

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

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

СОДЕРЖАНИЕ

№3 2014

ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Н. Миронов, Д.В. Горячев, И.А. Проскурина, В.А. Меркулов

Экспертные подходы к оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов 3

А.И. Лутцева, Т.Н. Боковой, Л.А. Стронова, М.В. Агапкина, Н.Д. Бунятян

Актуальность разработки унифицированного подхода к стандартизации лекарственного средства – иматиниб 9

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко, В.В. Смирнов, Е.А. Ельцова, О.А. Чеча, О.А. Горошко

Современные подходы к определению концентрации альдостерона в плазме крови в клинической диагностике 13

А.Б. Прокофьев, С.Г. Руднев, В.Ф. Маринин, И.В. Кукес

Значение современных методов функциональной диагностики в клинических исследованиях лекарственных средств, применяемых в кардиологической практике ... 19

А.Н. Васильев, И.В. Кокин, М.О. Комарова

Уровень мелатонина и депрессивные расстройства 24

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

М.В. Супотницкий, Е.В. Горбунова, Л.В. Корсун, Е.В. Лебединская

Особенности доклинических исследований на этапе разработки невирусных векторных конструкций, предназначенных для целей генной терапии 30

Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев, Н.Д. Бунятян

Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов 39

К.А. Кошечкин, А.В. Козлов, В.Н. Котилов, А.Н. Миронов

Обзор перечня и особенностей программного обеспечения, применяемого для статистической обработки данных при выполнении экспертной работы 46

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ

И.В. Сакаева, Е.И. Саканян, В.А. Меркулов, А.А. Матюшин,

О.Н. Губарева, Т.Б. Шемерянкина

Стандартные термины Европейской фармакопеи и их использование в российской фармакопейной практике 51

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик, М.В. Проценко, Н.Г. Голоенко

Развитие фармакоэкономического анализа в соответствии с современными требованиями системы здравоохранения Российской Федерации 56

РАЗНОЕ

Визит сотрудников ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в регуляторное агентство по контролю обращения медицинских продуктов, 2014 (Лондон, Великобритания) 29

Программа международных тренингов Фармакопейной конвенции США, 2014 (Роквилль, США) 62

Владимир Григорьевич Кукес (к 80-летию со дня рождения) 63

Главный редактор

А.Н. Миронов

Зам. главного редактора:

Н.Д. Бунятян

В.А. Меркулов

Ответственный секретарь

А.Н. Яворский

Редакторы:

Н.В. Коробов

Л.В. Корсун

Редакционная коллегия:

Т.Н. Боковой

В.П. Бондарев

И.В. Борисевич

А.Н. Васильев

А.Р. Волгин

М.А. Горбунов

О.В. Гунар

М.В. Журавлева

Е.Л. Ковалева

В.Г. Кукес

В.К. Лепяхин

Н.В. Медунин

А.А. Мовсесянц

Б.К. Романов

И.В. Сакаева

Е.И. Саканян

Р.И. Ягудина

Редакционный совет:

А.Л. Гинцбург (Москва)

И.Н. Денисов (Москва)

А.Д. Дурнев (Москва)

Э.Э. Звартау

(Санкт-Петербург)

В.В. Зверев (Москва)

И.Г. Козлов (Москва)

А. Г. Муляр (Москва)

В.И. Петров (Волгоград)

В.Г. Савченко (Москва)

Х.С. Саядян (Москва)

Т.А. Сокольская (Москва)

Р.М. Хайтов (Москва)

В.П. Чехонин (Москва)

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

© Ведомости НЦЭСМП

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

Телефоны: +7 (495) 214-62-33 (редакция);
625-43-50 (факс); +7 (495) 625-43-42 (секретариат)

E-mail: vedomosti@regmed.ru

<http://www.regmed.ru>

Подписано в печать 29.08.2014.

Формат 60х90/8. Печ. л. 8,0

Бумага мелованная. Печать офсетная

Заказ № 250. Тираж 200 экз.

Отпечатано в ООО «Асмин Принт»

390029, г. Рязань, ул. Чкалова, д. 19

Тел.: +7 (4912) 99-65-85, факс: +7 (4912) 50-07-34

asminprint@gmail.com



Editor in chief

A.N. Mironov

Deputy chief editors:

N.D. Bunyatyan

V.A. Merkulov

Executive editor

A.N. Yavorskiy

Editors:

N.V. Korobov

L.V. Korsun

Editorial staff:

T.N. Bokovikova

V.P. Bondarev

I.V. Borisevich

A.N. Vasilyev

A.R. Volgin

M.A. Gorbunov

O.V. Gunar

M.V. Zhuravleva

E.L. Kovaleva

V.G. Kukes

V.K. Lepakhin

N.V. Medunitzyn

A.A. Movsesyan

B.K. Romanov

I.V. Sakaeva

E.I. Sakanyan

R.I. Yagudina

Editorial board:

A.L. Ginzburg (*Moscow*)

I.N. Denisov (*Moscow*)

A.D. Durnev (*Moscow*)

E.E. Zvartau

(*Saint-Petersburg*)

V.V. Zverev (*Moscow*)

I.G. Kozlov (*Moscow*)

A.G. Mulyar (*Moscow*)

V.I. Petrov (*Volgograd*)

V.G. Savchenko (*Moscow*)

H.S. Sayadyan (*Moscow*)

T.A. Sokol'skaya (*Moscow*)

R.M. Khaitov (*Moscow*)

V.P. Chekhonin (*Moscow*)

EXPERT EVALUATION OF MEDICINES

A.N. Mironov, D.V. Goryachev, I.A. Proskurina, V.A. Merkulov

Expert approaches to assessing benefit-risk ratio of biosimilar genetically engineered human insulin preparations and its analogues 3

A.I. Lutseva, T.N. Bokovikova, L.A. Stronova, M.V. Agapkina, N.D. Bunyatyan

The relevance of development of a unified approach to standardization of imatinib 9

CLINICAL PHARMACOLOGY

L.M. Krasnykh, G.F. Vasilenko, V.V. Smirnov, E.A. Eltsova, O.A. Checha, O.A. Goroshko

Modern approaches to defining plasma aldosterone levels in clinical diagnosis 13

A.B. Prokofiev, S.G. Rudnev, V.F. Marinin, I.V. Kukes

Importance of modern functional diagnostics in clinical trials of drugs used in cardiology practice 19

A.N. Vasiliev, I.V. Kokin, M.O. Komarova

Melatonin levels and depressive disorders 24

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

M.V. Supotnitskiy, E.V. Gorbunova, L.V. Korsun, E.V. Lebedinskaya

Aspects of pre-clinical studies at the stage of developing non-viral vector constructions designed for gene therapy. 30

D.P. Romodanovskiy, R.R. Niyazov, D.V. Goryachev, N.D. Bunyatyan

Analysis of international recommendations to performing comparative dissolution test when introducing post-approval changes to composition of drug excipients. 39

K.A. Koshechkin, A.V. Kozlovich, V.N. Kotikov, A.N. Mironov

The review of the list and the features of the software for statistical data processing when performing expert work. 46

STATE PHARMACOPOEIA

I.V. Sakaeva, E.I. Sakanyan, V.A. Merkulov, A.A. Matyushin,

O.N. Gubareva, T.B. Shemeryankina

European Pharmacopoeia standard terms and their use in russian pharmacopoeial context. . . 51

PHARMACOECONOMICS

R.I. Yagudina, A.Yu. Kulikov, V.G. Serpik, M.V. Protsenko, N.G. Goloenko

Development of pharmacoeconomic analysis according to current requirements of health care system in the Russian Federation 56

OTHER

Visit of the FSBI «SCEMP» of the Russian Ministry of Healthcare delegation to the European Medicines Agency, 2014 (London, Great Britain) 29

International training program of the U.S. Pharmacopoeial Convention, 2014 (Rockville, USA) . . 62

Vladimir Grigoryevich Kukes (to the 80-th anniversary of the birth) 63



Mass media registration certificate:
PI №FS77-53169 dated 14 March 2013

© SCEMAP Bulletin

Address: 127051, Moscow, Petrovskiy boulevard 8

Tel: +7 (495) 234-61-04, ext. 3218 (editors office);

625-43-50 (fax); +7 (495) 625-43-42 (secretariat)

E-mail: vedomosti@regmed.ru

http://www.regmed.ru

Passed for printing 29.08.2014.

Format 60×90/8.

Printed sheets: 8,0

Enamel-paper. Offset printing.

Order № 250.

Circulation of 200 copies

Printed by OOO «Asmin Print»

390029, Ruazan, Chkalova 19

Экспертные подходы к оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов

А.Н. Миронов, Д.В. Горячев, И.А. Проскурина, В.А. Меркулов

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

Резюме: Увеличение потребности в лекарственных препаратах и окончание срока патентной защиты на оригинальные биологические лекарственные препараты являются основными факторами увеличения интенсивности разработки так называемых биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, которые следует отличать от традиционных воспроизведенных лекарственных препаратов. Вследствие сложности структуры молекулы биотехнологического препарата и невозможности точного воспроизведения технологии производства, биоаналогичные препараты, в том числе и препараты генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов, не могут быть идентичной копией оригинального лекарственного препарата. Зависимость получаемого продукта при биотехнологическом производстве человеческого инсулина от живых клеток, функции которых неизбежно варьируют, а также наличие разнообразных примесей могут изменять свойства биоаналогичных лекарственных препаратов разных производителей, в том числе в отношении таких важных аспектов, как клиническая эффективность, безопасность и иммуногенность. При этом доступные методы анализа не гарантируют выявления существующих между биоаналогичным и оригинальным лекарственным препаратом отличий. Особенности производства препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов диктуют необходимость разработки четких подходов к оценке их эффективности и безопасности, а также регуляторных норм их регистрации. В статье проводится обзор современных требований и рекомендаций в отношении оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов.

Ключевые слова: биоаналогичные лекарственные препараты; препараты генно-инженерного человеческого инсулина; аналоги инсулина; оценка эффективности; оценка безопасности и иммуногенности; доклинические исследования; клинические исследования.

Библиографическое описание: Миронов АН, Горячев ДВ, Проскурина ИА, Меркулов ВА. Экспертные подходы к оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 3–8.

EXPERT APPROACHES TO ASSESSING BENEFIT-RISK RATIO OF BIOSIMILAR GENETICALLY ENGINEERED HUMAN INSULIN PREPARATIONS AND ITS ANALOGUES

A.N. Mironov, D.V. Goryachev, I.A. Proskurina, V.A. Merkulov

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

Abstract: The increasing need for medicines as well as the expiration of patent protection of originator biologicals are the main factors of the development intensity increase of so-called similar biological products (biosimilars) that should be distinguished from traditional generics drugs. Due to the complexity of molecular structure of a biotechnological product and the inability of exact reproduction of manufacturing technology, biosimilars, including genetically engineered human insulin preparations and its analogues cannot be identical copies of an originator drug. Dependence of biotechnologically obtained human insulin on living cells, the functions of which always vary, as well as the presence of various impurities can change the properties of biosimilars from different manufacturers, including such important criteria as clinical efficacy, safety and immunogenicity. Herewith the available analytical methods do not guarantee the identification of differences between a biosimilar and an originator biological. Manufacturing specificities of human insulin and its analogues necessitate clear approaches to the assessment of their efficacy and safety, as well as the regulatory aspects of their marketing authorization. The article gives an overview of current requirements and recommendations for assessing benefit-risk ratio of biosimilar genetically engineered human insulin preparations and its analogues.

Key words: biosimilars; genetically engineered human insulin preparations; insulin analogues; efficacy assessment; safety and immunogenicity assessment; preclinical studies; clinical studies.

Bibliographic description: Mironov AN, Goryachev DV, Proskurina IA, Merkulov VA. Expert approaches to assessing benefit-risk ratio of biosimilar genetically engineered human insulin preparations and its analogues. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 3–8.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) расценивает сахарный диабет (СД) как эпидемию особого неинфекционного заболевания. За последние 3 года численность больных СД увеличилась на

86 млн и составила 371 млн. К 2025 году ожидается увеличение численности больных СД до 552 млн [1].

Распространенность СД в Российской Федерации также продолжает расти, прежде всего, за счет

больных СД 2 типа (СД2). По данным ГосРегистра на 01.01.2013 г., численность больных СД 1 типа (СД1) составила 325743 человек, а СД2 — 3452954. Однако фактическая распространенность СД в 3–4 раза выше. По данным ВОЗ, численность больных СД в Российской Федерации составляет примерно 12 млн, что включает нашу страну в список 10 стран мира с их наибольшей численностью [2].

Прогрессирующее увеличение численности больных СД приводит к постоянному увеличению потребности в гипогликемических лекарственных средствах, основное место среди которых занимают препараты инсулина. Это обусловлено тем, что в структуре заболеваемости СД до 10% от общего числа приходится на больных СД1, нуждающихся в немедленной заместительной инсулинотерапии. 90% приходится на больных СД2, лечение которых может варьировать от диетотерапии до инсулинотерапии. Однако более 30% от всего числа вновь заболевших СД2 нуждается в инсулинотерапии сразу же после диагностики заболевания, а при длительности заболевания более 10 лет до 50–60% больных СД2 будут нуждаться в переводе на инсулинотерапию в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами или моноинсулинотерапию [3].

В настоящее время препаратами выбора для проведения инсулинотерапии являются высокоочищенные препараты генно-инженерного человеческого инсулина, обладающие минимальной иммуногенной активностью, а также аналоги человеческого инсулина [4].

Препараты человеческого инсулина, полученные биотехнологическим путем с использованием ДНК-рекомбинантной технологии, относятся к биологическим лекарственным препаратам (ЛП).

Увеличение потребности в ЛП и окончание срока патентной защиты на оригинальные биологические ЛП является основным фактором увеличения интенсивности разработки так называемых биоаналогичных (биоподобных) ЛП.

Впервые понятие «подобный биологический лекарственный продукт» или «биологически аналогичный» было введено в Директиве ЕС 2003 г. [5], в которой указано, что биоаналогичные ЛП следует отличать от традиционных воспроизведенных ЛП, действующим веществом которых являются небольшие, полученные путем химического синтеза молекулы.

По своей структуре биотехнологические препараты представляют собой гораздо более крупные, сложные молекулы, воспроизвести которые с абсолютной точностью практически невозможно. Производство биотехнологических ЛП представляет собой очень сложный, многоэтапный процесс [6].

Основные трудности получения действительно идентичных биоаналогичных ЛП обусловлены тем, что биотехнологический процесс осуществляется в «живых системах» культуры клеток, которые подвержены естественной вариативности. Даже небольшие изменения технологии производства могут привести

к непредсказуемым изменениям свойств конечного продукта из-за изменения молекулярной структуры белка, возникновения модификаций, появления изоформ или дополнительных примесей [7].

Одной из наиболее серьезных проблем, связанных с безопасностью биоаналогичных ЛП, является их иммуногенность. Развитие иммунных реакций — сложный процесс, обусловленный различными факторами, связанными как с применением самого ЛП, так и с особенностями иммунного статуса пациента. Основными факторами, индуцирующими иммунный ответ на применение биотехнологических препаратов, являются:

- структурная трансформация белка действующего вещества;
- наличие примесей, например фрагментов клеточек-продуцентов или продуктов реакции со вспомогательными веществами.

Последствия иммунной реакции также могут быть различными — от клинически незначимых, например, выработки антител (АТ), которые не оказывают влияния на эффективность препарата и выраженность побочных эффектов, до развития серьезных нежелательных реакций или случаев, когда АТ нейтрализуют белок действующего вещества вплоть до полной потери его биологической активности [8].

Препараты генно-инженерного человеческого инсулина относятся к одним из самых «простых» биотехнологических ЛП, так как инсулин содержит 51 аминокислоту, имеет молекулярную массу 5808 Да, не имеет изоформ и не гликозилируется. Однако любые отклонения в технологии его производства могут привести к получению биоаналогичного препарата инсулина с отличными от оригинального препарата свойствами, несмотря на идентичность первичной структуры. При этом существующие методы анализа не гарантируют выявления отличий между биоаналогичным и оригинальным ЛП при их наличии [7].

В настоящее время имеются данные о различии в эффективности и безопасности оригинальных и биоаналогичных биотехнологических ЛП практически всех основных групп, в том числе и препаратов генно-инженерного человеческого инсулина. В 2007 году Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) было вынесено отрицательное заключение о качестве, эффективности и безопасности трех препаратов генно-инженерного человеческого инсулина одного из производителей — препаратов инсулина короткого действия, средней продолжительности действия и двухфазного комбинированного препарата. Отрицательное заключение по качеству основывалось на том, что в нормативной документации отсутствовали необходимые сведения (например, данные о сопоставимости по качеству, в том числе о содержании примесей); прочие сведения, включая описание валидации процесса производства и фармацевтической разработки, физико-химических свойств, спецификации, сведения по стабильности и др., были

представлены в неполном объеме. В отношении доклинических исследований — отсутствовали подробные данные о фармакодинамических исследованиях *in vitro* с обоснованием адекватности использованных методов и интерпретации результатов исследования; не были представлены сведения об иммуногенности, а также обоснование их отсутствия. Отрицательное заключение по результатам фармакологического исследования основывалось на том, что, несмотря на формальную эквивалентность препаратов инсулина по введенной декстрозе (80–125%), необходимое количество введенного инсулина не укладывалось в рамки эквивалентности; концентрация инсулина в крови у добровольцев была равна нулю (обычно у здоровых она составляет 5–10 мкЕд/мл); исследуемый препарат инсулина короткого действия абсорбировался и выводился быстрее препарата сравнения, что приводило к более выраженному в начале, но быстро прекращающемуся по сравнению с препаратом сравнения гипогликемическому эффекту. Подобное различие является клинически значимым и неприемлемо для биоаналогичных препаратов. Одна из возможных причин — различие в третичной структуре. Обычно момеры инсулина собираются в димеры и гексамеры, что слабее выражено у данного инсулина. Разработчик не обосновал выбор стандартных границ биоэквивалентности (80–125%) по показателю площади под кривой «концентрация-время» (AUC), как для фармакодинамических, так и для фармакокинетических показателей с учетом подтверждения биоаналогичности, а не сходной биодоступности. Кроме того, обоснование увеличения границ эквивалентности по показателю максимальной концентрации (C_{max}) оказалось неприемлемо. В отношении клинической эффективности, исследуемый ЛП и ЛП сравнения (ЛПС) оказались несопоставимы, поскольку по содержанию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) доверительный интервал уложился в границу не меньшей эффективности <0,6%, тогда как приемлемой границей является интервал <0,3%.

