. Калинин

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

Статья поступила 13.10.2016 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: Проведен анализ международного опыта по созданию информационно-аналитических баз данных стандартных образцов. Основными объектами изучения и сравнения были выбраны общедоступные базы данных, представленные в виде каталогов стандартных образцов, на официальных сайтах: European Directorate for the Quality of Medicines, United States Pharmacopeia, British Pharmacopoeia, National Institute for Biological Standards and Control. Приведены краткие характеристики каждого из рассматриваемых объектов, представлены результаты сравнительной оценки объема представляемых характеристик на стандартные образцы. Полученные данные позволили оценить существующие международные подходы к созданию баз данных по стандартным образцам и определить основные информационные блоки, которые целесообразно включить при разработке информационно-аналитической базы стандартных образцов. Разработка такой базы будет способствовать совершенствованию организации работ в области создания и систематизации данных о стандартных образцах и повышению эффективности работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Ключевые слова: стандартные образцы; база данных; информационные технологии; международный опыт; фармакопея.

Библиографическое описание: Козлович АВ, Котиков ВН, Корсун ЛВ, Калинин СА. Анализ международного опыта по созданию информационно-аналитических баз стандартных образцов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 242–250.

Стандартные образцы (СО) — вещества, посредством сравнения с которыми осуществляется контроль качества исследуемых лекарственных средств (ЛС) с помощью физико-химических и биологических методов в целях подтверждения соответствия ЛС требованиям нормативной документации, установленным при осуществлении государственной регистрации, и которые применяются для калибровки стандартных образцов производителя ЛС, используемых для контроля качества и иных целей при обращении ЛС [1].

СО имеют первостепенное значение в системе обеспечения единства измерений. При отсутствии соответствующих эталонов в национальных метрологических институтах СО являются единственным средством для достижения необходимой точности измерений, и позволяют оценивать сопоставимость полученных результатов [2].

Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания (ГФ XIII) в качестве фармакопейных стандартных образцов предусматривает использование в том числе СО зарубежных фармакопей, например, международных стандартных образцов [3].

Цель работы — изучение международного опыта по созданию информационно-аналитических баз стандартных образцов.

Современный уровень информатизации жизненного цикла ЛС подразумевает доступ заинтересованных лиц к актуальным нормативным и справочным данным в онлайн-режиме. Таким образом, основными объектами изучения и сравнения были выбраны общедоступные каталоги СО, представленные на официальных сайтах EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines, Европейский директорат по

контролю качества лекарственных средств и здравоохранения), USP (United States Pharmacopeia, Фармакопея США) BP (British Pharmacopoeia, Британская фармакопея), NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control, Национальный институт биологических стандартов и контроля) [4].

На сегодняшний день в BP насчитывается более 800 стандартных образцов [5], в USP — более 3500 [6]. ВОЗ ежегодно публикует каталог международных стандартных образцов, организацией-хранителем которых является EDQM, а также список стандартных образцов других фармакопей, которые пригодны для использования в соответствии с Международной фармакопеей [7].

В 2016 году количество СО, которые описаны в монографиях Ph. Eur. (European Pharmacopoeia, Европейская фармакопея), составляло около 3000. После испытаний в лаборатории материалы, предлагаемые для использования в качестве СО, утверждаются Комиссией Европейской фармакопеи, после чего, получив статус официальных СО, поступают в Отдел стандартных образцов (Reference Standards and Samples Division, DRS). В настоящее время утверждаются химические стандартные образцы (CRS), биологические стандартные образцы (BRP), а также стандартные спектры для испытаний и анализов, выполняемых в соответствии с официальными методами, описанными в Ph. Eur. [8]. С 1992 г. введена процедура соответствия требованиям монографий Ph. Eur. Сертификат соответствия (Certificates of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia, CEP), выданный EDQM, подтверждает, что качество субстанции контролируется в соответствии с требованиями соответствующей монографии Ph. Eur. и может использоваться в качестве замены подроб-

Search Database online | Reference substances 

3 records matching your search string: "Nandrolone decanoate".

Click on the hyperlink(s) in column "Cat. No." below to obtain a more detailed information on the substance, or download corresponding Safety Datasheet

Last update : 21/11/2017

Available since	Cat. No.	Name	Batch No.	Unit Quantity	Price	SDS Product Code
	Y0000542	Nandrolone decanoate	1	5 mg	79 EUR	201600617
	Y0000547	Nandrolone decanoate for peak identification	1	10 mg	79 EUR	201600617
	Y0000548	Nandrolone decanoate for system suitability	1	10 mg	79 EUR	201600617

[New Search](#)

Рис. 1. Фрагмент каталога СО (результат поиска по фрагменту названия) на сайте Ph. Eur. [9]

Search Database online | Reference substances 

Detailed view of Nandrolone decanoate CRS

Catalogue Code	Y0000542	Batches	
Name	Nandrolone decanoate	batch 1 is valid at this date	▼
Current batch number	1	Print BVS	
Unit quantity per vial	5 mg		
Number of vials per sales unit	1		
Used in monograph(s)	1992		
Assigned content			
Additional information			
Leaflet	click to download the leaflet		
Chemical hazard	Click to download Safety Data Sheet		
Biological hazard	none identified		
SDS Product Code	201600617		
CAS Registry Number	360-70-3		
Presentation	Filled under inert atmosphere protected from humidity		
Origin	click to download Origin Of Goods.pdf		
Proposed Import HS code	293723		
EDQM long term storage conditions	-20°C ± 5°C		
Dispatching conditions	Ice -20°C		
UN Code	Not classified		
Shipping group	C1A		
Price*	79 EUR		
Availability	Available		
Sales restriction	No		

[New Search](#)

How to read this table

BVS Batch Validity Statement.

1- Catalogue Code designates the catalogue code that has been assigned to each Reference Standard*.

*European Pharmacopoeia Reference Standards (e.g. Chemical Reference Substances, Herbal Reference Standards, Biological Reference Preparations, Biological Reference Reagents, Reference Spectra).

2- Name lists the name of each item as designated in the European Pharmacopoeia (English version) and/or on the label.

If the suffix *psy, *narc or *Drug Precursor, or MOT(biotox) appears, export authorizations are mandatory. Import permit / license may be needed in your country. For more details, please refer to our Terms and Conditions of supply 6.3.3.2 c

Рис. 2. Пример оформления детального описания ФСО на сайте Ph. Eur. [9]

ной информации, указываемой в заявке на получение регистрационного удостоверения ЛС [8].

Страница сайта EDQM «Ph. Eur. Reference Standards: Orders & Catalogue» предоставляет пользователям возможность свободного доступа к ежедневно обновляющимся каталогу СО в формате PDF и базе данных СО в режиме онлайн (рис. 1).

В каталоге СО Европейской фармакопеи (онлайн-версия) указаны: каталожный номер, наименование СО, единица количества, цена, код паспорта безопасности. Каждый каталожный номер — ссылка для перехода к окну просмотра детальной информации о ФСО (рис. 2).

Детальная информация о СО представлена в виде таблицы (рис. 2), которая содержит краткое описание

характеристик СО, условия хранения и др. Некоторые разделы содержат ссылки для загрузки электронных документов: описания, паспорта безопасности вещества (Safety data sheet), этимологии продукта и др. Под таблицей в виде примечаний находится описание содержания каждой ячейки.

USP не является государственным органом, при этом тесно сотрудничает с правительственными учреждениями и регуляторными органами во всем мире. Стандарты USP юридически признаны в США и других странах и используются более чем в 140 странах [6].

Стандартные образцы USP тщательно проверяются и оцениваются несколькими независимыми ла-

USP.org | Store Login | Support | Exchange Rates | Direct Item Entry | [Cart](#)

USP U.S. Pharmacopeial Convention

Protein [Products](#)

[Home](#)

Reference Standards

USP-NIF

Food Safety and Integrity Solutions

Dietary Supplements Compendium

USP Dictionary

USP Compounding Compendium

Chinese Pharmacopeia

Welcome, Guest
[Login](#) | [Register](#) | [Cart Total:USD\\$0.00](#)
 US Dollar
 Upon login, all prices will be displayed in the currency assigned to your account.

Results

Product Description	Catalog #
Insulin Glargine for Peak Identification (3.2 mg) (Mixture of Insulin Glargine and 0A-Arg-Insulin Glargine) (COLD SHIPMENT REQUIRED)	1342060
Insulin (Beef) (50 mg) (COLD SHIPMENT REQUIRED)	1342208
Insulin Glargine (15 mg) (COLD SHIPMENT REQUIRED)	1342059
High Molecular Weight Insulin Human (8.4 mg) (COLD SHIPMENT REQUIRED)	1342150
Insulin (Pork) (6.25 mg/ vial; 2 vials) (COLD SHIPMENT REQUIRED)	1342300
Insulin Aspart (7.45 mg) (COLD SHIPMENT REQUIRED)	1342037
Insulin Lispro (5.73 mg) (COLD SHIPMENT REQUIRED)	1342321
Insulin Human (100 mg) (COLD SHIPMENT REQUIRED)	1342106

Use the Advanced Search to look for specific USP products by category. You can specify keywords to be included or excluded from the search.

Contact Us | Privacy Policy | Purchasing Terms | Site Map | Terms of Use

Follow Us On:
[Facebook](#) | [LinkedIn](#) | [Twitter](#) | [YouTube](#) | [RSS](#)

Copyright 2016 The United States Pharmacopeial Convention

Рис. 3. Фрагмент каталога СО на сайте USP [6]

USP.org | Store Login | Support | Exchange Rates | Direct Item Entry | [Cart](#)

USP U.S. Pharmacopeial Convention

Search [Products](#)

Reference Standards

USP-NIF

Food Safety and Integrity Solutions

Dietary Supplements Compendium

USP Dictionary

USP Compounding Compendium

Chinese Pharmacopeia

Welcome, Guest
[Login](#) | [Register](#) | [Cart Total:USD\\$0.00](#)
 US Dollar
 Upon login, all prices will be displayed in the currency assigned to your account.