Количество зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) было очень низким, особенно у пациентов с СД2. В группе применения исследуемых препаратов инсулина в подгруппе пациентов с СД1 НЯ зарегистрированы с большей частотой. Данные по иммуногенности были ограничены. Таким образом, представленные неполные данные по безопасности не подтвердили заявляемую биоаналогичность.

Дано общее заключение о неблагоприятном отношении ожидаемой пользы к возможному риску применения указанных препаратов инсулина. После получения предварительного заключения ЕМА заявитель отозвал заявление о регистрации препаратов инсулина [9–11].

Особенности структурного строения, биологических и физико-химических свойств биотехнологических препаратов, а также особенности их производства обуславливают необходимость разработки

регуляторных норм обращения биологически аналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов, а также четких подходов к экспертной оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску их применения в процессе проведения предрегистрационной экспертизы.

Судить о благоприятном отношении ожидаемой пользы к возможному риску применения биоаналогичных препаратов инсулина и его аналогов можно только при подтверждении их биоаналогичности оригинальному ЛП.

Для подтверждения биоаналогичности препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов необходимо доказать, что они по своему качеству, безопасности, эффективности и иммуногенности не отличаются от оригинального ЛП.

Мировым лидером в области нормативно-правовой базы по регулированию обращения биоаналогичных ЛП, полученных биотехнологическим путем, является ЕМА. С начала 2000-х гг. ЕМА разработало ряд законодательных документов, регулирующих применение биоаналогичных препаратов, полученных биотехнологическим путем: Директива 2003/63/ЕС, дополнившая Европейский фармацевтический кодекс (Директиву 2001/83/ЕС) [12]; Директива 2004/27/ЕС [13]; Руководство по подобным биологическим лекарственным продуктам (2005 г.) [14], в которых сформулирована концепция биоаналогов и содержатся основные общие положения по регулированию их обращения. Позднее были выпущены отдельные руководства, содержащие требования к проведению доклинических и клинических исследований биоаналогов (2006 г.) [15], анализу качества (2006 г.) [16], оценке иммуногенности (2007 г.) [17], а также ряд приложений, уточняющих требования к исследованиям и регистрации биоаналогов основных групп биотехнологических ЛП, в том числе и препаратов инсулина [18].

В регуляторных директивах ЕМА указано, что биологически аналогичные ЛП не являются «идентичной копией» оригинальных биотехнологических ЛП, требования к их регистрации должны включать полный пакет документов: характеристику свойств и состава препарата, производственного процесса, методов контроля качества и результаты доклинических и клинических исследований.

Вид и объем доклинических и клинических исследований зависят от результатов сравнения качества препаратов и подтверждения их аналогичности [16]. Препараты могут считаться аналогичными, если по своим существенным физико-химическим и биологическим свойствам, а также профилю безопасности «в высокой степени соответствуют друг другу», а именно — в пределах вариативности серий разрешенного к применению оригинального препарата. В том случае, если биоаналогичность препарата подтверждается, может быть рекомендована программа ограниченных доклинических и клинических исследований.

В соответствии с нормативными требованиями ЕМА к регистрации биоаналогичных препаратов инсулина [18] для подтверждения их биоаналогичности требуется проведение оценки сопоставимости по показателям качества как лекарственной субстанции, так и готового ЛП с использованием адекватных качественных и количественных методов анализа на содержание примесей, а также сопоставление профиля примесей с характеристиками оригинальных ЛПС.

Доклинические исследования, рекомендованные для разработки биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина, включают сравнительное исследование специфической фармакологической активности *in vitro* и сравнительные токсикологические исследования с применением многократных доз (на релевантных животных) с изучением иммуногенности длительностью не менее 4-х недель.

Обязательные к проведению клинические исследования включают:

- оценку фармакокинетики (ФК) — как минимум одно перекрестное исследование одной дозы препарата с использованием подкожного пути введения предпочтительно у пациентов с СД1;
- оценку фармакодинамики (ФД) — обязательным является проведение двойного слепого перекрестного исследования с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмп, позволяющее продемонстрировать профиль гипогликемического ответа по соотношению «время-эффект».

- оценку иммуногенности — исследование в течение 12 месяцев, которое должно включать сравнительную фазу продолжительностью не менее 6 месяцев.

В связи с ограниченностью сроков и популяции клинических исследований ряд нежелательных эффектов, в том числе иммуногенность препарата, могут быть не выявлены до регистрации препарата. Поэтому для всех биоаналогичных ЛП должен предоставляться план управления рисками (ПУР) — программа долгосрочного контроля безопасности, направленная на выявление всех клинически значимых признаков иммуногенности и других нежелательных эффектов после регистрации препарата [15].

30.04.2014 г. ЕМА представило на публичное обсуждение новый проект требований к проведению доклинических и клинических исследований биоаналогичных ЛП, содержащих генно-инженерный человеческий инсулин и аналоги инсулина [19].

Новый проект дополнен более подробным описанием требований к проведению доклинических исследований специфической фармакологической активности биоаналогичных препаратов инсулина и его аналогов *in vitro*, которые должны включать изучение аутофосфорилирования рецепторов, метаболической и митогенной активности ЛП.

Изменены требования к проведению токсикологических исследований — в соответствии с проектом, их проведение не требуется, за исключением случа-

ев, когда в состав препарата инсулина и его аналогов входят ранее не использовавшиеся вспомогательные вещества. Проведение изучения местнораздражающего действия рекомендовано только в случае, когда в состав ЛП входят вспомогательные вещества, по которым отсутствует опыт применения или он недостаточен при предполагаемом способе введения.

Следует отметить, что в условиях работы системы Надлежащей лабораторной практики, Надлежащей производственной практики и Надлежащей клинической практики (GLP, GMP и GCP) подобное упрощение требований к доклиническим токсикологическим исследованиям выглядит оправданно.

В проекте новых рекомендаций ЕМА представлена методология проведения клинического клэмп-исследования, включающая подробное описание требований к дизайну и условиям проведения исследования, методам подавления эндогенного инсулина; рекомендации по дозам препаратов и длительности исследования.

Изменены требования к проведению клинического исследования иммуногенности препаратов инсулина; в соответствии с проектом, длительность исследования должна составлять не менее 6 месяцев. Описаны условия, когда проведение данного исследования не требуется.

Также в проекте представлена информация о необходимости предоставления ПУР; об экстраполяции показаний к применению.

В США Агентство по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration, FDA) до сих пор не утвердило детальные нормативно-правовые требования к подтверждению биоаналогичности биотехнологических препаратов. В середине 2012 г. были опубликованы лишь проекты руководств о научных принципах подтверждения биоаналогичности [20].

В Российской Федерации в настоящее время вопросы обращения биотехнологических лекарственных препаратов подняты на государственный уровень [21]. Однако, в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» отсутствуют прямые нормы, регламентирующие обращение биологически аналогичных лекарственных препаратов, в то же время в части 1 статьи 14 Федерального закона декларируется необходимость соблюдения «объективности, всесторонности и полноты исследований, проводимых с использованием современных достижений науки и техники» [22].

06.05.2013 г. Минздравом России был официально опубликован проект Федерального закона «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Российской Федерации». В данном законопроекте помимо прочих важных введений был сделан решающий шаг в отношении разрешения большого объема вопросов по применению биотехнологических ЛС [23]. Однако специаль-

ные нормативно-правовые акты, регламентирующие процедуру обращения биоаналогичных ЛП, в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют.

С начала 2000-х годов наблюдается существенный рост числа разработок биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и последующая их государственная регистрация на территории Российской Федерации.

Анализ методов доклинического и клинического изучения эффективности и безопасности зарегистрированных в Российской Федерации биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина показал, что доклинические исследования ФД включали несравнительное изучение специфической гипогликемической активности только *in vivo*. Токсикологические исследования включали несравнительное изучение общетоксических свойств (острой, субхронической токсичности); изучение местнораздражающего действия; в ряде случаев — изучение специфических видов токсичности (канцерогенности, мутагенности, репродуктивной токсичности). Клинические исследования включали проведение открытого несравнительного клинического исследования III фазы с целью изучения эффективности, безопасности и иммуногенности длительность 3 месяца.

Таким образом, при подтверждении безопасности и эффективности зарегистрированных в Российской Федерации препаратов генно-инженерного челове-

ческого инсулина подход доказательства биоаналогичности в процессе предрегистрационных исследований не применялся. Поэтому зарегистрированные в настоящее время в Российской Федерации биоаналогичные препараты генно-инженерного человеческого инсулина, по сути, таковыми не являются. Однако их нельзя признать и оригинальными ЛП, так как объем предрегистрационных исследований был существенно сокращен.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют научно-обоснованные подходы к планированию и проведению доклинических и клинических исследований биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов.

Для подтверждения биоаналогичности новых препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов оригинальному ЛП необходимо придерживаться как ранее выработанных рекомендаций [24–28], так и использовать новые.

Гармонизация с европейскими подходами к подтверждению биоаналогичности ЛП позволит разработать научно-методические подходы и программу качественных доклинических и клинических исследований биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов, а также подходы к экспертизе их результатов с целью оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения указанных ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas. 5th edition. 2012. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>.
2. Дедов ИИ. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет 2013; 3: 2–10.
3. Мкртумян АМ. Инсулин – в норме и при патологии. Учебное пособие. 2008.
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет. М.: Универсум паблишинг; 2003.
5. The Commission of the European Communities (2003). Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2003; 159: 46–94. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:EN:PDF>.
6. Шестакова МВ, Викулова ОК. Биосимиляры: презумпция «виновности». Сахарный диабет 2011; 4: 91–99.
7. Home P. Biosimilar insulins. Diabetes Voice 2011; 56(2): 41–43.
8. Roger SD, Ashraf M. Biosimilars: Opportunity or Cause for Concern? J Pharm Pharmaceut Sci. 2007; 10(3): 405–410.
9. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human 30/70 Mix Marvel. European Medicines Agency; 2008. Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/insulinhumanrapidmarvel/701790en.pdf>.
10. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Rapid Marvel. European Medicines Agency; 2007. Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/insulinhumanrapidmarvel/31777807en.pdf>.
11. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Long Marvel. European Medicines Agency; 2008. Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/insulinhumanrapidmarvel/7034908en.pdf>.
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, P. 67). Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_en.pdf.
13. The European Parliament and the Council of the European Union (2004) Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 5th edition. 2012. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>.
2. Dedov II. Innovative technologies in the treatment and prevention of diabetes and its complications. Saharny diabet 2013; 3: 2–10 (in Russian).
3. Mkrtumyan AM. Insulin – in health and disease. Tutorial. 2008 (in Russian).
4. Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus. Moscow: Universum publishing; 2003 (in Russian).
5. The Commission of the European Communities (2003). Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2003; 159: 46–94. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:EN:PDF>.
6. Shestakova MV, Vikulova OK. Biosimilars: presumption of “guilt”. Saharny diabet 2011; 4: 91–99 (in Russian).
7. Home P. Biosimilar insulins. Diabetes Voice 2011; 56(2): 41–43.
8. Roger SD, Ashraf M. Biosimilars: Opportunity or Cause for Concern? J Pharm Pharmaceut Sci. 2007; 10(3): 405–410.
9. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human 30/70 Mix Marvel. European Medicines Agency; 2008. Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/insulinhumanrapidmarvel/701790en.pdf>.
10. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Rapid Marvel. European Medicines Agency; 2007. Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/insulinhumanrapidmarvel/31777807en.pdf>.
11. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Long Marvel. European Medicines Agency; 2008. Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/insulinhumanrapidmarvel/7034908en.pdf>.
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, P. 67). Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_en.pdf.
13. The European Parliament and the Council of the European Union (2004) Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the Eu-

- relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2004; 136: 34–57. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:EN:PDF>.
14. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CPMP/437/04, October 2005. European Medicines Agency. Available from: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf.
 15. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues. London, 22 February 2006 (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.
 16. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality Issues. European Medicines Agency. CHMP/49348/05, February 2006.
 17. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMA/CHMP/BMWP/14327/2006, December 2007. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
 18. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues-guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant human insulin (EMA/CHMP/32775/2005). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003957.pdf.
 19. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 2, Draft). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165988.pdf.
 20. US Food and Drug Administration. Available from: www.fda.org.
 21. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года. Available from: <http://pharma2020.ru/>.
 22. Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ. Собрание законодательства 2010; 16: ст. 1815.
 23. Законопроект «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1 части второй Налогового кодекса Российской Федерации». Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/health/remedy/159>.
 24. Хабриев РУ, ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-изд. М.: Медицина; 2005.
 25. Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.
 26. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К; 2013.
 27. Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.
 28. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств. М.: Русский врач; 2005.
 - ropean Union 2004; 136: 34–57. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:EN:PDF>.
 14. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CPMP/437/04, October 2005. European Medicines Agency. Available from: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf.
 15. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues. London, 22 February 2006 (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.
 16. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality Issues. European Medicines Agency. CHMP/49348/05, February 2006.
 17. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMA/CHMP/BMWP/14327/2006, December 2007. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
 18. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues-guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant human insulin (EMA/CHMP/32775/2005). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003957.pdf.
 19. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 2, Draft). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165988.pdf.
 20. US Food and Drug Administration. Available from: www.fda.org.
 21. The development strategy of the pharmaceutical industry in the Russian Federation for the period until 2020. Available from: <http://pharma2020.ru/> (in Russian).
 22. On circulation of medicines: Federal Law of 12.04.2010 № 61-FZ. Laws comp., 2010; 16: art. 1815 (in Russian).
 23. The draft law «On Amending the Federal Law «On circulation of drugs» and Article 333.32.1 of the Tax Code of the Russian Federation». Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/health/remedy/159> (in Russian).
 24. Habriev RU, ed. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2005 (in Russian).
 25. Mironov AN, ed. Manual on preclinical trials of medicines. Part I. Moscow: Grif i K; 2012 (in Russian).
 26. Mironov AN, ed. Manual on expertise of medicines. V. I. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).
 27. Mironov AN, ed. Manual on clinical trials of medicines. Part I. Moscow: Grif i K; 2012 (in Russian).
 28. Manual on clinical study of new pharmacological substances. Moscow: Russkiy vrach; 2005 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

Миронов Александр Николаевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Горячев Дмитрий Владимирович. Начальник управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.

Проскурина Ирина Анатольевна. Главный эксперт управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Первый заместитель генерального директора, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Проскурина Ирина Анатольевна; proskurina@expmed.ru.

Статья поступила 14.07.2014 г.

AUTHORS:

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

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Goryachev DV. Head of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Medical Sciences.

Proskurina IA. Chief expert of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Merkulov VA. First Deputy Director General. Doctor of Medical Sciences.

Принята к печати 11.08.2014 г.

Актуальность разработки унифицированного подхода к стандартизации лекарственного средства – иматиниб

А.И. Лутцева, Т.Н. Боковой, Л.А. Стронова, М.В. Агапкина, Н.Д. Бунятян

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

Резюме: Дан краткий обзор существующих подходов к лечению хронического миелолейкоза, показаны преимущества использования иматиниба для этих целей. Приведена краткая информация об основных направлениях в области совершенствования синтеза данной субстанции, отмечены различия способов синтеза иматиниба. Представлен краткий анализ нормативной документации на субстанции иматиниба различных производителей, зарегистрированные в Российской Федерации и находящиеся в настоящее время на регистрации. Показана зависимость требований по различным показателям качества от способа синтеза субстанции. Показана необходимость проведения сравнительных исследований по сопоставлению способов синтеза и требований к качеству иматиниба, оценки лекарственного средства по выбранным показателям качества разными методами анализа с целью разработки единого подхода к стандартизации иматиниба. Проведены предварительные исследования по показателю «Подлинность» с использованием методов инфракрасной (ИК) и ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии, тонкослойной хроматографии. Отмечены значительные различия в ИК-спектрах исследуемых образцов субстанции, что обусловлено существованием полиморфных форм иматиниба. Учитывая структурные особенности иматиниба, показана необходимость системного подхода при выборе условий анализа данного лекарственного вещества.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз; иматиниб; синтез; стандартизация; требования к качеству; показатели и методы анализа; сравнительный анализ.

Библиографическое описание: Лутцева АИ, Боковой ТН, Стронова ЛА, Агапкина МВ, Бунятян НД. Актуальность разработки унифицированного подхода к стандартизации лекарственного средства – иматиниб. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 9–12.

THE RELEVANCE OF DEVELOPMENT OF A UNIFIED APPROACH TO STANDARDIZATION OF IMATINIB

A.I. Lutseva, T.N. Bokovikova, L.A. Stronova, M.V. Agapkina, N.D. Bunyatyan

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

Abstract: The brief review describes existing approaches to the treatment of chronic myeloid leukemia and the advantages of imatinib for these purposes. Brief information about the main directions of improving the synthesis of the substance and the differences in the methods of imatinib synthesis is provided. The review also provides a brief analysis of regulatory documents on imatinib substances, produced by various manufacturers, which have already been authorized in the Russian Federation or are currently undergoing the procedure of marketing authorization. It shows the relation between the quality requirements and the synthesis method of a substance. It justifies the necessity of conducting comparative studies on the comparison of synthesis methods and quality requirements for imatinib, as well as drug quality evaluation according to certain indicators by various test methods in order to develop a common approach to the standardization of imatinib. Preliminary «Identification» tests were carried out using infrared (IR) and ultraviolet (UV) spectroscopy, thin layer chromatography. Significant differences in IR spectra of substance samples were observed, which is stipulated by polymorphic forms of imatinib. Taking into account the structural features of imatinib, there is a proven need for a systematic approach when selecting the analysis conditions for this drug.

Key words: chronic myelogenous leukemia; imatinib; synthesis; standardization; quality requirements; indicators and methods of analysis; comparative analysis.

Bibliographic description: Lutseva AI, Bokovikova TN, Stronova LA, Agapkina MV, Bunyatyan ND. The relevance of development of a unified approach to standardization of imatinib. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 9–12.

Анализ технологических схем синтеза иматиниба разных производителей показал различия в способах получения и уровне требований к его качеству, в связи с чем возникла необходимость разработки единого подхода к стандартизации данного лекарственного средства.

Актуальность выбора данного направления исследований обусловлена тем, что иматиниб является жизненно необходимым и важнейшим лекарствен-

ным препаратом (ЖНВЛП), производство которого должно быть освоено в России к 2014 г. [1].

Иматиниб – один из наиболее «удачных» препаратов направленной противоопухолевой терапии в плане эффективности применения при хроническом миелолейкозе (ХМЛ). Назначают иматиниб в ранние сроки после постановки диагноза ХМЛ у детей старше 2 лет и взрослых (начало терапии в ранней хронической фазе повышает ее эффективность) [2, 3].

На долю ХМЛ приходится 15–20% всех лейкозов взрослых; первые этапы ХМЛ (в среднем 3–5 лет) характеризуются относительно доброкачественным течением заболевания, однако в конечном итоге неизбежен злокачественный процесс с короткой продолжительностью жизни больных.

Причины возникновения ХМЛ неизвестны, за исключением взаимосвязи заболевания с воздействием ионизирующей радиации. В большинстве случаев причиной ХМЛ может являться внутренняя генетическая нестабильность [4].

В настоящее время единственным методом, позволяющим добиться излечения заболевания, является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Возможность применения данного терапевтического подхода при ХМЛ была продемонстрирована при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от идентичных близнецов-доноров. В 70-х годах аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток стала важным этапом в лечении больных ХМЛ, однако она связана с высоким риском осложнений и отсутствием HLA-совместимого донора стволовых клеток [5, 6].

Традиционно используемые при лечении ХМЛ препараты-цитостатики бусульфан и гидроксимочевина позволяют эффективно контролировать уровень лейкоцитов в крови, однако не влияют на естественное течение заболевания (выживаемость больных в среднем составляет 3–5 лет в хронической фазе болезни).

Режим кондиционирования, включающий бусульфан в комбинации с циклофосфамидом, давал более высокие показатели выживаемости по сравнению с режимами, включающими тотальное облучение тела [7, 8].

Применение α -интерферона в монорежиме или в комбинации с цитозин-арабинозидом было еще одним событием в истории ХМЛ, хотя средняя длительность жизни больных существенно не возрастала (6–7 лет) [9].

Обнаружение гена Bcr-Abl, играющего ключевую роль в патогенезе ХМЛ, привело к поиску специфических ингибиторов активности патологического онкопротеина. Первоначально в этом направлении исследованы гербимидин А, генистеин, кверцетин; позднее были созданы тирофосфины, при изучении которых фармацевтической компанией «Novartis» был разработан первый препарат патогенетического действия при ХМЛ – иматиниб [10–12].

Стивом Леем и другими авторами (Кембридж, Великобритания) разработан новый способ синтеза иматиниба методом потоковой химии с применением твердотельных реагентов, который позволяет избежать выделения и дополнительной очистки промежуточных веществ [13]. В отличие от обычного промышленного синтеза иматиниба данный метод основан на соединении молекулярных фрагментов модульным способом. Томас Вирт, специалист по

микрореакторам (Университет Кардиффа), отмечает, что модульный процесс не может конкурировать в производительности с промышленными процессами, но может быть использован для эффективного и быстрого создания аналогов иматиниба с целью их последующего скрининга [13].

Модульным способом были синтезированы его девять аналогов, скрининг противоопухолевой активности которых показал, что пиперазиновый цикл в молекуле лекарственного препарата играет существенную роль в связывании с рецептором, а не просто является солубилизирующей группой, как предполагалось ранее [13].

Группой исследователей Гарвардского университета (Кембридж, Массачусетс) под руководством Ч. Либера на основе нанопроводов с нанесением различных белков-рецепторов, связывающихся с биологическими макромолекулами, созданы наносенсоры для диагностики опухолевых заболеваний. Сенсор позволил оценить способность иматиниба в сравнении с другими субстанциями ингибировать связывание АТФ с мутантным белком, вызывающим бесконтрольную клеточную пролиферацию при ХМЛ [14], что подтвердило его эффективность при лечении ХМЛ.

Иматиниб характеризуется рядом выраженных нежелательных реакций (тошнота, повышение активности ферментов печени, дерматит и др.), которые, тем не менее, являются существенно менее выраженными, чем эффекты при химиотерапии классическими препаратами [3].

Иматиниб ингибирует тирозинкиназы Abl в субмикроскопических концентрациях, которые можно легко достичь при приеме препарата внутрь. В ходе исследований выявлена высокая эффективность иматиниба у больных как в ранней, так и в поздней фазах ХМЛ [15], его применение изменило возможности терапии многих пациентов [4].

В настоящее время в России зарегистрировано или находится на регистрации более 10 субстанций иматиниба отечественных и зарубежных производителей (Словения, Хорватия, Мексика, Россия и др.).

Для контроля качества иматиниба производители используют современные физико-химические методы анализа, однако, методики оценки качества по одинаковым показателям различны.

Схемы синтеза иматиниба разных производителей различны, отличаются и требования к качеству субстанции, в том числе по показателям «Посторонние примеси», «Остаточные органические растворители».

Для определения посторонних примесей во всей нормативной документации используется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). При этом существенно различаются требования по количеству определяемых примесей, их наименованиям и нормам содержания; так, например, содержание единичной примеси допускается в пределах от 0,001 до 1,0%; суммы примесей – от 0,5% (в большинстве нормативных документов) до 2,5%.

Различные технологические схемы синтеза иматиниба предполагают использование разных органических растворителей — этилацетата, изопропилового спирта, в среде ацетон—изопропанол—вода—пиридин, путем перекристаллизации технического иматиниба из этилового спирта и т.п. В соответствии с этим в субстанции нормируется содержание от 2 до 12 наименований остаточных органических растворителей.

Определение по показателям «Цветность раствора» или «Оптическая плотность» (при заданной длине волны — 430 нм или 580 нм) включено не во всю нормативную документацию.

Для определения прозрачности раствора (при одинаковом уровне требований) предусмотрено использование растворов иматиниба разной концентрации (1% и 10%).

Определение количественного содержания активного вещества в субстанции проводится, в основном, методом ВЭЖХ, реже методом неводного потенциометрического титрования.

Подтверждение подлинности, как правило, проводится методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ, реже — методами хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) и УФ-спектроскопии.

Анализ нормативной документации показал, что подтверждение подлинности методом ИК-спектроскопии предполагает сопоставление основных полос поглощения ИК-спектра иматиниба, снятого в диске с калия бромидом, с типичными рисунками ИК-спектра стандартного образца или с ИК-спектром стандартного образца, полученного в тех же условиях, что и образец субстанции. Для этой цели, как правило, предусмотрено использовать смесь 1–3,5 мг субстанции иматиниба в 100–350 мг калия бромида, спектры регистрируют в области от 3500 до 650 см⁻¹ или от 4000 до 400 см⁻¹.

Нами проведены предварительные исследования ИК-спектров исследуемых образцов субстанции иматиниба, снятых в диске с калия бромидом (в соотношении 1:300) в области от 4000 до 400 см⁻¹. Сравнение полученных ИК-спектров показало различие полос поглощения в области от 1800 до 400 см⁻¹, что обусловлено различными полиморфными модификациями иматиниба. В дальнейшем, с целью выбора оптимальных условий определения, предполагается проводить сопоставление ИК-спектров иматиниба между собой до и после его перекристаллизации.

Учитывая структурные особенности иматиниба, в нормативной документации оговаривается использование стандартного образца иматиниба в той же модификации, что и испытуемый образец, или допускается частичное (до 60%) совпадение полос поглощения.

С целью получения более точной информации о пространственном строении и химической формуле в отдельные нормативные документы включен показатель «Порошковая рентгеновская дифракция», который предполагается использовать для определения молекулярной и кристаллической структуры исследуемых образцов иматиниба, так как рентгеновская дифракция позволяет определить положение максимумов электронной плотности в кристалле и подтвердить положение атомов в нем.

Для подтверждения подлинности иматиниба достаточно часто используется метод УФ-спектроскопии, однако методики определения различаются условиями приготовления испытуемых растворов (разные растворители и концентрации активного вещества), а также описанием полученных УФ-спектров иматиниба, например:

— УФ-спектр 0,0006% раствора иматиниба в воде в области от 200 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при 257±2 нм (или 257±5 нм) и минимум при 219±2 нм (или 219±5 нм);

— УФ-спектр 0,001% раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 210 до 450 нм должен иметь максимумы поглощения при 232±2 нм, 265±2 нм и минимумы при 217±2 нм и 250±2 нм, плечо в области от 330 до 360 нм.

Проведено сравнительное изучение полученных нами рисунков УФ-спектров испытуемых образцов субстанции иматиниба, снятых в условиях, описанных выше. В результате проведенных исследований для подтверждения подлинности выбрана характеристика УФ-спектра иматиниба в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты с содержанием активного вещества 0,01 мг/мл, как более информативного и имеющего выраженные полосы поглощения в заданном диапазоне спектра.

Для подтверждения подлинности иматиниба методом ТСХ, как правило, проводят определение на хроматографических пластинках с силикагелем в подвижной фазе, содержащей смесь растворителей этилацетат—метанол, 8:2, насыщенной парами аммиака. Детектирование пятен иматиниба проводится в УФ-свете при длине волны 254 нм.

При хроматографировании в нашей лаборатории образцов иматиниба для подтверждения подлинности было отмечено соответствие пятен по значению R_f, размеру и их интенсивности. На хроматограммах иматиниба (100 и 200 мкг), полученных в приведенных выше условиях, были обнаружены дополнительные пятна, каждое из которых не превышало пятна, соответствующего 0,1% содержания примесей.

Полученная информация будет использована нами в дальнейшем при исследовании образцов иматиниба методом ВЭЖХ с целью сопоставления результатов анализа и идентификации возможных примесей иматиниба.

Учитывая данные литературы и собственные предварительные результаты исследований, с целью гармонизации уровня требований и разработки единого подхода к стандартизации лекарственного средства иматиниб, представляет интерес сопоставление схем синтеза, условий анализа и требований к качеству, включенных в соответствующие разделы нормативной документации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев ЮВ, Шохин ИЕ, Савченко АЮ, Ярушок ТА. Разработка и валидация методики определения противоопухолевого препарата Иматиниба в плазме крови. Разработка и регистрация лекарственных средств 2013; 1(2): 74–77.
2. Регистр лекарственных средств России. Available from: <http://www.rlsnet.ru/>.
3. Машковский МД. Лекарственные средства. 15-е изд. Available from: <http://mashkovsky.ru/tiki-index.php>.
4. Бенсингер В. Подходы к лечению хронического миелолейкоза в эру использования иматиниба (гливека). В кн.: VIII Российский онкологический конгресс, 24.11.2004. Available from: http://www.mosmedclinic.ru/conf_library/2004/16/905/.
5. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. Blood 2001; 98(7): 2039–42.
6. Simonsson B, Oberg G, Bjoreman M. Intensive treatment and stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia: long-term follow-up. Acta Haematologica 2005; 113: 155–62.
7. Dening MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 2000; 96: 3343–56.
8. Gordon MY, Goldman JM. Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukaemia: biology and treatment. Br. J. of Haematology 1996; 95: 10–20.
9. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL. Treatment of Philadelphia – positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon-alpha and low doses cytarabine. J Clin Oncol 1999; 17: 284–92.
10. Морданов СВ. Механизмы резистентности к терапии хронического миелолейкоза ингибитором тирозинкиназ иматинибом. Медицинский вестник Юга России 2010; 2: 10–17.
11. Ломаида ЕГ, Огородникова ЮС, Мартынкевич ИС, Мачулайтене ЕР, Удалева ВЮ, Салогуб ГН, Алексеева ЮА, Медведева НВ, Афанасьев БВ, Зарицкий АЮ. Прогностические факторы эффективности терапии Гливеком больных хроническим миелолейкозом. Вестник гематологии 2005; 1: 14–21.
12. Ломаида ЕГ, Мартынкевич ИС, Огородникова ЮС, Лыщев АА, Богданов КВ, Зарицкий АЮ. Влияние *b3a2* и *b2a2* транскриптов гена *BCR-ABL* на эффективность направленной терапии Гливеком у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. Вестник гематологии 2006; 3: 13–15.
13. Available from: <http://www.chemport.ru/datenews.php?news=3069>.
14. Friedrich MJ. Nanoscale biosensors show promise. JAMA 2005; 293(16): 1965.
15. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed. Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2004; 103: 2873–78.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

Боковицкая Татьяна Николаевна. Начальник лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р фарм. наук.

Стронова Лариса Александровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Агапкина Маргарита Васильевна. Эксперт 1-й категории лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Буянтия Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Стронова Лариса Александровна; Stronova@expmed.ru.

Статья поступила 01.07.2014 г.

REFERENCES

1. Medvedev YuV, Shohin IE, Savchenko AYU, Yarushok TA. Development and validation of methods for determining the anticancer drug imatinib in plasma. Razrabotka i registratsiya lekarstvennyh sredstv 2013; 1(2): 74–77 (in Russian).
2. State register of medicines. Available from: <http://www.rlsnet.ru/> (in Russian).
3. Mashkovsky MD. Medicines. 15th ed. Available from: <http://mashkovsky.ru/tiki-index.php> (in Russian).
4. Bensinger V. Approaches to the treatment of chronic myeloid leukemia in the era of use of imatinib (Glivec). In: VIII Russian oncological congress, 24.11.2004. Available from: http://www.mosmedclinic.ru/conf_library/2004/16/905/ (in Russian).
5. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. Blood 2001; 98(7): 2039–42.
6. Simonsson B, Oberg G, Bjoreman M. Intensive treatment and stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia: long-term follow-up. Acta Haematologica 2005; 113: 155–62.
7. Dening MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 2000; 96: 3343–56.
8. Gordon MY, Goldman JM. Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukaemia: biology and treatment. Br. J. of Haematology 1996; 95: 10–20.
9. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL. Treatment of Philadelphia – positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon-alpha and low doses cytarabine. J Clin Oncol 1999; 17: 284–92.
10. Mordanov SV. Mechanisms of resistance to therapy of chronic myeloid leukemia tyrosine kinase inhibitor imatinib. Meditsinsky vestnik Yuga Rossii 2010; 2: 10–17 (in Russian).
11. Lomaia EG, Ogorodnikova YuS, Martynkevich IS, Machulaitene ER, Udaliyeva VYu, Salogub GN, Alekseeva YuA, Medvedeva NV, Afanasieva BV, Zaritsky AYU. Prognostic factors of effectiveness of Glivec therapy of patients with chronic myeloid leukemia. Vestnik gematologii 2005; 1: 14–21 (in Russian).
12. Lomaia EG, Martynkevich IS, Ogorodnikova YuS, Lyschev AA, Bogdanov KV, Zaritsky AYU. Influence of *b3a2* and *b2a2* transcript *BCR-ABL* gene on the effectiveness of targeted therapy with Glivec in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. Vestnik gematologii 2006; 3: 13–15 (in Russian).
13. Available from: <http://www.chemport.ru/datenews.php?news=3069>.
14. Friedrich MJ. Nanoscale biosensors show promise. JAMA 2005; 293(16): 1965.
15. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed. Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2004; 103: 2873–78.

AUTHORS:

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

Lutseva AI. Head of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Bokovikova TN. Head of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Stronova LA. Chief expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Agapkina MV. 1st category expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines.

Bunyatyay ND. Deputy Director General for the scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 04.08.2014 г.

Современные подходы к определению концентрации альдостерона в плазме крови в клинической диагностике

Л.М. Красных¹, Г.Ф. Василенко¹, В.В. Смирнов^{1,2},
Е.А. Ельцова², О.А. Чеча¹, О.А. Горошко¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия
²Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия

Резюме: Альдостерон — наиболее активный минералокортикостероидный гормон, синтезирующийся в клубочковой зоне надпочечников. Синтез и секреция альдостерона стимулируется низкой концентрацией натрия и высокой концентрацией калия в плазме крови. При этом наиболее важное влияние на секрецию альдостерона оказывает ренин-ангиотензивная система. Неконтролируемое повышение содержания альдостерона происходит при первичном альдостеронизме, вызванном альдостерон-секретируемой аденомой коры надпочечников (синдром Конна), а также при вторичном альдостеронизме. В этом случае повышение содержания альдостерона обусловлено повышением активности ренина, что может происходить при стенозе почечных артерий. Одним из распространенных методов определения альдостерона в биожидкостях является радиоиммунный метод анализа, основанный на измерении конкурентного взаимодействия альдостерона, испытуемой биожидкости и меченого стандарта гормона с антителами к альдостерону. Однако в последнее время в практике определения альдостерона в плазме крови преобладает метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Ключевые слова: альдостерон; первичный и вторичный альдостеронизм; радиоиммунологический анализ; LC-MS/MS.