Insulin Human (100 mg) (COLD SHIPMENT REQUIRED)

Add to Cart
 Retail Price:USD\$222.00 EACH
 Quantity:
[Shipping Information](#)
[Add to Cart](#)

Catalog #	1342106
Current Lot	R032L0
Previous Lot	J0J250 (Valid Use Date: 30-NOV-2016)
SDS	View
USP Certificate	View
CAS#	11061-68-0
In Stock	Yes
Available for Shipping	Yes
Origin Information	View
USP Certificates and Valid Use Dates for Previous Lots	View
* Harmonized System (HS) code	293712

* Disclaimer:
 The Harmonized System (HS) code provided on this webpage are for information purposes only and are subject to change without notice. The exporter and/or importer of record is responsible for determining the accuracy of items at the time of export/import per U.S. regulations. USP is not responsible for the accuracy or completeness of the information furnished.

Рис. 4. Оформление подробного описания СО на сайте USP [6]

British Pharmacopoeia

Register / Log in to access our full range of products and subscriptions

Register Login Login with OpenAthens

Home

Reference Standards Catalogue

1 - 20 of 776 items. Show: 20

Catalogue

Reference Standards

Search Catalogue

Search by substance name, catalogue number or keyword(s)

Products by A-Z

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (α β γ δ ε ζ η θ ι κ λ μ ν ξ ο π ρ σ τ υ φ χ ψ ω

Catalogue No	Pack Size	Substance Name	Declared Content	Current Batch	
245	25 mg	(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)methanol		2688	1 + max 10
37	25 mg	(1S,2R)-1-benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl acetate		2646	1 + max 10
1059 New	20 mg	(2-amino-5-nitrophenyl)(2-chlorophenyl)methanone		3532	1 + max 10
531	25 mg	(2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone		3027	1 + max 10
888 New	25 mg	(5RS)-3-(2-hydroxyphenyl)-5-phenylcyclohex-2-enone		3170	1 + max 10

Рис. 5. Фрагмент каталога СО на сайте British Pharmacopoeia [5]

бораториями для подтверждения точности и воспроизводимости полученных результатов.

В настоящее время USP предлагает более 3500 СО фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, примесей, пищевых ингредиентов, продуктов разложения, пищевых добавок, фармакопейных реактивов и др. Стандартные образцы USP применяются при проведении официальных испытаний и анализов, указанных в монографиях USP. USP также предоставляет СО, перечисленные в Кодексе пищевых химических веществ (Food Chemicals Codex), и аутентичные вещества, являющиеся высококачественными химическими эталонами, для использования аналитическими, клиническими, фармацевтическими и исследовательскими лабораториями [6].

В разделе «Reference Standards» на сайте USP [6] представлено несколько тематических страниц, описывающих СО USP, ссылки для загрузки полного табличного перечня реализуемых стандартных образцов. Интерактивная форма работы с каталогом представлена в индивидуальном подразделе. Многофункциональная поисковая система позволяет быстро сформировать подборку записей о реализуемых образцах, соответствующих критериям, необходимым для потенциального покупателя (рис. 3).

В результате поиска данные отражены в виде таблицы с описанием искомого продукта и указанием его каталожного номера. Описание продукта (Product Description) — сборная строка, включающая, помимо наименования образца, реализуемый объем, условия хранения (транспортировки) и ссылку для перехода к странице с более подробным описанием СО.

При сравнении с аналогичной информацией, размещенной на сайте Ph. Eur (рис. 2), на сайте USP демонстрируемых характеристик СО меньше, в неко-

торых разделах открываются по ссылке электронные документы: паспорт безопасности вещества, его этимология, сертификат USP и др. Качественно реализован механизм прослеживаемости: во-первых, представлены предыдущий номер лота и дата завершения его срока использования (таким образом можно подтвердить годность СО на момент проведения анализа с его участием); во-вторых, имеются ссылки на СО, которые были использованы при аттестации данного (рис. 4).

На официальном сайте BP [5] размещен каталог химических СО Британской фармакопеи (British Pharmacopoeia chemical reference substances, BPCRS) (рис. 5).

Интерфейс ресурса представляет перечень реализуемой продукции, панель быстрого перемещения по каталогу и инструменты заказа образцов в «корзину». Строка, представляющая лот, содержит: каталожный номер, объем фасовки, наименование СО (является ссылкой для перехода к просмотру детального описания), заявленное содержание, стоимость и др.

Детальное описание BPCRS содержит ссылки на следующие документы:

- информационный листок ФСО. Заверяется Секретариатом Комиссии Британской фармакопеи (British Pharmacopoeia Commission Secretariat), MHRA и Лабораторией Комиссии Британской фармакопеи (British Pharmacopoeia Commission Laboratory) (по большинству вопросов отсылает к электронной версии монографии на вещество);

- паспорт безопасности на СО БР. Содержит подробное номенклатурное описание и перечисленные характеристики эталонного материала, условия применения и прочую информацию;

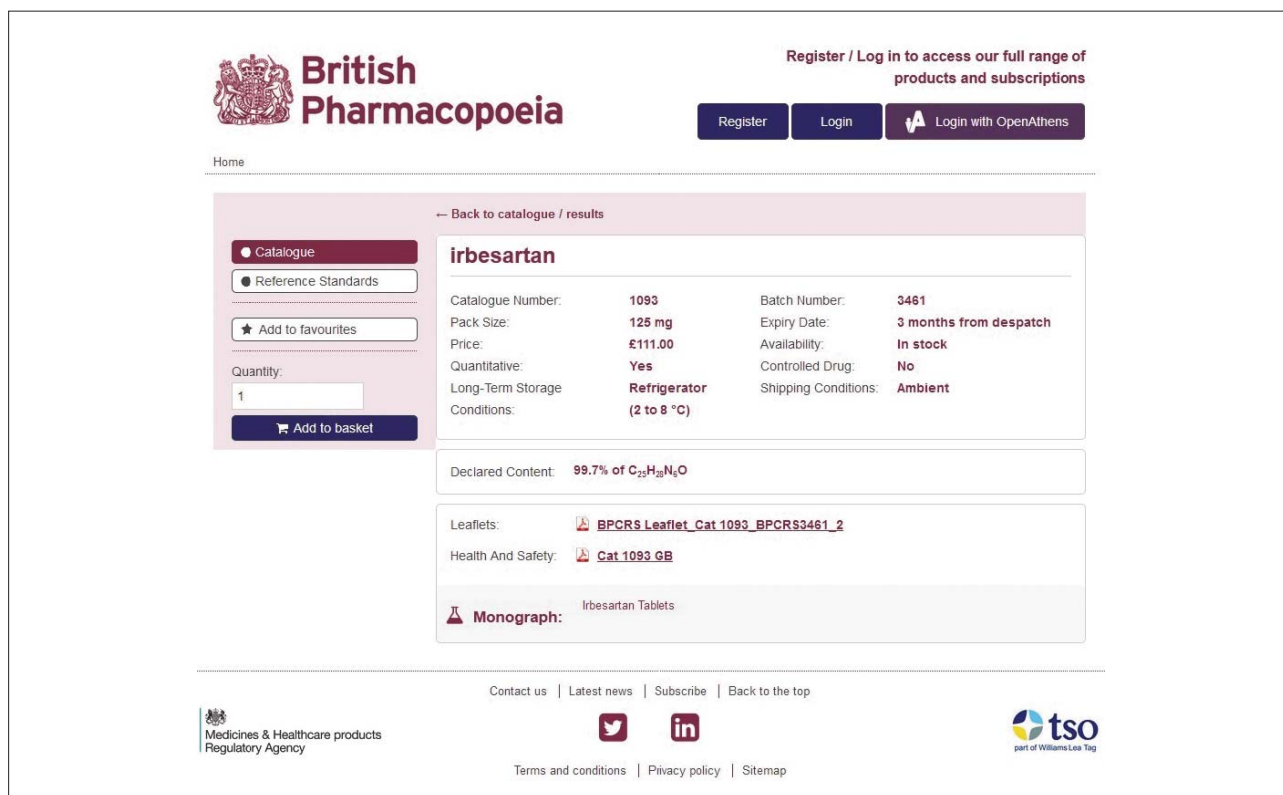


Рис. 6. Оформление подробного описания СО на сайте British Pharmacopoeia [5]

— ссылка на монографии ВР, в которой указан данный образец (материалы доступны только зарегистрированным пользователям, оплатившим услугу).

Общие подходы к информационному обеспечению пользователя, в целом, аналогичны Ph. Eur. и USP. Сделан заметный уклон в сторону платного контента.

В 1972 году правительством Великобритании организован Совет управления NIBSC — Национального института биологических стандартов и контроля. Учреждение получило статус Международной лаборатории биологических стандартов ВОЗ и по сей день является официальной Лабораторией контроля медицинских препаратов в Европе и Англии. Он производит более 90 % международных СО для широкого спектра групп веществ, включая антибиотики, ферменты, иммунобиологические препараты, вирусные препараты и компоненты крови [10].

Интерактивный каталог продукции размещен на сайте учреждения в разделе «Biological reference materials»; посетитель ресурса может изучить полный список записей, прокручивая страницу, воспользоваться навигационно-поисковой системой браузера или сайта. Представленное «оглавление-классификатор» формирует тематические подборки, значительно облегчая поиск нужного лота в перечне (рис. 7).

Общая информация о позиции содержит два поля: «Номер продукта» и «Описание», которое содержит гиперактивную ссылку на страницу с детальным описанием СО (рис. 8). На странице детального описания приведена таблица характеристик, которая содержит разделы «Описание продукта», «Тип СО», «Категория», «Инструкции по применению», «Ключевые слова» и др. Наличие ключевых слов и информации о категории стандарта, реализованной в форме ссылок, переводящих в тематическую ветвь каталога,

является особенностью оформления каталога СО на сайте NIBSC.