Библиографическое описание: Красных ЛМ, Василенко ГФ, Смирнов ВВ, Ельцова ЕА, Чеча ОА, Горошко ОА. Современные подходы к определению концентрации альдостерона в плазме крови в клинической диагностике. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 13–18.

MODERN APPROACHES TO DEFINING PLASMA ALDOSTERONE LEVELS IN CLINICAL DIAGNOSIS

L.M. Krasnykh¹, G.F. Vasilenko¹, V.V. Smirnov^{1,2}, E.A. Eltsova², O.A. Checha¹, O.A. Goroshko¹

¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

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

Abstract: Aldosterone is the most active mineralocorticoids synthesized in zona glomerulosa of adrenal gland. Synthesis and release of aldosterone is stimulated by low sodium concentration and high potassium concentration in blood plasma. Renin-angiotensin system influences the release of aldosterone the most. Primary hyperaldosteronism, caused by aldosterone-release adrenal cortex adenoma (Conn's syndrome), leads to uncontrolled increase of aldosterone levels, as well as to secondary aldosteronism. In this case, the increase of aldosterone levels is stipulated by renin activity increase, which may occur in case of renal artery stenosis. One of the common methods for defining aldosterone levels in biological fluids is radioimmunoassay method, based on measuring competitive interaction between aldosterone, test biological fluid and a tagged hormone standard with antibodies to aldosterone. However, high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection for defining plasma aldosterone levels has been preferable recently.

Key words: aldosterone; primary and secondary aldosteronism; radioimmunoassay; LC-MS/MS.

Bibliographic description: Krasnykh LM, Vasilenko GF, Smirnov VV, Eltsova EA, Checha OA, Goroshko OA. Modern approaches to defining plasma aldosterone levels in clinical diagnosis. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 13–18.

Гормоны — высокоактивные биологические вещества, вырабатываемые железами внутренней секреции и выделяемые непосредственно в кровь. Они оказывают существенное влияние на обмен веществ в клетках и таким образом на функции всех систем и органов.

Альдостерон — основной минералокортикостероидный гормон коры надпочечников. Почти весь альдостерон находится в крови в свободной форме. Его действие проявляется только после связывания с минералокортикоидными рецепторами в мозге и в

печени. Метаболизируется в печени и в почках. Он вызывает увеличение реабсорбции натрия и хлора в почечных канальцах, активируя амилорид-чувствительные натриевые каналы и Na⁺, K⁺-АТФазу в клеточной мембране, а также усиливает их синтез и встраивание в мембрану, влияет на проницаемость межклеточных контактов, повышает синтез аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях [1]. В результате этого наблюдается задержка натрия и хлора в организме, снижение выделения жидкости с мочой, параллельно происходит усиление экскреции калия.

Поэтому альдостерон включен в механизмы регуляции баланса электролитов, поддержания объема жидкости и артериального давления [2].

Регуляция секреции альдостерона связана, главным образом, с системой ренин—ангиотензин—альдостерон, которая активируется при снижении почечного кровотока и уменьшении поступления натрия в почечные каналы. Кроме того, гиперкалиемия стимулирует, а гипокалиемия подавляет продукцию альдостерона. Повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) вызывает только кратковременное увеличение секреции альдостерона [3].

Избыток альдостерона вызывает гипокалиемию, метаболический алкалоз, заметную задержку натрия и увеличенную экскрецию калия с мочой, что клинически проявляется артериальной гипертензией, мышечной слабостью, судорогами и парестезиями, сердечной аритмией [4, 5].

Самая частая причина повышения альдостерона — первичный альдостеронизм (синдром Кона) — автономное повышение секреции альдостерона, причиной которого чаще всего является аденома клубочковой зоны коры надпочечников (до 62% от всех наблюдений). Среди страдающих артериальной гипертензией 10–15% составляют больные, у которых причиной гипертензии является первичный альдостеронизм. Первичный альдостеронизм встречается чаще у женщин, чем у мужчин (соотношение 3:1), в возрасте 30–50 лет [6].

Вторичный гиперальдостеронизм, представляющий наиболее часто встречающийся тип гиперальдостеронизма — повышение уровня альдостерона, вызываемое повышением активности ренина. Чаще всего это состояние связано с застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени с образованием асцита, определенными заболеваниями почек, избытком калия, низконатриевой диетой. Одной из важных причин является стеноз почечной артерии, ответственный за 2–3% всех случаев гипертензии [7].

Для дифференциальной диагностики этих состояний следует учитывать, что при первичном альдостеронизме наблюдается повышение уровня альдостерона, сочетающееся с низкой активностью ренина в плазме. В отличие от этого, при вторичном альдостеронизме обычно наблюдается повышение концентрации альдостерона, сочетающееся с высокой активностью ренина плазмы. Снижение содержания ренина наблюдается при болезни Аддисона [8, 9].

Поскольку ренин и альдостерон очень тесно связаны, часто оба вещества определяются вместе для выяснения причины аномального содержания альдостерона в крови. Скрининговым методом для диагностики первичного альдостеронизма является определение соотношения между концентрацией альдостерона (КАП, измеренной в нг/мл) и активностью ренина плазмы (АРП, измеренной в нг/мл/час). Если коэффициент КАП/АРП более 50, то диагноз первичного альдостеронизма подтверждается. Следу-

ет отметить, что этот тест не является высокоспецифичным. Чувствительность и специфичность метода составляет 89% и 71% соответственно [10].

Таким образом, определение концентрации альдостерона в плазме крови имеет важное значение при постановке диагноза альдостеронизма (первичный, вторичный) и других нарушений. Поскольку суточная продукция альдостерона составляет около 1/200 секреции кортизола, а метаболитам альдостерона сопутствуют дающие одинаковые с ним реакции другие стероиды, следует предъявлять особые требования к чувствительности и специфичности методов исследования.

В клинической практике используется метод радиоиммунологического анализа (РИА) для определения содержания альдостерона в крови и активности ренина в плазме крови [9, 11–13]. Этот метод имеет значительное преимущество перед биологическими и биохимическими методами при определении гормонов, ферментов, полипептидов и многих других веществ, которые находятся в биологических жидкостях в очень малых количествах. РИА основан на законе действия масс и подчиняется правилам химии. При добавлении к раствору с нативным гормоном-антигеном (АГ) меченого антигена (АГ^{*}) и антитела (АТ) происходит образование двух комплексов: АГ — АТ и АГ^{*} — АТ. В качестве специфической воспринимательной системы используются антитела, а в качестве меченого аналога — антигены, меченные радиоактивным изотопом, в основном ¹²⁵I, ³H, и др. Для каждого изотопа характерен определенный спектр, являющийся специфической характеристикой изотопа. Причем метка не меняет иммунологической специфичности и способности антигена вступать в реакцию. При взаимодействии антиген—антитело происходит эквивалентное связывание молекул антигена. Если в растворе имеются меченые и немеченые антигены, они связываются антителами в зависимости от процентного соотношения меченого и немеченого антигенов. Поскольку известно, что практически все вещества обладают антигенными свойствами, то возможности использования радиоиммунологического анализа не ограничены [14].

Для анализа альдостерона методом РИА используются готовые наборы отечественных и зарубежных фирм, содержащие в себе: антисыворотку к исследуемому веществу, меченый аналог искомого вещества, набор стандартов (содержит определенные известные концентрации искомого вещества), разделитель (в виде угля, смол или твердых систем), буферные растворы для растворения компонентов) [12].

Пробы плазмы или сыворотки крови берутся и хранятся в определенных условиях замороженными при температуре минус 20 °С. При получении плазмы необходимо использовать в качестве антикоагулянта этилендиаминтетраацетат (ЭДТА), а не гепарин, который блокирует связывание антигена с антителом [11]. К каждому стандартному набору для определения альдостерона прилагается инструкция, обеспе-

чивающая правильное выполнение методики, которая состоит из нескольких этапов:

- разлив в пробирки определенного количества плазмы, сыворотки или мочи;
- экстракция компонентов из плазмы или сыворотки, мочи;
- добавление в определенные пробирки стандартов в разведении;
- добавление определенных количеств радиоактивных молекул (антигенов);
- добавление определенных количеств специфических антител;
- инкубация в определенных условиях;
- разделение свободных и связанных фракций;
- извлечение свободных и связанных фракций и соответствующее вычисление при помощи радиометрической техники.

При РИА используется радиометрическая техника двух типов в зависимости от характера излучения. Для каждого изотопа характерен определенный спектр, являющийся специфической характеристикой изотопа. При работе с такими изотопами, как ^{125}I , ^{131}I , т.е. при γ -излучении используются γ -счетчики. β -Счетчики, основанные на измерении излучения от низкоэнергетических радионуклидов, применяются при работе с изотопами типа ^3H , ^{14}C , ^{32}P . Эти счетчики являются сцинтилляционными, обладают более высокой чувствительностью и эффективностью, чем γ -счетчики. Все типы счетчиков имеют цифровые показатели числа импульсов с цифропечатающими устройствами. Встроенные микрокомпьютеры позволяют получать непосредственные результаты в виде концентрации искомого вещества в единице объема путем преобразования совокупности имеющихся данных [15, 9].

РИА отличают:

- высокая чувствительность, позволяющая определять концентрации веществ 10^{-9} – 10^{-12} г/мл;
- высокая специфичность, точно измеряющая индивидуальные компоненты биологических жидкостей, а не их метаболиты;
- высокая точность и воспроизводимость;
- возможность одновременно и достаточно быстро проводить большое число анализов.

Высокая чувствительность и селективность РИА всем известны, однако очевидны и его недостатки. Прежде всего — радиоактивность и проблема захоронения отходов. Кроме того, в РИА усложнена стандартизация, так как срок годности наборов зависит от периода полураспада радиоактивного йода—125. РИА представляет собой чувствительный метод, но не очень воспроизводимый, из-за перекрестных реакций с другими подобными по структуре аналитами, что делает этот метод менее надежным. Межлабораторная воспроизводимость РИА очень низка [16].

Это объясняет развитие широкого спектра альтернативных методов, не требующих радиоактивных изотопов и использующих различные физические принципы количественного определения метки. Од-

ним из таких методов анализа является хемилюминесцентный иммуноанализ. Этот метод на порядок превосходит чувствительность РИА [17–20].

Наибольшее распространение получил твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Он более производителен, чем жидкофазные методы. Однако высокую точность измерений обеспечивают специальные анализаторы, а качество микропланшетов часто меняется от партии к партии и даже от лунки к лунке, что влияет на результаты и воспроизводимость анализа [16].

Любой метод иммуноанализа требует для себя технологических разработок, включая высокоспецифичные моноклональные антитела. Осложняет ситуацию наличие в биожидкостях близких по структуре метаболитов [21]. Каждая диагностическая компания конструирует свой вариант метода, что затрудняет стандартизацию и является причиной расхождения в результатах [16].

Для надежного анализа альдостерона с помощью газожидкостной хроматографии требуется проведение дериватизации, так как он термически неустойчив из-за наличия 21-оксигруппы в боковой цепи. Основной путь разрушения — это раскрытие 17-20 связи с образованием 17-кетопроизводных. Таким образом, дериватизация позволяет уменьшить потери, улучшить селективность, повысить чувствительность, но при этом она является основной проблемой ГЖХ [22]. В настоящее время определение альдостерона в биожидкостях проводится методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (LC-MS/MS) [23–30]. В таблице 1 приведены сводные данные о современных методиках LC-MS/MS (по обзору зарубежных статей).

Масс-спектрометрия — сравнительно новый инструментальный метод. Определение альдостерона проводится в режиме положительной ионизации электрораспылением. Выделение из плазмы проводится методами твердофазной экстракции [25, 26, 28, 29], жидкостной экстракции [23, 24, 30], дериватизации [27].

С помощью метода LC-MS/MS в одной биопробе можно определять концентрацию альдостерона и его метаболита (d7-aldosterone) [28].

При сравнении методов LC-MS/MS и РИА, показана корреляция ($r=0,91$) между концентрацией альдостерона, однако уровень концентрации альдостерона, определенный методом РИА, был значительно выше, чем при LC-MS/MS [23].

Метод LC-MS/MS обеспечивает надежные результаты определения концентрации альдостерона в биожидкостях.

В связи с тем, что секреция ренина, который является одним из факторов, стимулирующих выработку альдостерона, существенно зависит от почечной гемодинамики, при переходе человека из горизонтального положения в вертикальное содержание альдостерона увеличивается в 2–3 раза. В норме содержание альдостерона в крови составля-

СВОДНЫЕ ДАННЫЕ О СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИКАХ LC-MS/MS

№ п/п	Год издания	Название	Авторы/ Университет/ Страна	Био-объект	Пробо-подготовка	Метод	Чувствительность	Аппаратура
1	2013	Разработка определения альдостерона в плазме крови методом автоматизированной онлайн твердофазной экстракции и жидкостной хроматографии — массспектрометрии	Van den Noort M. [29] Больница Медицинского университета Гронингена/ Нидерланды	Plasma плазма	Твердо-фазная экстракция (ТФЭ)+ осаждение белков	XLC-MS/MS	60pM	Spark Symbiosis Pharma XLC with Waters Xevo TQ MS Waters ACQUITY + OSM with Water Xevo TQ-S MS
2	2012	Количественное определение альдостерона в плазме крови человека с помощью ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной массспектрометрии	Hinchliffe E, Carter S, Owen LJ, Keevil BG [28] Клиническая больница Южного Манчестера/ Англия	Plasma плазма	ТФЭ	UPLC-MS/MS ультра-высоко-эффективная жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия	26 pmol	Waters® Acquity™ UPLC system Waters® Xevo TQS tandem mass spectrometer
3	2012	Определение альдостерона в сыворотке крови с помощью ВЭЖХ-МС: метод ЖЖЭ для масс-спектрометрической системы ABSCIEX API-5000	Van Der Gugten J.G. et al. [24] Больница святого Павла/ Канада	Serum сыворотка	Экстракция жидкость/ жидкость (ЖЖЭ)	LC-MS/MS Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией	<22 pmol/l	Shimadzu LC-20AD/CT-20A/SIL-20ACHT UFLC ABSCIEX API-5000 - MS
4	2012	Сверхчувствительный анализ альдостерона в сыворотке крови, используя систему ВЭЖХ-МС/МС AB SCIEX Triple Quad™ 6500	Jarvis M [30] AB SCIEX/Canada Канада	Serum сыворотка	ЖЖЭ	LC-MS/MS Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией	1 pg/mL	Shimadzu Prominence HPLC system AB SCIEX Triple Quad™ 6500 LC/MS/MS System
5	2010	Одновременное определение альдостерона и кортизола с помощью ВЭЖХ-МС/МС: применение в изучении дегидратации-регидратации	Taylor P.J et al [26] Австралия	Plasma плазма	ТФЭ + Осаждение белков	XLC-MS/MS	25 pg/mL	Quattro Premier triple quadrupole mass spectrometer
6	2009	Определение альдостерона в плазме крови человека с помощью полуавтоматической ВЭЖХ-МС/МС	Taylor P.J. et al [25] Австралия, Англия	Plasma плазма	ТФЭ + Осаждение белков	XLC-MS/MS	69.4 pmol/L (2.5 ng/dL)	Quattro Premier tandem quadrupole mass spectrometer (Waters Corp.)
7	2007	Определение альдостерона в сыворотке с помощью ЖХ-МС/МС	Turpeinen U. et al [23] Лаборатория HUS-LAB при Клинической больнице матери и ребенка Университета Хельсинки, Финляндия	Serum Сыворотка	ЖЖЭ	LC-MS/MS	30 pmol/L	Agilent series 1100 HPLC system with a binary pump API 3000 triple quadrupole mass spectrometer (PE Sciex)

ет в положении лежа 7,5–150 пг/мл, в положении стоя — 35–300 пг/мл. Значение нормы альдостерона в крови меняется в зависимости от метода исследования [31].

Концентрация гормонов в крови подвергается значительным колебаниям в течение суток. Во избежание этих колебаний берут анализ периферической крови утром натощак, в условиях физиологического покоя.

Кроме того, многие лекарственные препараты прямо или опосредованно могут изменить продукцию альдостерона, поэтому их прием должен быть пре-

крашен перед проведением исследования (примерно 4–5 периодов полувыведения из организма). Если это невозможно, желательно использовать препараты с минимальным вероятным действием на ренин и альдостерон (адренергические антагонисты центрального действия и периферические вазодилататоры) [3].