Также приведена подробная инструкция по использованию продукта, особые указания по работе с материалом.

Таким образом, эксклюзивным преимуществом данной структуры представления информации становится эргономичность перехода от одного заказа к другому запланированному объекту приобретения (изучения).

Изученные международные базы данных СО представляют каталоги, в которых представлена минимальная информация о СО, необходимая для заказа: как правило, размещены сертификат, паспорт безопасности и т.д.

Проведенные исследования по анализу международного опыта создания информационно-аналитических баз данных СО позволили определить подходы и направления к их разработке.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) принимает активное участие в подготовке Государственной фармакопеи Российской Федерации, осуществляя инициативную деятельность по разработке и внедрению новых общих фармакопейных статей и фармакопейных статей [3]. Сфера уставной деятельности учреждения предоставляет реальную возможность разработки, аттестации и применения СО ЛС.

В настоящее время ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России продуктивно использует автоматизированную систему сбора и обработки информации о заказах на отраслевые стандартные образцы (ОСО). Ком-

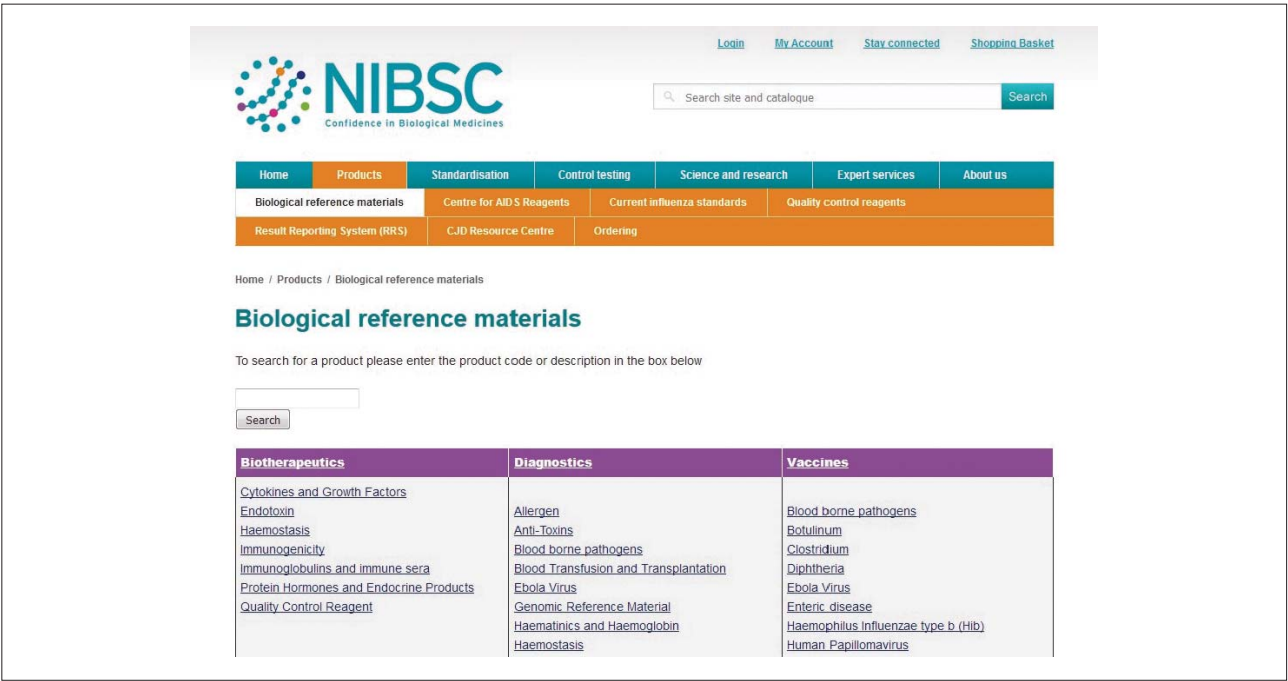


Рис. 7. Фрагмент тематического оглавления каталога СО на сайте NIBSC [4]

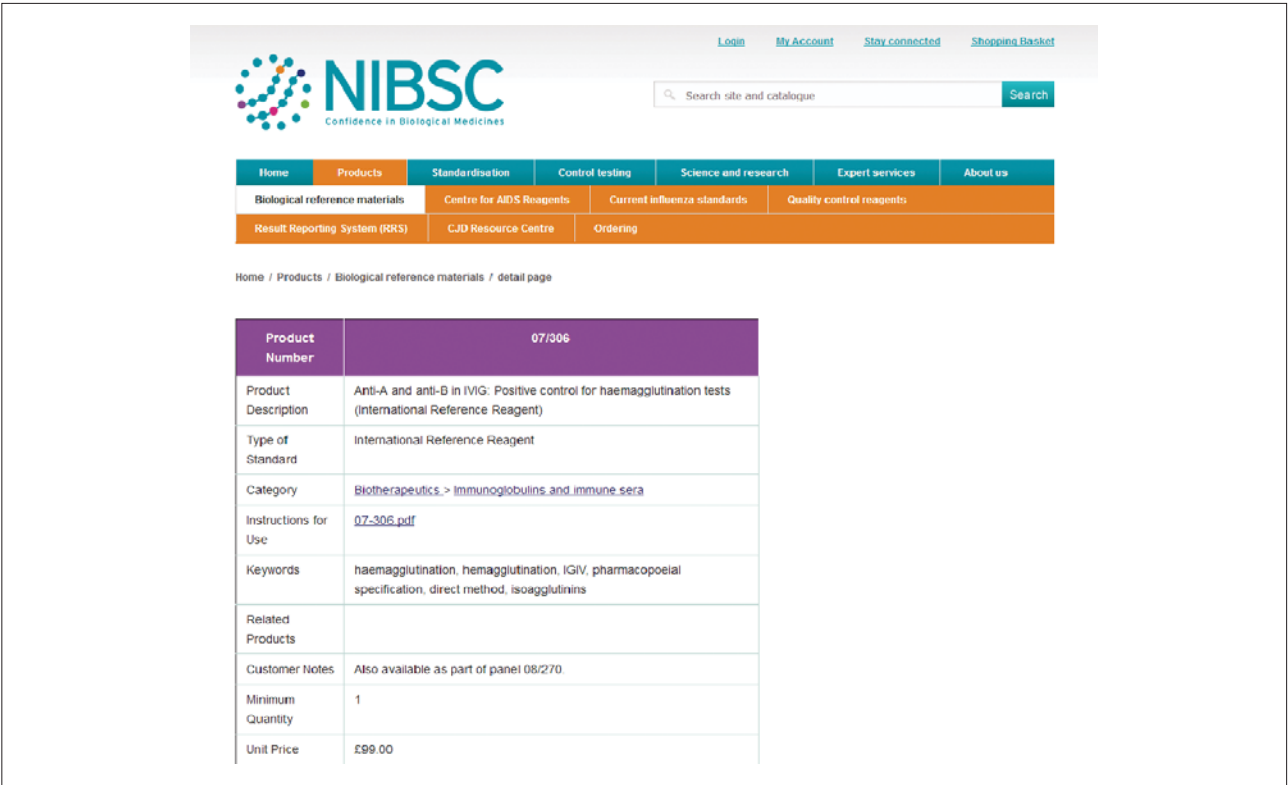


Рис. 8. Оформление подробного описания СО на сайте NIBSC [4]

мерческая часть проекта (рис. 9) доступна всем заинтересованным лицам на странице официального сайта организации [11].

Между тем, существующие различного рода реестры СО не всегда обеспечивают подробной информацией об их физико-химических свойствах и метрологических характеристиках. Таким образом, созда-

ние информационно-аналитической базы по СО, с одной стороны, обусловлено необходимостью совершенствования организации работ в области создания СО, утверждения их типа, транспортирования и нормативной правовой базы, а, с другой стороны — повышения эффективности работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [12].

Перечень реализуемых отраслевых стандартных образцов

Наименование	Цена, руб. (с НДС 18%)	Ед. измерения
ОСО активности адсорбированного столбнячного анатоксина	3 697,97	амп
ОСО активности противодифтерийной сыворотки для флокуляции (глицериновый раствор)	2 079,25	флак
ОСО активности сыворотки противоперфрингенс типа А (глицериновый раствор)	7 420,06	флак
ОСО активности противоздемантисенс (глицериновый раствор)	7 420,06	флак
ОСО активности сыворотки противосептикум (глицериновый раствор)	7 420,06	флак
<u>ОСО содержания мертиолята в сорбированных препаратах***</u>	622,56	амп
ОСО содержания белкового азота	956,56	амп
<u>ОСО содержания алюминия в сорбированных препаратах***</u>	649,42	амп
ОСО содержания белка для метода Лоури	863,22	амп
ОСО содержания белка в иммуноглобулине	1 726,19	амп
ОСО активности, специфичности и некротической активности оспенной вакцины	7 115,25	амп
ОСО мутности бактериальных взвесей:		
Комплект (5 МЕ, 10 МЕ)	4 928,05	компл
Комплект (20 МЕ)		
ОСО гистаминсенсibilизирующей активности коклюшной вакцины	2 959,89	флак
ОСО иммуногенности, токсичности и лейкоцитозстимулирующей активности (ЛСА) коклюшной вакцины	8 861,87	амп
ОСО вакцины туберкулезной (БЦЖ), сухой	767,54	амп
ОСО пирогена	2 581,93	амп
ОСО активности противодифтерийной сыворотки (глицериновый раствор)	2 646,37	флак
ОСО содержания антиальфа-стафилолизина	3 080,37	флак
ОСО активности адсорбированного дифтерийного анатоксина	11 614,17	амп
ОСО активности противостолбнячной сыворотки (глицериновый раствор)	4 963,13	флак
ОСО тест-системы для определения фракционного (антигенного) состава препаратов из сыворотки крови человека методом иммуноэлектрофореза	4 877,79	набор
ОСО специфической активности туберкулина очищенного, набор: 5 ТЕ в 0,1 мл, 25 ТЕ в 0,1 мл, 125 ТЕ в 0,1 мл	11 318,18	набор
ОСО специфической активности туберкулина очищенного, 2 ТЕ в 0,1 мл	5 798,21	флак
ОСО активности противоботулинической сыворотки типа А В С Е или F (глицериновый раствор)	4 314,13	флак