Таким образом, определение концентрации альдостерона в плазме крови является клинически значимым в диагностике первичного или вторичного альдостеронизма и других заболеваний. Поэтому необходим выбор высокочувствительных и специфических методик для его определения в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable. *Cell* 1998; 93: 487–90.
2. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–6.
3. Баранова ЕИ, Большакова ОО, Беркович ОА. Блокада альдостерона – новая стратегия лечения резистентной артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия* 2008, 14(3): 203–9.
4. Беловол АН, Князькова ИИ. Антагонисты альдостероновых рецепторов: клиническая фармакология и терапевтическая эффективность при хронической сердечной недостаточности. *Світ медицини та біології* 2012, 1: 13–19.
5. Dluhy RG, Williams GN. Aldosterone – villain or bystander? *N Engl J Med* 2004; 351: 8–10.
6. Dorrian CA, Toole BJ, Alvares-Madrozo S, Kelly A, et al. A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison automated chemiluminescent immunoassay for direct rennin. *Ann of Clin Biochem* 2010; 47: 195–199.
7. Подзолков ВИ, Родионов АВ. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. *Артериальная гипертензия* 2004, 10(2): 109–13.
8. Ferrari P, Shaw S, Nicod J, et al. Active rennin versus plasma rennin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2004; 22: 377–81.
9. Sealey JE, Gordon RD, Mantero F. Plasma rennin and aldosterone measurements in low rennin hypertensive states. *Endocrin&Metab* 2005, 16(3): 86–91.
10. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004, 22: 863–69.
11. Brochu M, Fethiere J, Roy M et al. Highly sensitive and rapid radioimmunoassay for aldosterone in plasma and cell culture medium. *Clin Biochem* 1989, 22: 289–92.
12. Miller MA, Sangallo GA, Graham A, McGregor GA. Extraction Method and Nonextracted Kit Method Compared for Measuring Plasma Aldosterone. *Clinical Chemistry* 1997; 43(10): 1995–7.
13. European pharmacopoeia 7.0. V. 1. P. 1169–71.
14. Stowasser M, Gordon RD. Aldosterone Assays: An Urgent Need for Improvement. *Clinical Chemistry* 2006; 52(9): 1640–2.
15. Armanini D, Lewicka S, Pratesi C et al. Further studies on the mechanism of the mineralocorticoid action of licorice in humans. *J Endocrinol Invest* 1996; 19(9): 624–9.
16. Гончаров НП. Значение и роль методов определения гормонов в развитии эндокринологии как общественной науки. *Вестник РАМН* 2012; 3: 46–9.
17. Holger Perschel F, Schemer R, Seiler L. et al. Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. *Clinical Chemistry* September 2004; 50(9): 1650–5.
18. Stabler TV, Siegel AL. Chemiluminescence immunoassay of aldosterone in serum. *Clinical Chemistry* 1991; 37(11): 1987–9.
19. Perschel FH, Schemer R, Seiler L. et al. Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. *Clinical Chemistry* 2004; 50(9): 1650–5.
20. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Beuschlein F, Reincke M, Bidlingmaier M. Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clin Chem* 2006; 52: 1749–55.
21. Kushnir MM, Rockwood AL, Bergquist J. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry applications in endocrinology. *Mass Spectrom Rev* 2010; 29: 480–502.
22. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 1987; 8563: 821–4.
23. Turpeinen U, Hämäläinen E, Serman UH. Determination of aldosterone in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J of Chromatog B* 2008; 862(1–2): 113–8.
24. Van Der Gugten JG, Crawford M, Grant RP, Holmes DT. Supported liquid extraction offers improved sample preparation for aldosterone analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Clin Phthal* 2012; 65: 1045–8.
25. Taylor PJ, Cooper DP, Gordon RD, Stowasser M. Measurement of Aldosterone in Human Plasma by Semiautomated HPLC–Tandem Mass Spectrometry. *Clinical Chemistry* June 2009; 55(6): 1155–62.

REFERENCES

1. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable. *Cell* 1998; 93: 487–90.
2. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–6.
3. Baranova EI, Bolshakova OO, Berkovich OA. Aldosterone blockade – a new treatment strategy for resistant hypertension. *Arterialnaya gipertenziya* 2008, 14(3): 203–9 (in Russian).
4. Belovol AN, Knyazkova II. Aldosterone receptor antagonists: clinical pharmacology and therapeutic efficacy in chronic heart failure. *Svit meditsiny ta biologii* 2012, 1: 13–19 (in Russian).
5. Dluhy RG, Williams GN. Aldosterone – villain or bystander? *N Engl J Med* 2004, 351: 8–10.
6. Dorrian CA, Toole BJ, Alvares-Madrozo S, Kelly A, et al. A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison automated chemiluminescent immunoassay for direct rennin. *Ann of Clin Biochem* 2010; 47: 195–199.
7. Podzolkov VI, Rodionov AV. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *Arterialnaya gipertenziya* 2004, 10(2): 109–13 (in Russian).
8. Ferrari P, Shaw S, Nicod J, et al. Active rennin versus plasma rennin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2004; 22: 377–81.
9. Sealey JE, Gordon RD, Mantero F. Plasma rennin and aldosterone measurements in low rennin hypertensive states. *Endocrin&Metab* 2005, 16(3): 86–91.
10. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004, 22: 863–69.
11. Brochu M, Fethiere J, Roy M et al. Highly sensitive and rapid radioimmunoassay for aldosterone in plasma and cell culture medium. *Clin Biochem* 1989, 22: 289–92.
12. Miller MA, Sangallo GA, Graham A, McGregor GA. Extraction Method and Nonextracted Kit Method Compared for Measuring Plasma Aldosterone. *Clinical Chemistry* 1997; 43(10): 1995–7.
13. European pharmacopoeia 7.0. V. 1. P. 1169–71.
14. Stowasser M, Gordon RD. Aldosterone Assays: An Urgent Need for Improvement. *Clinical Chemistry* 2006; 52(9): 1640–2.
15. Armanini D, Lewicka S, Pratesi C et al. Further studies on the mechanism of the mineralocorticoid action of licorice in humans. *J Endocrinol Invest* 1996; 19(9): 624–9.
16. Goncharov NP. Importance and role of methods for the determination of hormones in the development of endocrinology as a social science. *Vestnik RAMN* 2012; 3: 46–9 (in Russian).
17. Holger Perschel F, Schemer R, Seiler L. et al. Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. *Clinical Chemistry* September 2004; 50(9): 1650–5.
18. Stabler TV, Siegel AL. Chemiluminescence immunoassay of aldosterone in serum. *Clinical Chemistry* 1991; 37(11): 1987–9.
19. Perschel FH, Schemer R, Seiler L. et al. Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. *Clinical Chemistry* 2004; 50(9): 1650–5.
20. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Beuschlein F, Reincke M, Bidlingmaier M. Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clin Chem* 2006; 52: 1749–55.
21. Kushnir MM, Rockwood AL, Bergquist J. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry applications in endocrinology. *Mass Spectrom Rev* 2010; 29: 480–502.
22. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 1987; 8563: 821–4.
23. Turpeinen U, Hämäläinen E, Serman UH. Determination of aldosterone in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J of Chromatog B* 2008; 862(1–2): 113–8.
24. Van Der Gugten JG, Crawford M, Grant RP, Holmes DT. Supported liquid extraction offers improved sample preparation for aldosterone analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Clin Phthal* 2012; 65: 1045–8.
25. Taylor PJ, Cooper DP, Gordon RD, Stowasser M. Measurement of Aldosterone in Human Plasma by Semiautomated HPLC–Tandem Mass Spectrometry. *Clinical Chemistry* June 2009; 55(6): 1155–62.
26. Taylor PJ, Rosendal SP, Coombes JS, Gordon RD, Stowasser M. Simulta-

26. Taylor PJ, Rosendal SP, Coombes JS, Gordon RD, Stowasser M. Simultaneous measurement of aldosterone and cortisol by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to dehydration–rehydration studies. *Journal of Chromatography B* 2010; 878: 1195–8.
27. Yamashita K, Okuyama M, Nakagawa R, et al. Development of sensitive derivatization method for aldosterone in liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry of corticosteroids. *J of Chromatogr A* 2008; 1200(2): 114–21.
28. Hinchliffe E, Carter S et al. Quantitation of aldosterone in human plasma by ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013; Jan 15: 19–23.
29. Van den Noort N. The development of an automated online XLC-MS/MS method for the determination of aldosterone in blood plasma. Amsterdam: UMC; 2013.
30. Jarvis M. Ultra-Sensitive Analysis of Aldosterone in Serum Using the AB SCIEX Triple Quad™ 6500 LC/MS/MS System. Available from: http://www.absciex.com/Documents/Downloads/Literature/6500_Aldosterone.pdf.
31. Negro A, et al. Liquorice-induced sodium retention. Merely an acquired condition of apparent mineralocorticoid excess? A case report. *Ann Ital Med Int* 2013; 15(4): 296–300.
- neous measurement of aldosterone and cortisol by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to dehydration–rehydration studies. *Journal of Chromatography B* 2010; 878: 1195–8.
27. Yamashita K, Okuyama M, Nakagawa R, et al. Development of sensitive derivatization method for aldosterone in liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry of corticosteroids. *J of Chromatogr A* 2008; 1200(2): 114–21.
28. Hinchliffe E, Carter S et al. Quantitation of aldosterone in human plasma by ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013; Jan 15: 19–23.
29. Van den Noort N. The development of an automated online XLC-MS/MS method for the determination of aldosterone in blood plasma. Amsterdam: UMC; 2013.
30. Jarvis M. Ultra-Sensitive Analysis of Aldosterone in Serum Using the AB SCIEX Triple Quad™ 6500 LC/MS/MS System. Available from: http://www.absciex.com/Documents/Downloads/Literature/6500_Aldosterone.pdf.
31. Negro A, et al. Liquorice-induced sodium retention. Merely an acquired condition of apparent mineralocorticoid excess? A case report. *Ann Ital Med Int* 2013; 15(4): 296–300.

ОБ АВТОРАХ:

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

Красных Людмила Михайловна. Начальник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.

Василенко Галина Федоровна. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.

Смирнов Валерий Валерьевич. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Чеча Ольга Александровна. Старший научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.

Горошко Ольга Александровна. Старший научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8 стр. 2.

Ельцова Елена Александровна. Выпускник фармацевтического факультета университета.

AUTHORS:

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

Krasnykh LM. Head of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Biological Sciences.

Vasilenko GF. Leading researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Biological Sciences.

Smirnov VV. Leading researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Checha OA. Senior researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Biological Sciences.

Goroshko OA. Senior researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

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

Eltsova EA. Faculty of Pharmacy graduate.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Красных Людмила Михайловна, lkrasnykhLM59@mail.ru

Статья поступила 14.07.2014 г.

Принята к печати 11.08.2014 г.

Значение современных методов функциональной диагностики в клинических исследованиях лекарственных средств, применяемых в кардиологической практике

А.Б. Прокофьев, С.Г. Руднев, В.Ф. Маринин, И.В. Кулес

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

Резюме: Описаны современные методы функциональной диагностики и компьютерного ЭКГ-анализа в кардиологической практике. Приведены данные литературы о влиянии антиаритмических лекарственных средств, тромболитиков, триметазидина на показатели электрической стабильности миокарда и частоту возникновения жизненно-опасных аритмий. Показана целесообразность применения ЭКГ высокого разрешения, дисперсионного картирования сердца, анализа альтернаций зубца Т, турбулентности сердечного ритма и дисперсии интервала QT при планировании клинических исследований сердечно-сосудистых лекарственных средств. Анализ данных литературы показал, что не все методы являются высокочувствительными, особенно при применении их по отдельности. Это диктует необходимость их комплексного использования и выбора комбинаций лекарственных препаратов в соответствии с задачами, поставленными в клиническом исследовании.

Ключевые слова: функциональная диагностика; электрокардиография; микроальтернация ЭКГ; картирование сердца; клиническое исследование лекарственных средств.

Библиографическое описание: Прокофьев АБ, Руднев СГ, Маринин ВФ, Кулес ИВ. Значение современных методов функциональной диагностики в клинических исследованиях лекарственных средств, применяемых в кардиологической практике. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 19–23.

IMPORTANCE OF MODERN FUNCTIONAL DIAGNOSTICS IN CLINICAL TRIALS OF DRUGS USED IN CARDIOLOGY PRACTICE

A.B. Prokofiev, S.G. Rudnev, V.F. Marinin, I.V. Kukes

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

Резюме: The present review describes modern methods of functional diagnostics and computer ECG analysis in cardiology practice. It provides with literature data on the impact of antiarrhythmic drugs, thrombolytics, trimetazidine on indicators of myocardial electrical stability and the incidence of life-threatening arrhythmias. It shows the reasonability of using high resolution ECG, cardiac dispersion mapping, T-wave alternations analysis, heart rate turbulence and dispersion of QT interval when planning clinical trials of cardiovascular drugs. The analysis of the literature data showed that not all methods are highly sensitive, especially when used separately, which necessitates using them in complex as well as a careful selection of drug combinations depending on the goals of clinical trials.

Ключевые слова: functional diagnostics; electrocardiography; ECG microalternations; cardiac mapping; drug clinical trials.

Bibliographic description: Prokofiev AB, Rudnev SG, Marinin VF, Kukes IV. Importance of modern functional diagnostics in clinical trials of drugs used in cardiology practice. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 19–23.

На сегодняшний день развитие новых методов оценки функций сердца, связанных с его электрической активностью, достигло уровня широкого проникновения в клинику и, что не менее важно, стало использоваться в исследованиях действия различных лекарственных средств (ЛС), прежде всего в оценке их противоаритмических и аритмогенных свойств. Электрокардиография (ЭКГ) по-прежнему является быстро развивающейся областью науки и клинической практики. Важнейшей тенденцией современного этапа ее развития является расширение круга диагностических задач, которые могут решаться с использованием новых ЭКГ-методов функциональной диагностики. Они разрабатываются на основе и с привлечением последних достижений электрофизиологии, биофизики, информатики, математического моделирования и компьютерных технологий [1].

Непрерывно накапливаются знания и опыт в оценке и диагностике физиологических и патологических состояний с использованием принципиально новых диагностических подходов. В современных компьютерных электрокардиографических системах реализуется более строго биофизически обоснованный подход к параметризации кардиоэлектрического потенциала, требующий специального преобразования измеренных сигналов отведений на основе дополнительных сведений о физической структуре сердца и тела [2–4]. Используются математические модели с интеграцией известных принципов врачебной логики и биофизических данных в единой алгоритмической схеме.

Существует ряд новых технологий, которые не только являются многообещающими для будущего, но уже сегодня находят свое применение в повседневной клинической практике для диагностики ишемии миокарда и оценки нарушений электрических

свойств миокарда. При анализе ЭКГ-сигнала, кроме выявления аритмий и измерения смещения сегмента ST, могут быть измерены и другие электрофизиологические переменные. К методам анализа таких переменных относятся: альтернация зубца Т — TWA (T-Wave Alternans), дисперсия интервалов QT, QRS и зубца Т, электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР), метод дисперсионного картирования (ДК), турбулентности сердечного ритма (ТСР) и др. [1].

Использование данных методов для оценки эффективности новых ЛС, применяемых в кардиологической практике, приобретает особое значение, так как параметры, определяемые с помощью данных методик, являются маркерами внезапной смерти, а влияние ЛС на них — важной составляющей оценки эффективности и безопасности ЛС.

Рассмотрим значение некоторых современных методов функциональной диагностики при исследовании ЛС, применяемых в кардиологии.

Электрокардиография высокого разрешения. Электрокардиография высокого разрешения — ЭКГ ВР (поздние потенциалы желудочков — ППЖ, поздние потенциалы предсердий — ППП) является методом регистрации и измерения низкоамплитудных (5–20 мкВ) высокочастотных (свыше 20–50 Гц) электрических сигналов, которые локализуются в конце комплекса QRS или начале сегмента ST и называются поздними потенциалами желудочков. Положительный тест на ППЖ является отражением задержки проведения и наличия морфологического субстрата механизма re-entry (причина угрожающих жизни аритмий).

Наибольший вклад в клиническое изучение метода внес М. Simson, выявивший взаимосвязь между ППЖ и индуцируемостью желудочковой тахикардии [5]. Как следует из данных литературы, метод ЭКГ ВР и, в первую очередь, метод Симсона с анализом ППЖ может быть использован в комплексном анализе аритмогенного и проаритмогенного действия антиаритмических препаратов [6, 7]. Согласно существующей в настоящее время точке зрения, метод должен быть использован в качестве стандартной процедуры обследования при решении вопроса о назначении и/или отмене антиаритмической терапии и для дополнительного контроля эффективности лечения.

Если успешное хирургическое лечение устойчивой желудочковой тахикардии с использованием эндокардиальной резекции аритмогенного участка ассоциировалось с исчезновением ППЖ [8], то связь эффективности антиаритмических препаратов (ААП) и изменений ЭКГ ВР менее определенная. Так, Patterson E. и соавт. [9] не могли по изменениям характеристик ППЖ или эпикардиальных электрограмм предсказать эффект ААП. В этих исследованиях выявлена избирательность действия ААП в зоне патологического проведения. Heisel A. и соавт. приводят данные эффекта реперфузии после тромблизиса на показатели ЭКГ ВР — в случае успешной тромболитической терапии частота выявления ППЖ

в отдаленном постинфарктном периоде снижается с 39 до 14% ($p < 0.05$) [10].

Влияние лечения антиаритмическими препаратами на параметры поздних потенциалов предсердий недостаточно изучено. Имеются лишь единичные сообщения об увеличении продолжительности зубца Р на фоне проводимой терапии у больных с пароксизмами мерцания и трепетания предсердий. После отмены препаратов наблюдалась регрессия имевших место изменений. Так, Chauvin и соавт. провели анализ воздействия амиодарона у 46 больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) на показатели ЭКГ ВР и не установили положительной корреляции между вызванными ААП изменениями параметров временного анализа ЭКГ ВР и эффективностью амиодарона [11].

Таким образом, по данным исследований, используемые параметры ЭКГ ВР изменяются под влиянием ряда антиаритмических препаратов, однако возможность предсказания антиаритмического эффекта и эффективности по динамике их изменения пока представляется затруднительной. Видимо, для окончательного выяснения роли ЭКГ ВР в контроле лечения нарушений ритма сердца необходимо дальнейшее совершенствование самих методов выявления ППЖ и проведение многоцентровых исследований.

Дисперсия интервала QT. Дисперсия (вариабельность) интервала QT представляет собой разницу между максимальным и минимальным значениями длительности интервала QT в 12 стандартных отведениях электрокардиограммы [12]. Согласно имеющимся данным литературы, в качестве одного из маркеров электрической нестабильности сердца может выступать увеличенная дисперсия интервала QT [13, 14].