Рис. 9. Фрагмент перечня реализуемых отраслевых стандартных образцов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [11]

На основании проведенного анализа определены основные информационные блоки, которые целесообразно включить при разработке информационно-аналитической базы СО:

- наименование СО (номер СО, номер серии);
- история СО (т.е. возможность проследить материалы, использованные при аттестации предыдущих серий);
- пакет сопроводительных документов (кто является поставщиком образца для аттестации, наименование производителя, паспорт производителя). В случае, когда производителем является ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, необходимо внести в базу данные, кем произведено (лаборатория, центр) и схему производства;
- назначение и аттестованная характеристика СО;

- дата аттестации;
- срок годности;
- паспорт;
- данные по стабильности СО при установке срока годности;
- инструкция (наличие нормативных документов, по которым аттестовано СО, является обязательным условием);
- расчет метрологических характеристик, отдельный блок с расчетными формулами;
- макет этикетки первичной/вторичной упаковки;
- отчет по аттестации/переаттестации;
- программа испытаний (должна включать в том числе результаты испытаний по всем показателям предполагаемого СО, независимо от того, будут ли результаты отражены на этикетке или нет).

Результаты проведенной работы позволили оценить существующие международные подходы к созданию баз данных СО и были использованы для создания информационно-аналитической базы СО. Разработка и внедрение такой базы будут способствовать совершенствованию организации работ в области создания и систематизации данных о СО и повышению эффективности работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Available from: <https://goo.gl/6Rdb43>.
2. ГОСТ Р 8.694–2010. Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы материалов (веществ). Общие статистические принципы определения метрологических характеристик. М.: Стандартинформ; 2012.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. М.; 2015. Available from: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#55/z.
4. The National Institute for Biological Standards and Control. Biological reference materials. Available from: <https://goo.gl/AYTHzY>.
5. British Pharmacopoeia. Reference Standards Catalogue. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com/Catalogue/Products>.
6. United States Pharmacopoeia. Search and Buy Reference Standards. Available from: <https://goo.gl/UMNBVt>.
7. World Health Organization. International Chemical Reference Substances. Available from: <https://goo.gl/8tfBJS>.
8. Кайтель С. Европейская фармакопея: гармонизация фармацевтических стандартов в Европе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 8–14.
9. European Directorate for the Quality of Medicines. Reference Substances. Available from: <https://goo.gl/VLo2zh>.
10. Борисевич ИВ, Петухов ВГ, Волкова РА, Устинникова ОБ, Фадейкина ОВ, Малкова ВИ. Стандартные образцы как средство метрологического обеспечения аналитических методов контроля медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП). Биопрепараты 2010; (4): 8–10.
11. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Экспертиза. Обеспечение стандартными образцами и патогенными штаммами. Available from: <http://www.regmed.ru>.
12. Совершенствование системы разработки и применения стандартных образцов, предназначенных для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Саканян ЕИ, Климов ВИ, Волкова РА; исполн.: Яшкир ВА, Фадейкина ОВ. М.; 2016. 276 с. № ГР 115111740007. Деп. в ЦИТИС 26.01.2017, № ИКРБС АААА-Б17-217012670024-0.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
Козлов Алексей Викторович. Заместитель начальника отдела системного анализа и сопровождения информационных систем
 Управления информатизации.

Котиков Владимир Николаевич. Аналитик отдела системного анализа и сопровождения информационных систем
 Управления информатизации.

Корсун Лилия Владимировна. Начальник отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности
 Центра планирования и координации НИР, канд. биол. наук.

Калиничев Сергей Анатольевич. Старший научный сотрудник отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Козлов Алексей Викторович; Kozlovitch@expmed.ru

ANALYSIS OF INTERNATIONAL EXPERIENCE IN CREATING REFERENCE STANDARDS DATABASES

A. V. Kozlovich, V. N. Kotikov, L. V. Korsun, S. A. Kalinichev

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

Abstract: The article analyses international experience in creating analytical databases with information on reference standards. The authors examined and compared publicly available databases, i.e. reference standards catalogues posted on the official websites of the European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, the United States Pharmacopoeia, the British Pharmacopoeia, the National Institute for Biological Standards and Control. The article summarises features of each of the databases and compares the number of reference standard characteristics that are reflected in the databases. Based on the results of the analysis the authors assessed the existing international approaches to the creation of reference standards databases and determined the main information units to be taken into account while creating a reference standards database. The development of such a database will help improve and coordinate the collection and systematization of data on reference standards and promote the effectiveness of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Key words: reference standards; database; information technologies; international experience; pharmacopoeia.

For citation: Kozlovich AV, Kotikov VN, Korsun LV, Kalinichev SA. Analysis of international experience in creating reference standards databases. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 242–250.

REFERENCES

1. Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010, No. 61-FZ «On Circulation of Medicines». Available from: <https://goo.gl/6Rdb43> (in Russian).
2. State Standard R 8.694-2010. State system for ensuring the uniformity of measurements. Standard samples of materials (substances). General statistical principles for determining metrological characteristics. Moscow: Standartinform; 2012 (in Russian).
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. V. 1. Moscow; 2015. Available from: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#55/z (in Russian).
4. The National Institute for Biological Standards and Control. Biological reference materials. Available from: <https://goo.gl/AYTHzY>.
5. British Pharmacopoeia. Reference Standards Catalogue. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com/Catalogue/Products>.
6. United States Pharmacopoeia. Search and Buy Reference Standards. Available from: <https://goo.gl/UMNBVt>.
7. World Health Organization. International Chemical Reference Substances. Available from: <https://goo.gl/8tfBJS>.
8. Keitel S. The European Pharmacopoeia: bringing pharmaceutical standard harmonization to Europe. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 8–14 (in Russian).
9. European Directorate for the Quality of Medicines. Reference Substances. Available from: <https://goo.gl/VLo2zh>.
10. Borisevich IV, Petukhov VG, Volkova RA, Ustinnikova OB, Fadeikina OV, Malkova VI. Standard samples as a tool to provide metrology of analytical methods of immunobiological medicines (IM) monitoring. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2010; (4): 8–10 (in Russian).
11. Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Expertise. Provision with standard samples and pathogenic strains. Available from: <http://www.regmed.ru> (in Russian).
12. Improvement of the system of development and application of standard samples intended for assessing the quality, efficacy and safety of medicinal products. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Sakanyan EI, Klimov VI, Volkova RA; prepared by: Yashkir VA, Fadeikina OV. Moscow; 2016. 276 p. No. SR 115111740007. Deposited in CITIS on 26.01.2017, No. IKRBS AAAA-B17-217012670024-0 (in Russian).

AUTHORS

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

Kozlovich AV. Deputy head of the Department for Systems Analysis and Information Systems Support of the Informatization Division.

Kotikov VN. Analyst of the Department for Systems Analysis and Information Systems Support of the Informatization Division.

Korsun LV. Head of the Department for Editorial and Publishing Activities, and Intellectual Property Protection of the Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities. Candidate of Biological Sciences.

Kalinichev SA. Senior research associate of the Department for Editorial and Publishing Activities, and Intellectual Property Protection of the Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

CONTACT E-MAIL

Kozlovich Aleksey Viktorovich; Kozlovitch@expmed.ru

Алгоритм действий при определении стерильности антибиотиков-карбапенемов

С. И. Кулешова, С. А. Процак, С. А. Лисунова, Г. Ю. Романюк, Е. Н. Семенова

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

Статья поступила 02.06.2017 г. Принята к печати 21.08.2017 г.

Резюме: Разработан алгоритм действия по оценке эффективности и достоверности проведения испытания по показателю «Стерильность» в части оценки снятия антимикробного действия остаточных количеств антибиотиков, остающихся на мембранных фильтрах в процессе анализа. Установлено, что рассмотренный порядок действий позволяет подобрать условия проведения анализа, исключающие возможность получения ложноотрицательных результатов для препаратов антибиотиков, обладающих высокой биологической активностью и способностью сорбироваться на мембранных фильтрах. Обоснована необходимость проведения поэтапного экспериментального подбора условий анализа с использованием различных тест-микроорганизмов, позволяющего определить комбинацию нескольких способов нейтрализации остаточных количеств антибиотиков, так как на любом из описанных этапов возможно получение удовлетворительных результатов в зависимости от природы антибиотика, что позволяет минимизировать материальные затраты. Подробно обоснованы все этапы определения полноты отмывания мембранных фильтров от остаточных количеств антибиотика на примере меропенема. Экспериментально подобраны условия проведения испытания для препаратов меропенема, позволяющие получить достоверные результаты по испытанию на стерильность.

Ключевые слова: меропенем; стерильность; мембранная фильтрация; устранение антимикробного действия; алгоритм действий.

Библиографическое описание: Кулешова СИ, Процак СА, Лисунова СА, Романюк ГЮ, Семенова ЕН. Алгоритм действий при определении стерильности антибиотиков-карбапенемов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(3): 251–255.

Испытание на стерильность является обязательным показателем для оценки качества лекарственных препаратов, для которых предъявляется требование отсутствия живых микроорганизмов в конечном продукте. Монографии, подробно описывающие проведение испытания на стерильность, приведены во всех ведущих фармакопеях (Фармакопея США [1], Европейская фармакопея [2]) и национальных фармакопеех, в том числе и в Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания (ГФ XIII) — ОФС 1.2.4.0003.15 «Стерильность». Структура практически всех монографий идентична и включает в себя описание двух общепринятых методов — метода прямого посева и метода мембранной фильтрации, отбор проб для анализа, подготовку образцов для проведения испытания, питательные среды, проверку их ростовых свойств, условия инкубации посевов, способы устранения антимикробного действия лекарственных средств, интерпретацию результатов. Тем не менее, исследователи при проведении испытания на стерильность сталкиваются с рядом проблем, которые требуют более детальной разработки, чем это предусмотрено в общих статьях на стерильность. Совершенствуются методики определения стерильности для сравнительно новых препаратов, получаемых на основе клеточных технологий, разрабатываются подходы к подготовке препаратов к испытанию с учетом особенностей отдельных групп лекарственных средств [3, 4].

Одними из самых проблемных лекарственных средств при определении стерильности являются препараты, обладающие ярко выраженным противо-

микробным действием, в частности антибиотики. Для парентеральных лекарственных форм антибиотиков, как правило, испытание на стерильность проводят методом мембранной фильтрации с использованием специальных мембранных фильтров, позволяющих минимизировать сорбцию остаточных количеств антибиотиков после промывания мембраны. Ранее авторами рассмотрен вопрос контроля снятия остаточного антимикробного действия антибиотиков при определении стерильности методом мембранной фильтрации. Получены результаты, подтверждающие отсутствие влияния остаточных количеств антибиотиков на оценку качества определенных препаратов антибиотиков по показателю «Стерильность» при комбинации нескольких способов устранения антимикробного действия: разведение, специфические нейтрализаторы, увеличение объема промывной жидкости [5]. Как показал многолетний опыт работы лаборатории антибиотиков ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при проведении испытания на стерильность, задача контроля полноты отмывания мембранных фильтров является достаточно трудоемкой и требует значительного расхода материальных ресурсов и трудозатрат специалистов-микробиологов.

Целью настоящей работы является разработка алгоритма действия при определении стерильности препаратов антибиотиков для установления необходимых количеств активного вещества, пропускаемого через мембрану, инактиватора (при необходимости), объема промывной жидкости, что позволило бы исключить воздействие остаточных количеств анти-

биотика, остающихся на мембранных фильтрах после проведения фильтрация, на возможные микроорганизмы-контаминанты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования был выбран инъекционный препарат меропенема. Меропенем является β -лактамным антибиотиком, относится к группе карбопенемов и обладает широким спектром действия, высокоактивен в отношении многих грамположительных, грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов. При определении стерильности меропенема выявлена способность данного антибиотика сорбироваться на мембранных фильтрах, что не позволяет выявлять возможное присутствие жизнеспособных микроорганизмов в лекарственных препаратах [5].

Испытание проводили методом мембранной фильтрации на приборе «Стеритест Эквинокс» фирмы «Merck», с установленными специальными фильтроэлементами «Стеритест», оснащенными специальными мембранными фильтрами «Дюрапор» с низкой сорбцией, которые рекомендованы производителями для испытания на стерильность препаратов антибиотиков. Питательные среды готовили из сухих сред производства фирмы «HiMedia» (жидкую тиогликолевую среду — для выявления аэробных и анаэробных бактерий; жидкую соево-казеиновую среду — для выявления грибов). Данные среды по прописям полностью соответствуют средам, рекомендованным для испытания на стерильность ГФ XIII (ОФС 1.2.4.0003.15). Дополнительно использовали инактиватор пенициллиназу, производства ООО НПФ «БИОКАР» с активностью 10^6 ЕД на флакон, и нейтрализующую жидкость («Merck»), состав которой аналогичен составу нейтрализующей жидкости, приведенному в ГФ XIII (ОФС 1.2.4.0002.15). В качестве промывной жидкости применяли раствор натрия хлорида изотонического 0,9 % стерильного, pH 7,0, и в качестве растворителя — воду дистиллированную стерильную.

Подготовку образцов к анализу также проводили в полном соответствии с фармакопейными требованиями [6]. Полноту отмывания мембраны от остаточных количеств антибиотика определяли с помощью тест-микроорганизмов, рекомендованных ГФ XIII: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Clostridium sporogenes* ATCC 19404, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231,

Aspergillus brasiliensis ATCC 16404, *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Тест-микроорганизмы вносились в питательные среды каждый по отдельности в количестве не более 100 КОЕ/100 мл среды. Количество антибиотика, вносимого в питательные среды, рассчитывали в миллиграммах по активному веществу, а не по массе препарата. Одновременно ставился контрольный опыт (положительный контроль) с вышеперечисленными микроорганизмами в аналогичных условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе определение стерильности препарата меропенема было проведено с использованием пенициллиназы (100 ЕД на 1 мл среды), рекомендованной для нейтрализации β -лактамных антибиотиков. Количество антибиотика, пропускаемого через мембранные фильтры для внесения в каждую питательную среду, составило 500 мг, объем промывной жидкости — 300 мл. Результаты эксперимента представлены в таблице 1 (опыт 1). Наличие роста тест-микроорганизмов обнаружено на пятые сутки наблюдения только для грибной микрофлоры *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, что согласуется со спектром действия меропенема, который используется в медицинской практике только для лечения бактериальных инфекций. Полученные данные показали, что для получения адекватных результатов по показателю «Стерильность» необходимо проводить дальнейшие экспериментальные исследования по подбору условий проведения испытания.

На следующем этапе было решено уменьшить количество антибиотика, пропускаемого через мембранный фильтр, в два раза (150 мг). Это минимально возможное количество испытуемого препарата для посева на питательные среды в соответствии с ОФС 1.2.4.0003.15 ГФ XIII. Полученные результаты аналогичны результатам при внесении 500 мг меропенема, что свидетельствует о необходимости комбинировать способы устранения антимикробного действия меропенема, остающегося на мембранных фильтрах при отмывании их 300 мл промывной жидкости (табл. 2, опыт 2).

В соответствии с ранее полученными данными, проведен опыт с увеличением объема промывной жидкости до 450 мл и содержания пенициллиназы до 600 ЕД в 1 мл питательной среды, при этом количество антибиотика на мембрану не изменилось (табл. 2,

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КОНТРОЛЯ ПОЛНОТЫ ОТМЫВАНИЯ МЕМБРАННЫХ ФИЛЬТРОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕРИЛЬНОСТИ МЕРОПЕНЕМА

Категория испытаний	Количество активного вещества на мембрану, мг	Объем промывной жидкости на мембрану, мл	Пенициллиназа, ЕД/мл питательной среды	Тест-штаммы микроорганизмов, используемые для контроля полноты отмывания мембраны от остаточных количеств антибиотика						
				Тиогликолевая среда				Соево-казеиновая среда		
				<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633
Опыт 1	500	300	100	НР	НР	НР	НР	Р	Р	НР
Положительный контроль	н/п	н/п	100	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р

Примечание: н/п — не применяли, (Р) — наличие роста тест-микроорганизмов, (НР) — отсутствие роста тест-микроорганизмов

опыт 3). В этом случае в опытных емкостях наблюдалось наличие роста всех тест-микроорганизмов, кроме *Bacillus subtilis* ATCC 6633, рост которого не проявился ни на тиогликолевой среде, ни на соево-казеиновой среде. Отсутствие положительного результата с одной из используемых тест-культур не позволило сделать заключение о возможности проведения испытания с использованием указанных количеств промывной жидкости и инактиватора для получения адекватных результатов по показателю качества «Стерильность».

Учитывая предыдущие исследования, в ходе которых даже значительные количества пенициллиназы не позволяют устранить антибактериальное действие меропенема, был проведен целый ряд экспериментов с использованием различных нейтрализующих соединений, рекомендованных ГФ XII, и их комбинаций, кроме того анализировалась возможность увеличения объема промывной жидкости в допустимых пределах. В целях экономии материальных

ресурсов в качестве тест-микроорганизма использовался только *Bacillus subtilis* ATCC 6633. После получения положительных результатов с данным микроорганизмом была проделана работа с применением 900 мл промывной жидкости, и для нейтрализации меропенема, остающегося на мембранных фильтрах, использовалась комбинация пенициллиназы (100 ЕД/мл) и нейтрализующей жидкости, которая в количестве 90 мл вносилась в фильтроэлементы и соприкасалась с мембраной в течение 45 мин. Время выдержки было подобрано экспериментально, учитывая многолетний опыт работы лаборатории по устранению антимикробного действия препаратов антибиотиков при проведении испытаний по микробиологическим показателям. После удаления нейтрализующей жидкости фильтрацией в емкости вносили питательные среды. Проведенные опыты показали, что при использовании данной комбинации способов устранения антимикробного действия наблюдается рост всех используемых

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КОНТРОЛЯ ПОЛНОТЫ ОТМЫВАНИЯ МЕМБРАННЫХ ФИЛЬТРОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕРИЛЬНОСТИ МЕРОПЕНЕМА

Категория испытаний	Количество активного вещества на мембрану, мг	Объем промывной жидкости на мембрану, мл	Пенициллиназа, ЕД/мл питательной среды	Тест-штаммы микроорганизмов, используемые для контроля полноты отмывания мембраны от остаточных количеств антибиотика						
				Тиогликолевая среда				Соево-казеиновая среда		
				<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633
Опыт 2	150	300	100	НР	НР	НР	НР	Р	Р	НР
Положительный контроль	н/п	н/п	100	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р
Опыт 3	150	450	600	НР	Р	Р	Р	Р	Р	НР
Положительный контроль	н/п	н/п	600	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р

Примечание: н/п — не применяли, (Р) — наличие роста тест-микроорганизмов, (НР) — отсутствие роста тест-микроорганизмов

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КОНТРОЛЯ ПОЛНОТЫ ОТМЫВАНИЯ МЕМБРАННЫХ ФИЛЬТРОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕРИЛЬНОСТИ МЕРОПЕНЕМА

Категория испытаний	Количество активного вещества на мембрану, мг	Объем промывной жидкости на мембрану, мл	Пенициллиназа, ЕД/мл питательной среды/объем и время экспозиции нейтрализующей жидкости, мл/мин	Тест-штаммы микроорганизмов, используемые для контроля полноты отмывания мембраны от остаточных количеств антибиотика						
				Тиогликолевая среда				Соево-казеиновая среда		
				<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633
Опыт 4	150	900	100/90/45	Р	Р	н/п	Р	н/п	н/п	Р
Положительный контроль	н/п	н/п	100	Р	Р	н/п	Р	Р	Р	Р
Опыт 5	300	900	100/90/45	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р
Положительный контроль	н/п	н/п	100	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р

Примечание: н/п — не применяли, (Р) — наличие роста тест-микроорганизмов, (НР) — отсутствие роста тест-микроорганизмов

тест-микроорганизмов, как в случае фильтрации 150 мг активного вещества через каждую мембрану, так и в случае фильтрации 300 мг (табл. 3). Определение стерильности при таких условиях позволяет получить адекватные результаты и гарантировать качество препаратов меропенема по показателю «Стерильность».