Данный термин был впервые предложен в 1990 году С.Р. Day, J.M. McComb и R.W. Campbell [15]. Основным фактором, способствующим уменьшению QT-дисперсии, является коррекция патологического процесса, который привел к ее увеличению.

Проведено достаточно большое количество работ, посвященных изучению динамики дисперсии интервала QT при применении кардиологических ЛС. Так, С.Р. Day и соавт. [16] изучили изменения QT-дисперсии у 67 пациентов с острым инфарктом миокарда. На фоне приема соталолола было зарегистрировано значительное достоверное ($p < 0,05$) снижение дисперсии интервала QT. Помимо этого, у пациентов группы, принимавших соталол, реже регистрировались жизненно-опасные нарушения ритма и случаи смерти в результате аритмии по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо.

Е. Kountouris и соавт. [17] провели рандомизированное двойное-слепое проспективное исследование влияния триметазидина на дисперсию QT у 55 больных в возрасте до 80 лет, перенесших первый острый инфаркт миокарда. У больных, получающих триметазидин, отмечалось более выраженное и достоверное

уменьшение дисперсии интервала QT в первую неделю острого инфаркта миокарда по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об уменьшении неомогенности процессов реполяризации желудочков. Cui G и соавт. установили уменьшение гетерогенности реполяризации при лечении верапамилом, пропранололом, амиодароном и соталолом больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [18]. Ornek E. и соавт. отметили снижение дисперсии интервала QT при проведении тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда, что приводило к достоверному снижению случаев возникновения реперфузионных аритмий [19].

Турбулентность сердечного ритма (ТСР). Суть метода заключается в кратковременном двухфазном колебании длительности сердечных циклов после экстрасистолы — первоначальном уменьшении и последующем увеличении. Обе фазы опосредованы преимущественно парасимпатической нервной системой. Они менее выражены у лиц с угнетенным барорефлексом, подавляются атропином и могут быть воспроизведены искусственно с помощью программированной электрокардиостимуляции. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, патологическая ТСР показала себя независимым предиктором неблагоприятных событий с относительным риском смерти 2,8–11,4 при однофакторном и 3,1–5,9 — при многофакторном анализе. ТСР, как правило, являлась очень сильным предиктором смерти во всех исследованиях, в которых использовался показатель общей смертности как первичная конечная точка (клинические исследования MPIP, EMIAT, CAST, ISAR-HRT, ISAR— RISK, ISAR-SWEET).

Существуют некоторые ограничения использования ТСР как предиктора риска смерти. Во-первых, оценка ТСР требует наличия синусового ритма. Пациенты с отсутствием синусового ритма, например, при ФП, исключаются из исследований, хотя известно, что ФП значительно увеличивает риск смерти. Кроме того, в большинстве исследований по ТСР пожилые пациенты (старше 75 лет) исключались. Как известно из исследования ATRAMI, вегетативная система теряет часть своей прогностической ценности с возрастом [20]. Аналогичные наблюдения были сделаны и для ТСР в исследовании ISAR-HRT [21]. ТСР оказалась значимым предиктором внезапной смерти у лиц в возрасте только ≥ 65 лет [22]. Оценка ТСР также подразумевает наличие желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) и в большинстве исследований пациенты без ЖЭ были исключены из анализа (например, MPIP, EMIAT, ATRAMI).

Таким образом, только будущие исследования помогут выявить у больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий, определенных на основе оценки турбулентности сердечного ритма, эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

Дисперсионное картирование ЭКГ. Метод дисперсионного картирования (ДК) ЭКГ основан на

компьютерном формировании карты электрических микроальтернаций ЭКГ-сигнала.

Получены данные о целесообразности использования метода ДК для контроля за эффективностью терапии у пациентов артериальной гипертонией [23], хронической сердечной недостаточностью [24], ишемической болезнью сердца [25, 26].

В перспективе предстоит понять связь показателей ДК ЭКГ с электрофизиологической основой изменений миокарда, их взаимосвязь со всем спектром нарушений перфузии миокарда (спящий, оглушенный миокард и прекодиционирование), возможной гетерогенностью регионарной перфузии миокарда и метаболического баланса, а также показателями оксидативного стресса. Определить возможности использования метода при планировании клинических исследований ЛС, применяемых в кардиологической практике, можно будет после получения ответов на эти вопросы.

Анализ альтернации зубца Т. Регулярное изменение амплитуды и/или полярности зубца Т от комплекса к комплексу носит название «альтернации зубца Т». Альтернация зубца Т является одним из наиболее грозных признаков электрической нестабильности миокарда [27–29].

В Международном руководстве по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и предотвращении внезапной сердечной смерти оценка «QT динамики» и визуальной альтернации зубца Т при холтеровском мониторировании относят к первому классу показаний у больных групп риска с классом доказательности А [30].

Сложным остается ответ на вопрос, касающийся проведения исследований альтернации зубца Т на фоне приема антиаритмических препаратов. Было выявлено, что бета-блокаторы уменьшают величину альтернации зубца Т и у данных пациентов вероятность выявления положительного результата теста мала [31]. Эффекты антиаритмических препаратов I класса, таких как прокаинамид, и препаратов III класса, таких как соталол и амиодарон, исследовались на небольших группах пациентов. Все препараты, по-видимому, сокращают величину альтернации зубца Т, но значимость данного влияния еще не определена [31].

Таким образом, проведенный анализ показал, что методики функциональной диагностики в кардиологии активно развиваются. Накоплен определенный опыт их применения в кардиологической практике. Однако не все методы являются высокочувствительными, особенно при применении их по отдельности. Вероятно, при клинических исследованиях ЛС необходимо комплексное применение методов функциональной диагностики, что позволит повысить достоверность полученных данных, а, следовательно, более точно оценить эффективность и безопасность ЛС. Однако предстоит определить оптимальный набор методов и разработать соответствующие критерии их интерпретации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачев СВ. Новые методы электрокардиографии. М.: Техносфера; 2007.
2. Иванов ГГ, Сула АС. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика. М.: Техносфера; 2009.
3. Иванов ГГ, Агафшина ЕВ, Печерских АА, Халаби Г, Аманбоев АЖ. Критерии диагностики переходящей ишемии миокарда по данным ДК при проведении тредмил-теста у больных ИБС. Функциональная диагностика 2012; 1: 30–34.
4. Рябыкина ГВ, Сахно ТА, Соболев АВ. Развитие методов исследования электрического поля сердца в Отделе новых методов диагностики. Кардиологический вестник 2010; 5(1): 56–61.
5. Simson MB. Use of signal in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulation 1981; 64: 235–42.
6. Simson MB, Untereker WJ, Spielman SR et al. Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. Am J Cardiology 1983; 51: 105–12.
7. Simson MB, Kindwall E, Buxton AE et al. Signal-averaging of the ECG in the management of patients with ventricular tachycardia: Prediction of antiarrhythmic drug efficacy. In: Brugada P, Wellen HHJ. Cardiac Arrhythmias: where to go from here? Mount Kisco, NY: Futura; 1987. P. 299–310.
8. Breithardt G, Borggrefe M, Karbenn U. Clinical significance and limitations of ventricular latepotentials. In: Rosen MR, Palti I, eds. Lethal arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. Boston; 1989. P. 254–6.
9. Patterson E, Gibson JK, Lucchesi BR. Electrophysiologic actions of lidocaine in a canine model of chronic ischemic damage: arrhythmogenic actions of lidocaine. JCardiovasc Pharmacol 1982; 4: 925–34.
10. Heisel A, Jung J, Ozbek C. Effects of reperfusion after thrombolysis for myocardial infarction on the signal-average electrocardiogram. Int J Cardiol 1996; 55(1): 57–60.
11. Chauvin M, Brechenmacher C. P-wave signal-averaged-ECG (P-SAECG) for detecting patients at risk of atrial Fibrillation: the influence of amiodarone therapy. Ist Cardiostim Pan Slavian International Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology; 1993 (Abstr). P. 65.
12. Turan F, Degertekin M, Abik E. Shortening of prolongation QT-dispersion after coronary stent implantation. Am Heart J 1998; 9: 339–43.
13. Karagounis L, Anderson J, Moreno F. Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: primacy of patency status of the infarct-related artery. TEAM-3 investigators. Thrombolysis with eminease in acute myocardial infarction. Am Heart J 1998; 135: 1035–7.
14. Enar R, Pehlivanoglu S, Uzunhasan A. The relation between early ventricular tachycardia and QT dispersion in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. Heart dis 2001; 10: 58–62.
15. Yunus A, Gillis A, Traboulsi M et al. Effect of coronary angioplasty on pre-cordial QT-dispersion. Am J Cardiol 1997; 79: 1339–42.
16. Day CP, McComb JM, Matthews J, Campbell RW. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. Eur Heart J 1991; 12: 423–7.
17. Kountouris E, Pappa E, Pappas K et al. Metabolic management of coronary heart disease: adjunctive treatment with trimetazidine decreases QT dispersion in patients with a first acute myocardial infarction. Cardiovasc Drug Ther 2001; 14: 315–21.
18. Cui G, Sen L, Uppal P. Effect of amiodaron, sematidine, and sotalol on QT-dispersion. Am J Card 1994; 74: 896–900.
19. Ornek E, Duran M, Ornek D, Demirelik BM, Murat S, Kurtul A, Çiçekçioglu H, Çetin M, Kahveci K, Doger C, Çetin Z. The effect of thrombolytic therapy on QT dispersion in acute myocardial infarction and its role in the prediction of reperfusion arrhythmias. Niger J Clin Pract. 2014 Mar-Apr; 17(2): 183–7.
20. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators. Lancet 1999; 351: 478–84.
21. Arthel P, Bauer A, Schneider R, Schmidt G. (2005). Impact of age on prognostic significance of heart rate turbulence (abstract). Circulation 2005; 112: U456.
22. Stein PK, Sanghavi D, Sotoodehnia N et al. Association of Holter-based measures including T-wave alternans with risk of sudden cardiac death in the community-dwelling elderly: the Cardiovascular Health Study. J Electrocardiol 2010; 43: 251–9.
23. Литвякова ИВ, Мухарьямов ФЮ. Современные технологии диагностического мониторинга функционального состояния организма в качестве оценки эффективности и безопасности комплексной физической реабилитации больных артериальной гипертензией. Вестник восстановительной медицины 2011; 1: 13–17.
24. Осипова ИВ, Соболева АБ, Воробьев РИ. Электрическая нестабильность миокарда и эндотелиальная дисфункция у больных с

REFERENCES

1. Grachev SV. New methods of electrocardiography. Moscow: Tehnosfera; 2007 (in Russian).
2. Ivanov GG, Sula AS. ECG dispersion mapping: theoretical foundations and clinical practice. Moscow: Tehnosfera; 2009 (in Russian).
3. Ivanov GG, Agafoshina EV, Pecherskih AA, Halabi G, Amanboev AJ. Criteria for the diagnosis of transient myocardial ischemia according to DC during the treadmill test in patients with coronary artery disease. Funktsionalnaya diagnostika 2012; 1: 30–34 (in Russian).
4. Ryabikina GV, Sahno TA, Sobolev AV. Development of methods for studying the heart electric field in the Department of new diagnostic methods. Kardiologicheskii vestnik 2010; 5(1): 56–61 (in Russian).
5. Simson MB. Use of signal in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulation 1981; 64: 235–42.
6. Simson MB, Untereker WJ, Spielman SR et al. Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. Am J Cardiology 1983; 51: 105–12.
7. Simson MB, Kindwall E, Buxton AE et al. Signal-averaging of the ECG in the management of patients with ventricular tachycardia: Prediction of antiarrhythmic drug efficacy. In: Brugada P, Wellen HHJ. Cardiac Arrhythmias: where to go from here? Mount Kisco, NY: Futura; 1987. P. 299–310.
8. Breithardt G, Borggrefe M, Karbenn U. Clinical significance and limitations of ventricular latepotentials. In: Rosen MR, Palti I, eds. Lethal arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. Boston; 1989. P. 254–6.
9. Patterson E, Gibson JK, Lucchesi BR. Electrophysiologic actions of lidocaine in a canine model of chronic ischemic damage: arrhythmogenic actions of lidocaine. JCardiovasc Pharmacol 1982; 4: 925–34.
10. Heisel A, Jung J, Ozbek C. Effects of reperfusion after thrombolysis for myocardial infarction on the signal-average electrocardiogram. Int J Cardiol 1996; 55(1): 57–60.
11. Chauvin M, Brechenmacher C. P-wave signal-averaged-ECG (P-SAECG) for detecting patients at risk of atrial Fibrillation: the influence of amiodarone therapy. Ist Cardiostim Pan Slavian International Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology; 1993 (Abstr). P. 65.
12. Turan F, Degertekin M, Abik E. Shortening of prolongation QT-dispersion after coronary stent implantation. Am Heart J 1998; 9: 339–43.
13. Karagounis L, Anderson J, Moreno F. Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: primacy of patency status of the infarct-related artery. TEAM-3 investigators. Thrombolysis with eminease in acute myocardial infarction. Am Heart J 1998; 135: 1035–7.
14. Enar R, Pehlivanoglu S, Uzunhasan A. The relation between early ventricular tachycardia and QT dispersion in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. Heart dis 2001; 10: 58–62.
15. Yunus A, Gillis A, Traboulsi M et al. Effect of coronary angioplasty on pre-cordial QT-dispersion. Am J Cardiol 1997; 79: 1339–42.
16. Day CP, McComb JM, Matthews J, Campbell RW. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. Eur Heart J 1991; 12: 423–7.
17. Kountouris E, Pappa E, Pappas K et al. Metabolic management of coronary heart disease: adjunctive treatment with trimetazidine decreases QT dispersion in patients with a first acute myocardial infarction. Cardiovasc Drug Ther 2001; 14: 315–21.
18. Cui G, Sen L, Uppal P. Effect of amiodaron, sematidine, and sotalol on QT-dispersion. Am J Card 1994; 74: 896–900.
19. Ornek E, Duran M, Ornek D, Demirelik BM, Murat S, Kurtul A, Çiçekçioglu H, Çetin M, Kahveci K, Doger C, Çetin Z. The effect of thrombolytic therapy on QT dispersion in acute myocardial infarction and its role in the prediction of reperfusion arrhythmias. Niger J Clin Pract. 2014 Mar-Apr; 17(2): 183–7.
20. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators. Lancet 1999; 351: 478–84.
21. Arthel P, Bauer A, Schneider R, Schmidt G. (2005). Impact of age on prognostic significance of heart rate turbulence (abstract). Circulation 2005; 112: U456.
22. Stein PK, Sanghavi D, Sotoodehnia N et al. Association of Holter-based measures including T-wave alternans with risk of sudden cardiac death in the community-dwelling elderly: the Cardiovascular Health Study. J Electrocardiol 2010; 43: 251–9.
23. Litvyakova IV, Muharyamov FYu. Modern technology diagnostic monitoring of the functional state of the organism as the efficacy and safety of complex physical rehabilitation of patients with hypertension. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny 2011; 1: 13–17 (in Russian).
24. Osipova IV, Soboleva AB, Vorobiev RI. Electrical instability of the myocardium and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure.

- ХСН. В кн.: Материалы XI Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология-2009». С. 197–8.
25. Рябыкина ГВ, Вишнякова НА, Блинова ЕВ, Кожемякина ЕШ, Соболев АВ, Бритов АН. Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 3: 98–105.
26. Салех МС. Исследование диагностических возможностей метода дисперсионного картирования в оценке нарушения коронарного кровотока и электрофизиологических свойств миокарда у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2010.
27. Zareba W, Moss AJ et al. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1994; 27: 1541–46.
28. Букия ИР, Царегородцев ДА, Сулимов ВА. Турбулентность ритма сердца и микровольтная альтернация зубца Т у больных с гипертрофией миокарда. Вестник аритмологии 2013; 73: 34–42.
29. Sulimov V., Okisheva E., Tsaregorodtsev D. Non-invasive risk stratification for sudden cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. Europace 2012; 14(12): 1786–92.
30. Zipes D, Camm J, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Circulation 2006; 114: 385–48.
31. Бокерия ОЛ, Базаев ВА, Санакоев МК. Микровольтная альтернация Т-волны: механизмы и применение как предиктора внезапной сердечной смерти. Анналы аритмологии 2010; 1: 11–20.
- In: Materials of XI All-Russian scientific educational forum «Cardiology 2009». P. 197–8 (in Russian).
25. Ryabykina GV, Vishnyakova NA, Blinova EV, Kozhemyakina ESh, Sobolev AV, Britov AN. Possibilities of ECG dispersion mapping to assess the prevalence of cardiovascular disease. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2010; 3: 98–105 (in Russian).
26. Saleh MS. Investigation of diagnostic possibilities of the method of dispersion mapping in the evaluation of disorders of coronary blood flow and electrophysiological properties of the myocardium in patients with coronary heart disease. Cand.Med.Sci [thesis]. Moscow; 2010 (in Russian).
27. Zareba W, Moss AJ et al. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1994; 27: 1541–46.
28. Bukia IR, Tsaregorodtsev DA, Sulimov VA. Turbulence heart rhythm and microvolt T-wave alternans in patients with myocardial hypertrophy. Vestnik aritmologii 2013; 73: 34–42.
29. Sulimov V., Okisheva E., Tsaregorodtsev D. Non-invasive risk stratification for sudden cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. Europace 2012; 14(12): 1786–92.
30. Zipes D, Camm J, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Circulation 2006; 114: 385–48.
31. Bokeriya OL, Bazaev VA, Sanakoev MK. Microvolt T-wave alternans: mechanisms and use as a predictor of sudden cardiac death. Annaly aritmologii 2010; 1: 11–20 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

Прокофьев Алексей Борисович. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

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

Маринин Валерий Федорович. Ведущий научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Кукес Илья Владимирович. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Прокофьев Алексей Борисович; elmed@yandex.ru

Статья поступила 08.07.2014 г.