Таким образом, предложенный алгоритм действий по оценке эффективности и достоверности проведения испытания на стерильность антимикробных лекарственных средств включает в себя поэтапный экспериментальный подбор условий проведения анализа, исключающих возможность получения ложно-отрицательных результатов при оценке стерильности препаратов антибиотиков, обладающих высокой биологической активностью и способностью сорбироваться на мембранных фильтрах. Поэтапный подход к оценке полноты отмывания мембранных фильтров с использованием различных тест-микроорганизмов дает возможность определить комбинацию нескольких способов нейтрализации остаточных количеств антибиотиков, так как на любом из описанных этапов возможно получение удовлетворительных результатов в зависимости от природы антибиотика, что позволит минимизировать материаль-

ные затраты. Для некоторых антибиотиков, к которым относится меропенем, необходимо проведение целого ряда экспериментальных исследований, чтобы отработать условия для проведения испытания, позволяющие гарантировать получение достоверных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. United States Pharmacopoeia. 39th ed. USP 39-NF 34; 2016.
2. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg; 2017.
3. Сахно НГ, Гунар ОВ. Лекарственные препараты на основе клеточных технологий, микроорганизмы-контаминанты и методы определения стерильности. *Биофармацевтический журнал* 2016; 8(2): 19–28.
4. Гунар ОВ, Сахно НГ, Рощина МВ. Особенности определения стерильности различных групп твердых лекарственных препаратов для парентерального применения. *Химио-фармацевтический журнал* 2016; 50(1): 42–6.
5. Кулешова СИ, Протак СА, Вилкова СИ, Романюк ГЮ, Семенова ЕН. Определение стерильности препаратов антибиотиков. Валидация метода. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2012; (3): 8–10.
6. Общая фармакопейная статья 1.2.4.0003.15. Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2015 [Интернет]. Available from: <http://femb.ru/feml>.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
Кулешова Светлана Ивановна. Начальник лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. биол. наук.

Протак Светлана Александровна. Главный эксперт лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Лисунова Светлана Анатольевна. Эксперт 1-й категории лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Романюк Галина Юрьевна. Эксперт 1-й категории лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Семенова Екатерина Николаевна. Эксперт 2-й категории лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Кулешова Светлана Ивановна; Kuleshova@expmed.ru

PLAN OF ACTION FOR CARBAPENEM ANTIBIOTICS STERILITY TESTING

S. I. Kuleshova, S. A. Protsak, S. A. Lisunova, G. Yu. Romanyuk, E. N. Semenova

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

Abstract: The article proposes a plan of action for assessing effectiveness and reliability of sterility testing in terms of neutralization of antimicrobial activity of residual amounts of antibiotics remaining on the membrane filters during the analysis. It was demonstrated that the proposed plan of action helps to select appropriate test conditions that rule out the possibility of obtaining false negative results for antibiotics with high biological activity that are capable of sticking to membrane filters. The article demonstrates the need for a stepwise experimental selection of test conditions using different test microorganisms in order to determine a combination of several methods for neutralization of residual amounts of antibiotics which helps to reduce costs, given that satisfactory results may be obtained at any stage depending on the nature of an antibiotic drug. The article explicitly substantiates all stages involved in determination of the completeness of membrane filters cleaning from residual amounts of antibiotics using the example of meropenem. Based on results of experiments test conditions were selected for meropenem products that ensured reliable results of sterility testing.

Key words: meropenem; sterility; membrane filtration; neutralization of antimicrobial activity; plan of action.

For citation: Kuleshova SI, Protsak SA, Lisunova SA, Romanyuk GYu, Semenova EN. Plan of action for carbapenem antibiotics sterility testing. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7(3): 251–255.

REFERENCES

1. United States Pharmacopoeia. 39th ed. USP 39-NF 34; 2016.
2. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg; 2017.
3. Sakhno NG, Gunar OV. Biomedical cell products. Microbial contaminants and methods of sterility testing. *Biopharmaceutical Journal* 2016; 8(2): 19–28 (in Russian).
4. Gunar OV, Sakhno NG, Roschina MV. Specific features of determining sterility of various groups of solid drug preparations for parenteral administration. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2016; 50(1): 42–6 (in Russian).
5. Kuleshova SI, Protsak SA, Vilkova SI, Romanyuk GYu, Semenova EN. Sterility testing of antibiotic preparations. Validation of the method. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2012; (3): 8–10 (in Russian).
6. General monograph 1.2.4.0003.15. Sterility. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. Moscow; 2015 [Internet]. Available from: <http://femb.ru/feml> (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.

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

Candidate of Biological Sciences.

Protsak SA. Chief expert of the Laboratory of Antibiotics of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Lisunova SA. 1st professional category expert of the Laboratory of Antibiotics of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Romanyuk GYu. 1st professional category expert of the Laboratory of Antibiotics of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Semenova EN. 2nd professional category expert of the Laboratory of Antibiotics of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

CONTACT E-MAIL

Kuleshova Svetlana Ivanovna; Kuleshova@expmed.ru

Разработка методики определения трифторацетатов в фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии

С. В. Моисеев, В. И. Крылов, Н. Е. Кузьмина, В. А. Яшкир, В. А. Меркулов

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

Статья поступила 04.09.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: Разработана методика количественного определения фтора, входящего в состав остаточных трифторацетатов в фармацевтических субстанциях «Глатирамера ацетат», методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии. Подобраны параметры эксперимента (время задержки между импульсными последовательностями и число накоплений сигнала спада свободной индукции), минимизирующие ошибки количественных измерений содержания фтора. На основе сравнительного анализа доступных водорастворимых фторсодержащих соединений установлено, что при определении абсолютного содержания остатков трифторуксусной кислоты в глатирамера ацетате целесообразно использовать в качестве внутреннего стандарта трифторэтанол. Показано, что разработанная методика позволяет количественно определять трифторацетаты без использования серии стандартных образцов и деструкции глатирамера ацетата.

Ключевые слова: глатирамера ацетат; метод ^{19}F ЯМР-спектроскопии; количественное определение; внутренний стандарт; трифторуксусная кислота.

Библиографическое описание: Моисеев СВ, Крылов ВИ, Кузьмина НЕ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Разработка методики определения трифторацетатов в фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 256–260.

Глатирамера ацетат (ГА) широко применяется в терапии ремиттирующего рассеянного склероза [1], а также показан при лечении других аутоиммунных, воспалительных неаутоиммунных заболеваний и болезней, вызванных расстройством иммунитета [2]. Он представляет собой смесь пептидных сополимеров, содержащих в своем составе остатки лизина, аланина, тирозина и глутаминовой кислоты. Способ его получения включает в себя полимеризацию N-карбоксиангидридов тирозина, аланина, γ -бензилглутамата и N-трифторацетил лизина с последующим снятием защитных групп бензильного типа с остатков лизина, глутаминовой кислоты и трифторацетильной защиты с остатков лизина с дальнейшей лиофилизацией полученной субстанции [2]. Синтезированный таким образом ГА может содержать некоторое количество производных трифторуксусной кислоты (ТФУК). Содержание этих примесей нормировано и контролируется при проведении фармацевтической экспертизы.

В рамках применяемой в фармакопейном анализе методики определение трифторацетатов (в виде фторидов) проводят методом потенциометрического титрования [3], используя раствор, полученный после сжигания ГА в атмосфере кислорода и абсорбции продуктов горения. Необходимо отметить, что применяемая в рамках данной методики пробоподготовка имеет существенные недостатки, связанные с неполным сгоранием образца, потерями образовавшегося фтора и его неполной абсорбции. Как следствие, несмотря на высокую чувствительность метода потенциометрического титрования, фармакопейная методика характеризуется низкой точностью определения веществ с малым содержанием фтора [4]. В связи с этим актуальна разработка методики количе-

ственного определения остаточных трифторацетатов в ГА, основанная на неdestructивных методах анализа. К таким методам относится метод ЯМР-спектроскопии, который не требует сложной пробоподготовки, обладает высокой селективностью и используется при определении аминокислотного состава ГА [5, 6]. Чувствительность метода ЯМР на ядрах ^{19}F сопоставима с чувствительностью метода ^1H ЯМР-спектроскопии [7]. Ранее мы показали, что метод ^1H ЯМР-спектроскопии позволяет количественно определять содержание примесных соединений на уровне $1 \cdot 10^{-5}$ М с неопределенностью измерения менее 5 % [8]. Следовательно, метод ^{19}F ЯМР-спектроскопии может быть использован при количественной оценке малых содержаний фторсодержащих примесей в рамках проведения фармацевтической экспертизы.

Цель данной работы — разработка методики количественного определения трифторацетатов (в пересчете на трифторуксусную кислоту) в фармацевтических субстанциях ГА методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись образцы лекарственных субстанций ГА I и II производства «Тева», Израиль, и модельные растворы, содержащие ТФУК производства «Panheas», Испания (степень чистоты 99,8 %). В качестве внутренних стандартов использовали трифторэтанол (ТФЭ) и пентафторбензойную кислоту (ПФБК) производства «ПМ-Инвест» (степень чистоты 99,5 % и 97 %, соответственно). Эквимольные растворы внутренних стандартов готовили разведением соответствующей навески (23,25 мг ТФЭ или 52,30 мг ПФБК) в 100 мл деионизированной воды.

Анализируемые образцы субстанций ГА в количестве 20,4 (I) и 20,6 мг (II) растворяли в 0,4 мл D₂O («Cambridge Isotope Laboratories»). К полученным растворам прибавляли 0,1 мл раствора одного из внутренних стандартов.

Модельные растворы А–Е представляли собой смеси ТФУК и ТФЭ с различным соотношением компонентов. Для приготовления растворов в мерной колбе объемом 100 мл 42,35 мг ТФУК растворяли в 50 мл деионизированной воды, затем доводили объем до метки, получая раствор с концентрацией $C = 0,4235$ мг/мл. Данный раствор в количествах 0,08, 0,09, 0,1, 0,11 и 0,12 мл помещали в ампулы для ЯМР-спектроскопии, добавляли по 0,1 мл раствора ТФЭ и доводили до объема 0,5 мл соответствующим количеством D₂O. Содержание ТФУК в модельных растворах варьировало от 80 до 120 % от номинального нормированного значения (в пересчете на фторид-ион) в ГА (0,1 %).

Спектры ЯМР ¹⁹F регистрировали на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR System 600 (США) при температуре 300 К. Калибровку шкалы химических сдвигов осуществляли относительно сигнала внешнего стандарта — трихлорфторметана ($\delta = 0,0$ м.д.). Применяли алгоритм прецизионного интегрирования, описанный в ранее опубликованной работе [8]. Процентное содержание ТФУК в испытуемом образце ГА вычисляли по формуле [9]:

$$X_{\text{масс}}^{\%} = 100 \cdot (S'_a / S'_{\text{ст}}) \cdot (M_a \cdot m_{\text{ст}} / M_{\text{ст}} \cdot m_a), \quad (1)$$

где S' — нормированное значение интегральной интенсивности сигнала; M_a — молекулярная масса ТФУК; $M_{\text{ст}}$ — молекулярная масса внутреннего стандарта; m_a — навеска испытуемого образца ГА; $m_{\text{ст}}$ — количество внутреннего стандарта.

Значения S/N и время продольной релаксации T_1 рассчитывали автоматически, используя программный модуль VnmrJ 4.2.

Статистические параметры количественных измерений (относительное стандартное отклонение, коэффициент вариации, полуширину доверительного интервала при уровне значимости $P = 0,05$) определяли в соответствии с рекомендациями [10, 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработку методики количественного определения трифторацетатов в ГА осуществляли на модельных растворах ТФУК в дейтерированной воде с добавлением внутренних стандартов, в качестве которых изначально были взяты доступные водорастворимые ТФЭ и ПФБК с известными значениями содержания основного компонента. Параметры проведения ЯМР эксперимента подбирали с учетом требований соответствующей ОФС [9] и рекомендаций, изложенных в материалах статьи [8].

На первом этапе разработки методики были выбраны время задержки между импульсными последовательностями и количество накоплений сигнала спада свободной индукции (ССИ) — основные параметры, влияющие на неопределенность интегрирования [8].

При проведении количественных измерений необходимо, чтобы время задержки между импульсными последовательностями (D_1) не менее чем в 5 раз превышало время продольной релаксации (T_1) измеряемого соединения. Определенные эксперимен-

тально значения T_1 используемых фторсодержащих соединений представлены в таблице 1.

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что величина T_1 ТФУК меньше, чем у ТФЭ и ПФБК. Следовательно, величина D_1 эксперимента и, соответственно, его продолжительность зависят от выбора вещества, используемого в качестве внутреннего стандарта. При использовании ПФБК время эксперимента увеличивается.

Следующий этап разработки методики включал в себя определение минимального числа накоплений сигнала ССИ, обеспечивающего низкую неопределенность интегрирования. Из литературных данных известно, что неопределенность интегрирования составляет менее 1 % в том случае, когда соотношение «сигнал/шум» (S/N) превышает 150/1 [8, 9]. Экспериментально установлено, что данное условие выполняется, когда количество накопления сигнала ССИ составляет 32 и 1024 при использовании в качестве внутреннего стандарта ТФЭ и ПФБК соответственно. Такое различие в необходимом числе накоплений обусловлено тем, что сигнал ПФБК находится в области с высокой интенсивностью шума, вызванного ядрами ¹⁹F перфторированной изоляции градиентной катушки датчика. Таким образом, использование в качестве внутреннего стандарта ПФБК увеличивает продолжительность прецизионного ЯМР эксперимента в 40 раз по сравнению ТФЭ. Кроме того, в случае ПФБК не соблюдается одно из условий количественных измерений методом внутреннего стандарта: сигналы испытуемого образца и внутреннего стандарта должны находиться вблизи друг от друга, не перекрываясь при этом [9]. Различия в положении сигналов ¹⁹F ТФУК и внутреннего стандарта составляют 1,21 и 68,63 м.д. при использовании ТФЭ и ПФБК соответственно (рис. 1). На основании проведенного исследования сделан вывод о целесообразности использования ТФЭ в качестве внутреннего стандарта.

В рамках разрабатываемой методики анализировали диапазон спектра ¹⁹F в области от $-79,0$ до $-75,0$ м.д. Интегрировали синглетный сигнал CF₃-группы ТФУК ($\delta = -75,56$ м.д.) и триплетный сигнал CF₃-группы ТФЭ ($\delta = -76,77$ м.д.). Нормировку интегральных интенсивностей не проводили ввиду одинакового числа ядер ¹⁹F в молекулах ТФУК и ТФЭ. Абсолютное содержание ТФУК рассчитывали по формуле (1).

Следует отметить, что определение абсолютного содержания ТФУК не требует построения градуировочной функции. Это существенно сокращает время эксперимента и повышает точность измерения, так как неопределенность, связанная с этапом обработки данных, не содержит вклада от непрезентативности выборок, используемой при построении градуировочной функции.

Для оценки правильности разработанной методики определено соотношение «найдено/внесено» в

Таблица 1

ВРЕМЕНА ПРОДОЛЬНОЙ РЕЛАКСАЦИИ

Химическое соединение	T_1 , с	$5T_1$, с	D_1 , с
Трифторуксусная кислота	2,67	13,35	
Трифторэтанол	3,59	17,95	20
Пентафторбензойная кислота	4,45	22,25	25

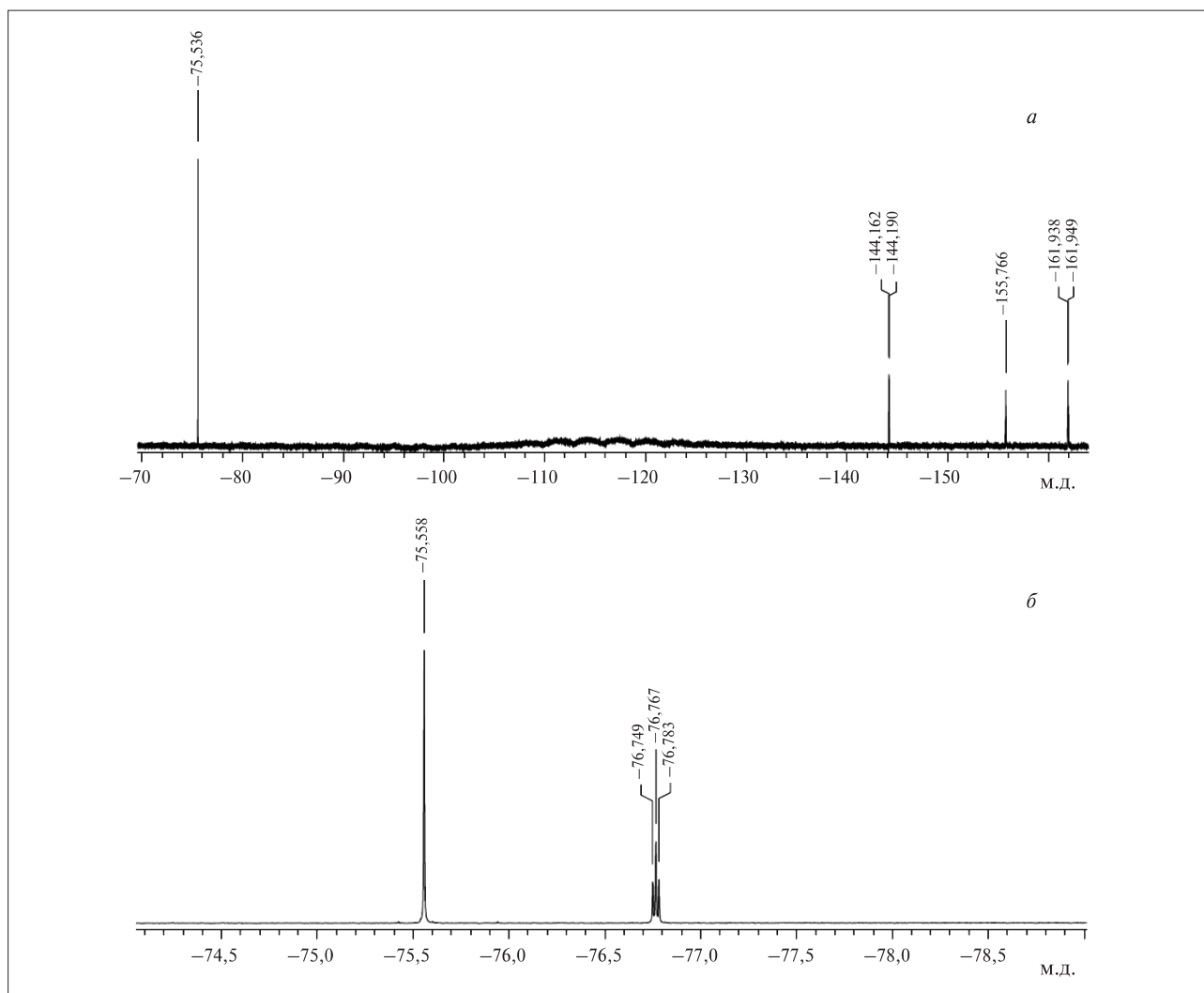


Рис. 1. Спектр ^{19}F ЯМР трифторуксусной кислоты в присутствии внутреннего стандарта: а) пентафторбензойной кислоты; б) трифторэтанола

модельных растворах А–Е. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2, позволяют сделать вывод, что систематическая погрешность (δ) количественного определения ТФУК не превышает свой доверительный интервал, который включает в себя 100 % значение коэффициента извлечения. Это соответствует требованиям к приемлемости правильности аналитических методик [10, 11].