AUTHORS:

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

Prokofiev AB. Deputy head of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Rudnev SG. Senior researcher of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Medical Sciences.

Marinin VF. Leading researcher of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Kukes IV. Senior researcher of Department of personalized medicine and clinical pharmacogenetics. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 04.08.2014 г.

Уровень мелатонина и депрессивные расстройства

А.Н. Васильев, И.В. Кокин, М.О. Комарова

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

Резюме: По данным Всемирной организации здравоохранения, к началу XXI в. удельный вес депрессивных и тревожных расстройств составил около 40% в общей структуре психической патологии. Ежегодно в мире клинически диагностируемой депрессией болеют около 200 млн человек. По мнению большинства авторов, сохраняется устойчивая тенденция к последовательному увеличению распространенности депрессивных расстройств. Хотя депрессивное расстройство и не может быть отнесено к патологиям, несовместимым с жизнью, а ее течение чаще носит ремиттирующий характер, показатели нетрудоспособности, смертности и негативного влияния на качество жизни при этой болезни не уступают соответствующим данным по тяжелым, прогрессирующим соматическим заболеваниям. Депрессивное расстройство встречается в различные возрастные периоды, но чаще развивается в среднем возрасте, у 20–30-летних, что позволяет говорить о большой социальной значимости поиска новых методов лечения данной патологии. В настоящее время отмечается тенденция к поиску новых подходов к фармакотерапии депрессивных состояний, представляющих собой одну из наиболее трудноразрешимых проблем психиатрии. Одним из последних направлений научного поиска является изучение взаимосвязи между изменением плазменных концентраций мелатонина и возникновением и течением депрессивных расстройств, а также методов фармакологической коррекции и воздействия на ритм секреции мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин; депрессивное расстройство; циркадные ритмы; агомелатин.

Библиографическое описание: Васильев АН, Кокин ИВ, Комарова МО. Уровень мелатонина и депрессивные расстройства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 24–29.

MELATONIN LEVELS AND DEPRESSIVE DISORDERS

A.N. Vasiliev, I.V. Kokin, M.O. Komarova

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

Резюме: According to the World Health Organization the proportion of depressive and anxiety disorders at the beginning of the XXI century was about 40% in the overall structure of psychopathology. Around 200 million patients all over the world suffer from clinically diagnosable depression annually. According to most authors the tendency to steady consistent increase in depressive disorders prevalence still remains. Although depressive disorders are not fatal pathologies and are often remittent, the disability rates, mortality, and the negative impact on life quality when suffering these diseases are equal to the relevant data on serious degenerative somatic disorders. Depressive disorders occur at different ages, but mostly at the age of 20–30, prompting suggestions that finding new treatments for the mentioned diseases is a task of great social importance. At the moment there is a tendency to search for new approaches to the pharmacotherapy of depressive disorder, which is one of the most tough problems in psychiatry. One of the current areas of scientific research is the study of the interrelation between changes in melatonin plasma concentrations and the occurrence and course of depressive disorders, as well as the methods of pharmacological correction and the impact on the rhythm of melatonin secretion.

Ключевые слова: melatonin; depressive disorder; circadian rhythms; agomelatine.

Bibliographic description: Vasiliev AN, Kokin IV, Komarova MO. Melatonin levels and depressive disorders. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 24–29.

Депрессивные расстройства на сегодняшний день занимают в мировой популяции 4-ю позицию среди всех причин заболеваемости, инвалидизации и смертности и, согласно многочисленным данным, к 2020 г. выйдут на 2-е место, уступив лишь патологии сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца). По некоторым данным, в каждый момент времени до 10% всего населения страдают депрессией, и до 45% людей хоть раз в жизни перенесли депрессивный эпизод. Несмотря на успехи современной психофармакотерапии, терапия антидепрессантами не всегда достаточно эффективна. Так, около 1/3 всех пациентов не реагируют на лечение первым назначенным антидепрессантом, вне зависимости от выбранного класса препарата, у другой 1/3 больных отмечается лишь частичное улучшение при лечении

антидепрессантами из разных классов препаратов. Как результат — только 20–30% больных с депрессивными расстройствами выходят в полную ремиссию при назначении антидепрессантов 1-й линии выбора.

В последнее время внимание исследователей все чаще сосредотачивается на изучении других механизмов развития депрессивных расстройств и спектра фармакологических агентов, не влияющих напрямую на моноаминергические процессы в головном мозге.

ГИПОТЕЗЫ РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В настоящее время сохраняет свою актуальность основная гипотеза — «моноаминовая» — на основании которой предпринимаются попытки объяснить патогенез депрессивных нарушений.

Согласно моноаминовой гипотезе, нейрхимической основой депрессивных состояний является дефицит (истощение) норадреналина и серотонина. Были описаны два типа депрессивных расстройств: один, связанный с истощением норадреналина и более чувствительный к лечению дезипрамином или имипрамином, и другой — связанный с дефицитом серотонина и более успешно купирующийся ами-триптилином [1].

Предполагается, что антидепрессанты оказывают свое терапевтическое воздействие путем потенцирования (облегчения) синаптической передачи в норадренергических и серотонинергических синапсах. Существуют две основные группы антидепрессантов: препараты одной группы являются ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), обеспечивающей метаболизм этих моноаминов в синаптической щели, а другие подавляют их обратный захват пресинаптическими структурами [2].

В качестве подтверждения гипотезы выступали данные о модуляции уровня норадреналина в нейрональных синапсах в ходе лечения антидепрессантов некоторых классов, в частности ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами. Однако в ходе последующих исследований было показано, что, хотя препараты указанных групп и повышают уровень норадреналина и серотонина в начале приема, эти показатели возвращаются к прежнему уровню в течение последующих нескольких дней. Также было высказано предположение, что антидепрессанты могут изменять чувствительность постсинаптических нейрональных рецепторов, снижая чувствительность бета-адренергических рецепторов и одновременно облегчая серотонинергическую передачу в головном мозге.

Около 15 лет назад появился новый класс антидепрессантов — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Основными представителями этой группы препаратов являются флуоксетин и сертралин. Фармакологическое действие препаратов этой группы заключается в выборочном угнетении обратного захвата серотонина с сопутствующим повышением его уровня в синаптической щели.

Однако клинический опыт терапии антидепрессантами свидетельствует, что дефицит нейромедиаторов может коррелировать с различными типами депрессивных расстройств. Так, некоторые варианты депрессивных расстройств возникают вследствие дефицита серотонина, в то время как причиной развития других является дефицит норадреналина. Ряд исследователей полагает, что недостаток различных нейромедиаторов связан с разными этапами депрессивного процесса.

В настоящее время одной из потенциально многообещающих концепций развития депрессивных расстройств является хронобиологическая. Следует отметить, что положения этой теории не противоречат принятой ранее и неоднократно подтвержденной моноаминовой гипотезе, а дополняют ее, поскольку

их объединяет происхождение всех нейромедиаторов из триптофана. В основе хронобиологической теории лежит гипотеза о взаимосвязи депрессивных состояний и десинхронизации биологических ритмов, например, при биполярных аффективных расстройствах, критическим проявлением которых является депрессивное расстройство.

Четкую периодичность, отличающую аффективные расстройства от других психопатологических состояний, принято связывать с биологическими ритмами. Особое внимание в свете хронобиологических нарушений привлекают аффективные расстройства, обнаруживающие аффинитет к смене времен года (сезонные депрессии). Подчиненность сезонному ритму сказывается не только на сроках манифестации, но отражает известную стабильность психических расстройств, тенденцию к благоприятному прогнозу развития патологического процесса [7]. Клиническая картина депрессивных расстройств затрагивает все аспекты деятельности организма человека, в том числе циркадных ритмов.

ПРИРОДА ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

Циркадные биоритмы имеют длительность периода от 20 до 28 ч и синхронизированы с вращением Земли вокруг своей оси, сменой дня и ночи. Прежде всего, это ритмы «сон — бодрствование», а также суточные колебания различных физиологических параметров. Такие ритмы наиболее устойчивы и сохраняются в течение жизни организма. Циркадная система обеспечивает функционирование механизма предварительной адаптации к предсказуемым изменениям окружающей среды.

Координация различных биологических ритмов в организме человека обеспечивается эпифизом. В случае изменения факторов окружающей среды, работа этой эндокринной железы позволяет провести «подгонку» биоритмов организма к новым условиям. Дефекты в работе эпифиза приводят к десинхронизации биоритмов организма.

В пользу хронобиологической природы депрессий свидетельствуют 3 основных факта [3–5]:

- 1) выраженная цикличность в клинической картине большинства депрессивных расстройств и наличие инсомнии;
- 2) возможность эффективного воздействия на течение депрессии хронобиологическими методами (депривация сна, светотерапия);
- 3) существование у многих классов антидепрессантов активности в отношении циркадных ритмов.

Одним из главных звеньев, отвечающих за хронобиологическую регуляцию наряду с супрахиазматическими ядрами гипоталамуса, как уже отмечалось выше, является эпифиз и его основной гормон мелатонин [6].

Синтез и секреция мелатонина зависят от освещенности — избыток света понижает его образование, а снижение освещенности увеличивает синтез

и секрецию гормона. Наступление темноты является сигналом, запускающим синтез и секрецию мелатонина из эпифиза. Мелатонин всегда продуцируется ночью, независимо от того, бодрствует ли человек или спит. Днем уровни мелатонина в крови очень низкие, а ночью наблюдается его повышенное содержание с максимумом в крови около 2 часов ночи. Обычно концентрация мелатонина начинает возрастать за два часа до привычного для данного человека времени отхода ко сну. Быстрый рост уровня мелатонина наблюдается сразу после выключения света, достигая 100–300 пг/мл (против 1–3 пг/мл днем) [9].

Синтез мелатонина осуществляется в эпифизе, в пинеалоцитах, из триптофана, через промежуточный синтез серотонина [7]. Экстрапинеальный мелатонин синтезируется в сетчатке, в клетках АПУД-системы (диффузной нейроэндокринной системы) кишечника, костном мозге. Однако мелатонин, определяемый в крови, целиком эпифизарного происхождения [8].

Световой импульс от сетчатки через ответвление зрительного нерва попадает в супрахиазматические ядра. Затем эти сигналы через гипоталамус по проводящим путям вдоль ствола головного мозга нисходят вниз, в шейный отдел спинного мозга, откуда по симпатическим нервам проникают обратно в головной мозг и, наконец, достигают эпифиза [9]. Синтез мелатонина в пинеалоцитах эпифиза контролируется сигналами, поступающими от супрахиазматических ядер гипоталамуса, которые выступают в качестве пейсмейкера (водителя ритма). Управление эпифизом осуществляется непосредственно при помощи вегетативной нервной системы.

Действие мелатонина осуществляется через два вида мембранных рецепторов — MT1 и MT2. Кроме того, ранее были выделены также рецепторы MT3, но позже было установлено, что на самом деле они являются ферментом хинонредуктазой, что объясняет наличие у мелатонина антиоксидантных свойств.

МЕЛАТОНИН И ДЕПРЕССИЯ

В последние десятилетия проведен ряд исследований, в ходе которых были выявлены различные виды нарушения секреции эпифизарного мелатонина при депрессии.

Было установлено, что у пациентов с депрессией отмечается понижение содержания мелатонина в плазме крови в ночные часы с соответствующим снижением экскреции его метаболитов. Некоторые исследователи [10] полагают, что низкий уровень мелатонина у пациентов с депрессией, являясь признаком уменьшения уровня норадреналина и серотонина в головном мозге, может быть использован как маркер баланса этих нейромедиаторов на уровне головного мозга.

В результате интенсивного изучения секреции мелатонина при аффективных расстройствах была создана концепция «синдрома низкого мелатонина» [11]. Согласно этой концепции, низкая секреция ме-

латонина может быть биологическим маркером предрасположенности к депрессии. Однако более поздние исследования показали, что нарушения продукции мелатонина при депрессии сложнее и представляют собой не только дефицит мелатонина. По результатам значительного числа работ констатировано повышение уровня мелатонина.

Например, R. Rubin и соавт. [16] обнаружили, что как у мужчин, так и у женщин с диагнозом «большое депрессивное расстройство» ночная секреция мелатонина была значительно выше по сравнению со здоровыми. При этом прямой связи между уровнем мелатонина и выраженностью депрессии авторы не выявили. В другом исследовании, выполненном A. Wirz-Justice и соавт. [12], было установлено, что у пациентов с депрессией повышено как дневное, так и ночное содержание мелатонина.

В рассматриваемом аспекте большой интерес представляет работа A. Szymanska и соавт. [13], которые определяли степень связи между выраженностью депрессивной симптоматики и уровнем мелатонина в крови. Они обследовали две группы пациентов — с умеренной депрессией (20–29 баллов по шкале депрессии Гамильтона) и с тяжелой депрессией (30–40 баллов). Оказалось, что в группе с тяжелой депрессией содержание дневного мелатонина было значительно выше, чем в группе с умеренно выраженной симптоматикой. Что касается ночной секреции мелатонина, то она была повышена в обеих группах по сравнению со здоровыми. Лечение кломипрамином в течение 8 недель привело к существенному снижению среднего уровня мелатонина у пациентов обеих групп, хотя даже при полной ремиссии этот уровень оставался выше по сравнению с таковым у здоровых.

Полученные результаты весьма противоречивы, однако, по мнению ряда авторов [4], могут быть объяснены существованием биохимически разных подгрупп депрессии.

Поскольку изменение уровня мелатонина происходит параллельно с изменениями уровня серотонина, то это может свидетельствовать в пользу существования 2-х биохимических типов депрессии: первый характеризуется низким уровнем только дофамина, второй тип отличает понижение уровня дофамина и серотонина. Последний является более тяжелым и у пациентов с данным типом депрессивного расстройства имеют значительно больший суицидальный риск, чем пациенты первого типа. По мнению автора, идентификация этих типов депрессии очень важна для дифференцированной фармакотерапии.

Есть основания предполагать, что в общей популяции пациентов с депрессивными расстройствами существует подгруппа пациентов с генерализованными нарушениями функционирования системы эндокринной регуляции, центральным звеном которых, по-видимому, является дисфункция ГГНС (гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы). Нарушения функции эпифиза в этом случае вторичны [4, 14, 15].

Другим объяснением противоречивости данных о секреции мелатонина у пациентов с депрессией является тот факт, что при этом расстройстве изменения секреции мелатонина в большей степени затрагивают суточный ритм, нежели амплитуду секреции.

У пациентов с депрессией, принимавших участие в исследовании Besk [17], отмечалось отсутствие реакции на дексаметазоновый тест. Суть этого теста заключается в следующем: больному дается дексаметазон (доза зависит от варианта методики), и на следующий день определяется уровень кортизола в плазме крови и моче. В норме дексаметазон подавляет секрецию кортизола на протяжении суток, и уровень последнего оказывается ниже известного порога. Превышение этого порога рассматривается как признак эндогенной депрессии. Недостаточность супрессорного (подавляющего) действия дексаметазона на секрецию тропных гормонов передней доли гипофиза соответствует степени выраженности депрессии. По результатам исследования у пациентов наблюдалась тенденция к значительно более раннему пику секреции мелатонина по сравнению с пациентами с нормальной реакцией на указанный тест и со здоровыми.

Судя по всему, сдвиг фазы секреции мелатонина является характерной особенностью пациентов с депрессией. Но направленность этого сдвига может быть разной.

Так, R. Rubin и соавт. [16] в своем исследовании отмечали тенденцию к задержке пика секреции мелатонина у пациентов с депрессией (максимальная концентрация мелатонина приходилась на время от 3 до 5 ч ночи, тогда как у здоровых испытуемых пик концентрации мелатонина приходится примерно на 2 ч ночи). В этой работе было также показано, что у пациентов с депрессивным расстройством ритм секреции мелатонина сдвинут на более раннее время, чем у здоровых испытуемых в этих же условиях. Интересно, что у пациентов с биполярным аффективным расстройством в маниакальной фазе также наблюдается опережение фазы ритма секреции мелатонина [17].

Следует заметить, что изучение нарушений функции эпифиза и хронобиологии депрессивных расстройств длительное время осуществлялось параллельно. Помимо упоминавшихся выше различных нарушений циркадных ритмов и сезонной цикличности аффективных расстройств при депрессии были установлены существенные нарушения суточных ритмов температуры тела, частоты сердцебиений, секреции гормонов (особенно важным является нарушение секреции гормонов ГГНС [5]).

Обобщая результаты проведенных исследований, можно сказать, что одним из основных путей участия мелатонина в возникновении и течении депрессии является его роль во внутренней десинхронизации биоритмов организма.

Низкая продукция мелатонина и сдвиг фазы его секреции приводят к рассогласованию циркадных ритмов. Большую роль в этом играет обратная связь

эпифиза с супрахиазмальными ядрами — недостаточное воздействие мелатонина приводит к укорочению периода ритмоводителя и к десинхронизации.

МЕЛАТОНИН И АНТИДЕПРЕССАНТЫ. МЕЛАТОНИН КАК АНТИДЕПРЕССАНТ

Значительную роль мелатонина в развитии депрессии подтверждает также тот факт, что на фоне терапии антидепрессантами происходят изменения его секреции.

Например, было показано, что лечение дезипрамином в течение 3 нед и имипрамином в течение 2 нед повышает количество вырабатываемого мелатонина и амплитуду его секреции [17]. R. Sack и A. Lewy [18] выявили значительное повышение уровня 6-сульфатоксимелатонина (метаболита мелатонина) у пациентов с депрессией.