Разработанная методика была использована для количественного определения содержания трифторацетатов в фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат». Спектры ^{19}F субстанций ГА I и II содержат синглетный сигнал в области $\delta = -75,52$ м.д. Добавление ТФУК к анализируемым растворам не приводит к появлению дополнительных сигналов в спектрах, а лишь усиливает интенсивность существующего сигнала. Это позволяет предположить, что фторсодержащая примесь представляет собой ТФУК или ее соль. Результаты количественного определения фторсодержащей примеси в субстанциях I и II представлены в таблице 3.

Следует отметить, что при контроле качества ГА по действующей нормативной документации содержание трифторацетатов определяют полуколичес-

венно путем сравнения потенциалов раствора испытуемого образца ГА и стандартного раствора, содержащего 0,1 % фторид-ионов. Метод ^{19}F ЯМР на основе использования одного стандартного раствора позволяет получить количественную, а не полуколичественную оценку, что является его неоспоримым преимуществом. Как видно из данных, представленных в таблице 3, результаты количественного определения содержания трифторацетатов в субстанции ГА, полученные методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии, хорошо согласуются с полуколичественными результатами потенциометрического титрования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика определения содержания трифторацетатов в фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии, предусматривающая использование ТФЭ в качестве внутреннего стандарта. Она позволяет получить количественную оценку без построения калибровочной кривой с использованием серии стандартных образцов с фиксированным содержанием фторид-ионов в них. Существенное упрощение процедуры пробоподготовки, которая сводится к просто-

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ
ПРАВИЛЬНОСТИ РАЗРАБАТЫВАЕМОЙ МЕТОДИКИ
(ВНУТРЕННИЙ СТАНДАРТ ТФЭ)**

Образец	Внесено, мкг (в пересчете на основное вещество)	Найдено, мкг	Z_i , %
А	33,81	33,02	99,66
		35,78	105,83
		33,83	100,06
В	38,04	37,94	99,74
		36,93	97,08
		35,78	94,06
С	42,27	41,44	98,04
		40,95	96,88
		41,13	97,30
D	46,49	47,50	102,17
		45,63	98,15
		46,18	99,33
Е	50,72	51,33	101,20
		51,39	101,32
		51,40	101,34
Среднее значение ($\bar{Z}$), %			99,34
Систематическая погрешность ($\delta = \bar{Z} - 100 $), %			0,66
Стандартное отклонение, %			2,82
Коэффициент вариации, %			2,84
Доверительный интервал ($P = 95\%$), %			99,58±1,56

му растворению анализируемого образца, сокращает время проведения анализа и повышает точность определения содержания трифторацетатов. Преимущества данной методики перед методикой потенциометрического титрования позволяют рекомендовать ее для внедрения в практику контроля качества субстанции ГА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт ТЕ. Глатирамера ацетат — препарат первого ряда с двойным действием для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2016; 8(4): 77–80.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
 Моисеев Сергей Владимирович. Ведущий эксперт лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук, доцент.
 Крылов Владислав Игоревич. Ведущий инженер лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
 Кузьмина Наталья Евгеньевна. Главный эксперт лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р хим. наук.
 Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук, доцент.
 Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Моисеев Сергей Владимирович; MoiseevSV@expmed.ru

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ТРИФТОРАЦЕТАТОВ В ОБРАЗЦАХ СУБСТАНЦИЙ
«ГЛАТИРАМЕРА АЦЕТАТ»**

Образец	Содержание трифторацетата		
	Метод ^{19}F ЯМР		Потенциометрическое титрование (в виде фторид-иона), %
	по массе, %	В пересчете на фторид-ион, %	
I	0,0041	0,0021	менее 0,1
II	0,0042	0,0021	менее 0,1

2. Долитски Б-З. Способ получения смесей полипептидов с использованием очищенной бромистоводородной кислоты. Патент Российской Федерации, № 2388764 С2; 2010.
3. Общая фармакопейная статья 1.2.3.0001.15. Потенциометрическое титрование. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
4. Байулеску ГЕ, Кошофре ВВ. Применение ион-селективных мембранных электродов в органическом анализе М.: Мир; 1980.
5. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Кутин АА, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Разработка методики определения аминокислотного состава фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ЯМР-спектроскопии. Химико-фармацевтический журнал 2017; 51(3): 45–8.
6. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Кутин АА, Жуков ЕА, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Валидация методики определения аминокислотного состава фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ^{13}C ЯМР спектроскопии. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(3): 175–81.
7. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир; 1984.
8. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Возможности метода ЯМР-спектроскопии при определении микрокомпонентов смесей. Журнал аналитической химии 2014; 69(11): 1152–60.
9. Общая фармакопейная статья 1.2.1.1.0007.15. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
10. ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений. М.: Издательство стандартов; 2002.
11. РМГ 61-2010. Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. М.; 2010.

DEVELOPMENT OF THE METHOD OF TRIFLUOROACETATES DETERMINATION IN GLATIRAMER ACETATE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE BY ^{19}F NMR SPECTROSCOPY

S. V. Moiseev, V. I. Krylov, N. E. Kuz'mina, V. A. Yashkir, V. A. Merkulov

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

Abstract: The article describes a newly developed procedure of quantitative determination of fluorine which is present in residual trifluoroacetates in glatiramer acetate pharmaceutical substances by ^{19}F NMR spectroscopy. Test parameters (the relaxation delay and the number of scans) were selected to minimize errors in quantitative measurements. Comparative analysis of available water-soluble fluorine-containing compounds showed that trifluoroethanol could be reasonably used as an internal standard for the determination of the absolute content of trifluoroacetic acid residues in glatiramer acetate. It was demonstrated that the new method could be used for quantitative determination of trifluoroacetates with no need for a series of reference standards and without destruction of glatiramer acetate.

Keywords: glatiramer acetate; ^{19}F NMR spectroscopy; quantitation; internal standard; trifluoroacetic acid.

For citation: Moiseev SV, Krylov VI, Kuz'mina NE, Yashkir VA, Merkulov VA. Development of the method of trifluoroacetates determination in glatiramer acetate pharmaceutical substance by ^{19}F NMR spectroscopy. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 256–260.

REFERENCES

- Shmidt TE. Glatiramer acetate is a first-line dual-action drug for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2016; 8(4): 77–80 (in Russian).
- Dolitski B-Z. Method of preparation of polypeptide mixtures using purified hydrobromic acid. Patent RF, № 2388764 C2; 2010 (in Russian).
- General monograph 1.2.3.0001.15. Potentiometric titration. State Pharmacopoeia of the Russian Federation 13th ed. V. 1. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
- Baiulescu GE, Cosofret VV. Ion-Sensitive Electrodes in Organic Analysis. Moscow: Mir; 1980. P. 78 (in Russian).
- Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Kutin AA, Yashkir VA, Merkulov VA. Development of a procedure for amino acid compositions detection of pharmaceutical substance «glatiramer acetate» by NMR spectroscopy. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2017; 51(3): 45–8 (in Russian).
- Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Kutin AA, Zhukov EA, Yashkir VA, Merkulov VA. Validation of the procedure for determination of amino acids composition of glatiramer acetate by C-13 NMR spectroscopy. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(3): 175–81 (in Russian).
- Gunter H. NMR spectroscopy. An introduction. Moscow: Mir; 1984 (in Russian).
- Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Possibilities of NMR spectrometry in determining trace components of mixtures. *Journal of Analytical Chemistry* 2014; 69(11): 1152–60 (in Russian).
- General monograph 1.2.1.0007.15. Nuclear magnetic resonance spectroscopy. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. V. I. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
- State Standard R ISO 5725-2-2002. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 2. Basic method for determination of repeatability and reproducibility of a standard method of measurement. Moscow: Izdatelstvo standartov; 2002 (in Russian).
- RMG 61-2010. State system for ensuring the uniformity of measurements. Accuracy, trueness and precision of quantitative chemical analysis procedures. Assessment methods. Moscow; 2010 (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.

Moiseev SV. Leading expert of the Laboratory of Nanodrugs, Cell and Gene Therapy Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Chemical Sciences, assistant professor.

Krylov VI. Leading engineer of the Laboratory of Nanodrugs, Cell and Gene Therapy Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Kuz'mina NE. Chief expert of the Laboratory of Nanodrugs, Cell and Gene Therapy Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Doctor of Chemical Sciences.

Yashkir VA. Head of the Laboratory of Nanodrugs, Cell and Gene Therapy Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Chemical Sciences, assistant professor.

Merkulov VA. Deputy General Director for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

CONTACT E-MAIL

Moiseev Sergey Vladimirovich; MoiseevSV@expmed.ru