Однако стоит отметить, что использование мелатонина в качестве фармакологического средства связано с рядом серьезных проблем. Во-первых, эффект мелатонина, как никакого другого вещества, варьирует в зависимости от времени его приема. Во-вторых, мелатонин, являясь гормонально-активным веществом, при длительном употреблении может оказывать неблагоприятное воздействие на состояние эндокринных функций. Поэтому вызывает большие сомнения его использование в качестве пищевой добавки, широко практикуемое, в частности, в США. В связи с этим больший интерес представляет использование не самого мелатонина, а его агонистов. Некоторые из них оказывают более отчетливое антидепрессивное действие, чем мелатонин. Таким агонистом является агомелатин, обладающий способностью воздействовать на мелатонинергические рецепторы.

Агомелатин представляет собой препарат с отличным от ранее разработанных антидепрессантов фармакологическим профилем: механизм его действия предполагает воздействие на рецепторы мелатонина в качестве агониста (MT1 и MT2). Также для препарата характерен антагонизм к 5-HT_{2C} рецепторам [19].

Воздействие на 5-HT_{2C} рецепторы является очень важным звеном в антидепрессивном эффекте агомелатина. Известно, что 5-HT_{2C} рецепторы встречаются в лобной доле головного мозга, гиппокампе, базальных ганглиях и других структурах, связанных с аффективным, моторным и когнитивным дефицитом.

Многие антидепрессанты, такие как миансерин, мirtазапин и амитриптилин, действуют как антагонисты 5-HT_{2C} рецепторов, тогда как ингибиторы обратного захвата серотонина оказывают супрессивное действие в отношении этих рецепторов.

В отличие от 5-HT_{2A} и 5-HT_{2B} рецепторов, активация 5-HT_{2C} рецепторов оказывает тоническое ингибирующее влияние на дофаминергические и адренергические пути, активность которых подавлена при депрессии [21, 22]. Кроме того, считается, что 5-HT_{2C} рецепторы вовлечены в формирование тревожной

симптоматики при депрессивных расстройствах. Это позволяет агомелатину оказывать значительный анксиолитический эффект [20].

В настоящее время эффективность и безопасность агомелатина активно изучаются. Эффективность терапии агомелатином в дозе 25 мг в сутки при лечении депрессии была установлена и в других плацебо-контролируемых исследованиях [21].

При терапии агомелатином отмечалась значительная редукция симптоматики по сравнению с плацебо, также отмечено его значительное влияние на выраженность тревожности. Интересно, что агомелатин оказался высокоэффективным даже у пациентов с тяжелой депрессией, резистентной к другим антидепрессантам. Возможно, что эффективность агомелатина во многом объясняется его двойным воздействием на биологические механизмы депрессии. Действие агомелатина как агониста к рецепто-

рам мелатонина позволяет оказывать влияние на хронобиологические нарушения, тогда как антагонизм к 5-HT_{2C} рецепторам позволяет активировать нейромедиаторные системы.

Несмотря на то, что применение мелатонина как антидепрессанта было сопряжено с разного рода затруднениями, воздействие на его секрецию может стать важным механизмом фармакотерапии депрессии. Это подтверждается применением агомелатина — селективного агониста рецепторов мелатонина и антагониста 5-HT_{2C} рецепторов. Но, тем не менее, возможность использования препаратов, влияющих на секрецию мелатонина, оставляет много вопросов, часть из которых определяется зависимостью их эффектов от времени применения.

В заключение следует подчеркнуть, что рассмотренная в настоящем обзоре проблема требует дальнейшего интенсивного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Costa e Silva JA. In: Priest RG, Vianna Filho U, Amrein R and Skreta M, eds. Benzodiazepines Today and Tomorrow. England 1980; 131–42.
- Haefely W. In: Pichot P, Berner P, Wolf R and Thau K, eds. Psychiatry. The State of Art 1985; 2: 105–110.
- Арушанян ЭБ, Арушанян ЛГ, Эльбекян КС. Место эпифизарно-адренокортикальных отношений в поправочной регуляции поведения. Успехи физиологических наук 1993; 24(4): 12–29.
- Арушанян ЭБ. Эпифиз и депрессия. Журнал невропатологии и психиатрии 1991; 6: 108–112.
- Арушанян ЭБ, Чудновский ВС. Депрессия и нарушения суточного ритма. Журнал невропатологии и психиатрии 1988; 4: 126–131.
- Arendt J. Melatonin, circadian rhythms and sleep. New Engl J Med 2000; 343: 1114–16.
- Смулевич АБ. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА; 2003.
- Sack RL, Lewy AJ, Rittenbaum M, Hughes RJ. Chronobiology and melatonin. Psychoneuroendocrinology. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. The scientific basis of clinical practice. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83–107.
- Ковальзон ВМ. Мелатонин — без чудес. Природа 2004; 2: 12–19.
- Белкин АИ, Лакуста ВИ. Биологическая терапия психических заболеваний. Кишинев: Штиинца; 1983.
- Wetterberg L. Clinical importance of melatonin. Prog Brain Res 1979; 1(52): 539–547.
- Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. J Psychiat Res 1990; 24: 129–137.
- Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. Neuroendocrinol Lett 2001; 22: 192–198.
- Кочетков ЯА, Бельтикова КВ, Горобец ЛН. Анаболическо-катаболический баланс при депрессии: влияние коаксила. Журнал невропатологии и психиатрии 2006; 10: 47–52.
- Кочетков ЯА. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: новые стратегии изучения. В кн.: Современные проблемы психиатрической эндокринологии. М.; 2004. С. 161–175.
- Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS et al. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. Arch Gen Psychiat 1992; 49: 558–69.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W et al. Melatonin in mood disorders. World J Biol Psychiat 2006; 7(3): 138–52.
- Sack RL, Lewy AJ. Desmethylimipramine treatment increases melatonin production in humans. Biol Psychiat 1986; 21: 406–10.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The Novel Melatonin Agonist Agomelatine (S20098) Is an Antagonist at 5-Hydroxytryptamine_{2C} Receptors, Blockade of Which Enhances the Activity of Frontocortical Dopaminergic and Adrenergic Pathways. J Pharmacol Experim Therapeutics 2003; 3: 954–64.
- Jenck F, Bos M, Wichmann J et al. The role of 5-HT_{2C} receptors in affective disorders. Expert Opin Investig Drugs 1998; 7(10): 1587–99.

REFERENCES

- Costa e Silva JA. In: Priest RG, Vianna Filho U, Amrein R and Skreta M, eds. Benzodiazepines Today and Tomorrow. England 1980; 131–42.
- Haefely W. In: Pichot P, Berner P, Wolf R and Thau K, eds. Psychiatry. The State of Art 1985; 2: 105–110.
- Arushanyan EB, Arushanyan LG, Elbekyan KS. Place of epiphyseal-adrenocortical relationships in the correction of behavioral regulation. Uspehi fiziologicheskikh nauk 1993; 24(4): 12–29 (in Russian).
- Arushanyan EB. Epiphysis and depression. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii 1991; 6: 108–112 (in Russian).
- Arushanyan EB, Chudnovsky VS. Depression and violation of circadian rhythm. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii 1988; 4: 126–131 (in Russian).
- Arendt J. Melatonin, circadian rhythms and sleep. New Engl J Med 2000; 343: 1114–16.
- Smulevich AB. Depression with somatic and mental diseases. Moscow: MIA; 2003.
- Sack RL, Lewy AJ, Rittenbaum M, Hughes RJ. Chronobiology and melatonin. Psychoneuroendocrinology. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. The scientific basis of clinical practice. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83–107.
- Kovalzon VM. Melatonin - without miracles. Priroda 2004; 2: 12–19 (in Russian).
- Belkin AI, Lakusta VI. Biological therapy of mental illness. Kishinev: Shtiintsa; 1983 (in Russian).
- Wetterberg L. Clinical importance of melatonin. Prog Brain Res 1979; 1(52): 539–547.
- Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. J Psychiat Res 1990; 24: 129–137.
- Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. Neuroendocrinol Lett 2001; 22: 192–198.
- Kochetkov YaA, Beltikova KV, Gorobets LN. Anabolic-catabolic balance in depression: effects of Coaxil. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii 2006; 10: 47–52 (in Russian).
- Kochetkov YaA. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal system: new learning strategies. In: Modern problems psychiatric endocrinology. Moscow; 2004. P. 161–175 (in Russian).
- Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS et al. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. Arch Gen Psychiat 1992; 49: 558–69.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W et al. Melatonin in mood disorders. World J Biol Psychiat 2006; 7(3): 138–52.
- Sack RL, Lewy AJ. Desmethylimipramine treatment increases melatonin production in humans. Biol Psychiat 1986; 21: 406–10.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The Novel Melatonin Agonist Agomelatine (S20098) Is an Antagonist at 5-Hydroxytryptamine_{2C} Receptors, Blockade of Which Enhances the Activity of Frontocortical Dopaminergic and Adrenergic Pathways. J Pharmacol Experim Therapeutics 2003; 3: 954–64.

21. Martin JR, Bos M, Jenck F et al. 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *J PharmacolExp Ther* 1998; 286(2): 913–24.
22. Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (Suppl 1): 21–24.
23. Sack RL, Lewy AJ, Rittenbaum M, Hughes RJ. Chronobiology and melatonin. *Psychoneuroendocrinology*. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. *The scientific basis of clinical practice*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83–107.
20. Jenck F, Bos M, Wichmann J et al. The role of 5-HT_{2C} receptors in affective disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 1998; 7(10): 1587–99.
21. Martin JR, Bos M, Jenck F et al. 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *J PharmacolExp Ther* 1998; 286(2): 913–24.
22. Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (Suppl 1): 21–24.
23. Sack RL, Lewy AJ, Rittenbaum M, Hughes RJ. Chronobiology and melatonin. *Psychoneuroendocrinology*. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. *The scientific basis of clinical practice*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83–107.

ОБ АВТОРАХ:

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

Васильев Андрей Никифорович. Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р биол. наук.

Кокин Иван Витальевич. Зам. начальника управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Комарова Марина Олеговна. Эксперт 2-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

AUTHORS:

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

Vasiliev AN. Director of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Biological Sciences.

Kokin IV. Deputy head of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Komarova MO. 2nd category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Комарова Марина Олеговна; Komarova@expmed.ru

Статья поступила 09.07.2014 г.

Принята к печати 14.08.2014 г.

Визит сотрудников ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в регуляторное агентство по контролю обращения медицинских продуктов, 2014 (Лондон, Великобритания)

С 7 по 12 апреля 2014 года делегация ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в составе директора Центра международного сотрудничества и фармакопей профессора Е.И. Саканян, зам. директора ЦЭК МИБП А.Р. Волгина, начальника испытательного центра МИБП профессора А.А. Мовсисянца и сотрудника Центра международного сотрудничества и фармакопей О.Н. Губаревой приняла участие в двухсторонних переговорах в регуляторном агентстве по контролю обращения медицинских продуктов (MHRA, Великобритания), Национальном институте биологической стандартизации и контроля (NIBSC) и рабочем совещании представителей фармакопей мира.

Визит был приурочен к празднованию 150-летия Британской фармакопей. С британской стороны во встречах принимали участие директор NIBSC профессор Stephen Inglis, директор по стратегии и развитию системы научных исследований и технологий доктор Julian Braybrook, представители MHRA и Британской фармакопей M. Vallender, J. Bonneriea, R. Pask-Hughes, P. Holland.

На встрече в MHRA обсуждались вопросы экспертизы и регистрации лекарственных средств в Великобритании, система проведения доклинических и клинических испытаний новых лекарственных препаратов, контроля качества и выпуска серий, лицензирования. Важно отметить,

что практически все проблемы, связанные с лекарственными препаратами, в том числе и мониторинг пострегистрационного применения лекарственных средств, сосредоточены в одном органе — MHRA.

Конструктивно прошла встреча в Национальном институте биологической стандартизации и контроля. Директор института профессор S. Inglis ознакомил со структурой института, задачами, которые решает NIBSC в обеспечении производителей МИБП международными стандартными образцами (МСО). Обсуждался широкий круг вопросов, связанных со стандартизацией иммунобиологических препаратов, проблемами разработки, аттестации и переаттестации стандартных образцов, их применения при оценке качества МИБП, определения сроков годности, хранения и др. Сходство позиций NIBSC и многолетней практики Российской Федерации в отношении стандартных образцов дает основание для организации национальной системы стандартных образцов биологических препаратов на базе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Важным проблемам было посвящено рабочее совещание по разработке фармакопей, в котором принимала активное участие профессор Е.И. Саканян.

А.А. Мовсисянц

Особенности доклинических исследований на этапе разработки невирусных векторных конструкций, предназначенных для целей генной терапии

М.В. Супотницкий, Е.В. Горбунова, Л.В. Корсун, Е.В. Лебединская

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

Резюме: Требования, предъявляемые при доклиническом исследовании лекарственных средств генной терапии, в настоящее время разработаны только для векторов на основе рекомбинантных вирусов. В работе рассмотрены особенности не-вирусных генотерапевтических векторных конструкций, которые необходимо принимать во внимание при доклинических исследованиях. Невирусная векторная конструкция состоит из трансгена (плазмидной ДНК с клонированным терапевтическим геном, управляемым через регионы транскрипции и инициации мРНК, регуляции терминации транскрипции и др.), включенного в специальный комплекс с другими высокомолекулярными соединениями, определяющими ее стабильность и способность к направленному введению генов в пораженные органы или клетки. К настоящему времени сложились три направления их конструирования: комплексы, образованные нуклеиновыми кислотами и катионными полимерами (полиплексы); комплексы, образованные нуклеиновыми кислотами и липидами (липоплексы); комплексы на основе наночастиц двуокиси кремния. Для обеспечения качества и безопасности таких препаратов, и проверки их подлинности, могут использоваться следующие показатели: химическая структура кополимеров, формирующих векторную конструкцию; ДНК-связывающая способность векторной конструкции; весовое соотношение ДНК/носитель; стабильность векторной конструкции; внутриклеточная миграция векторной конструкции; эффективность трансфекции векторной конструкции; гидродинамический диаметр; морфология; деградация полимеров, входящих в состав полиплексов; резистентность векторной конструкции к ДНКазе I, сыворотке крови и гепарину; зета-потенциал, цитотоксичность векторной конструкции. Необходимо включение в Государственную фармакопею Российской Федерации соответствующих валидированных методов исследования.

Ключевые слова: полиплексы, липоплексы, малые интерферирующие РНК, трансген, вектор, генная терапия, система доставки генов, наночастицы двуокиси кремния, зета-потенциал.

Библиографическое описание: Супотницкий МВ, Горбунова ЕВ, Корсун ЛВ, Лебединская ЕВ. Особенности доклинических исследований на этапе разработки невирусных векторных конструкций, предназначенных для целей генной терапии. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 30–38.

ASPECTS OF PRE-CLINICAL STUDIES AT THE STAGE OF DEVELOPING NON-VIRAL VECTOR CONSTRUCTIONS DESIGNED FOR GENE THERAPY

M.V. Supotnitskiy, E.V. Gorbunova, L.V. Korsun, E.V. Lebedinskaya

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

Abstract: The requirements for preclinical studies of gene therapy medicines are currently developed only for vectors based on recombinant viruses. The present paper describes the characteristics of non-viral gene therapy vector constructs that need to be taken into account in preclinical studies. Non-viral vector construct consists of a transgene (plasmid DNA with a cloned therapeutic gene controlled by mRNA transcription initiation regions, regulation of transcription termination, etc.), included in a special complex with other macromolecular compounds, determining its stability and capacity for targeted gene introduction into the affected organs or cells. At the moment there are three construction directions: complexes formed by nucleic acids and cationic polymers (polyplexes); complexes formed by nucleic acids and lipids (lipoplexes); complexes based on silica nanoparticles. To ensure the quality and safety of these medicines at all stages of life cycle and confirm the identity the following parameters can be used: cytotoxicity of vector construction; chemical structure of copolymers forming the vector construct; DNA-binding ability of vector construct; DNA/carrier weight proportion; stability of the vector construction; intracellular migration of vector construction; transfection efficiency of vector construction; hydrodynamic diameter; morphology; degradation of polymers within polyplexes; resistance of vector construct to DNAase I, blood serum and heparin; zeta-potential. It is necessary to include the appropriate validated technologies in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Key words: gene carrier; gene delivery; block copolymer; polyplex micelle; polymeric micelle; gene delivery system; gene therapy; lipoplex micelle; siRNA; small interfering RNA; DOPE.

Bibliographic description: Supotnitskiy MV, Gorbunova EV, Korsun LV, Lebedinskaya EV. Aspects of pre-clinical studies at the stage of developing non-viral vector constructions designed for gene therapy. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 30–38.

К генной терапии относят способы лечения наследственных болезней путем введения в ткани или клетки пациента генетической информации (генов,

регуляторных элементов, малых интерферирующих РНК (siRNA) и др.) с целью замещения генных дефектов, либо выключения генов, экспрессия кото-

рых сопровождается патологическими эффектами. В конце 1990-х гг. способы генной терапии получили применение для лечения инфекционных болезней, что связано с изменением характера эпидемических процессов [1–3]. Накопленный к настоящему времени опыт внедрения в клиническую практику генной терапии показал, что проведение доклинических исследований, не учитывающее всех особенностей действия генотерапевтических препаратов, может привести к гибели пациентов при последующем изучении их безопасности и эффективности на этапе клинических исследований [4, 5]. Однако требования, предъявляемые к доклиническим исследованиям лекарственных средств (ЛС) генной терапии, в настоящее время разработаны только для тех ЛС, в которых используют в качестве векторов рекомбинантные вирусы [6, 7]. В монографиях Европейской фармакопеи и фармакопеи США невирусные векторы рассмотрены лишь как рекомбинантные плазмидные векторы, но не как комплексы плазмидной ДНК с другими высокомолекулярными соединениями, определяющими их стабильность и способность к направленному введению генов в пораженные органы или клетки.

Цель настоящей работы – рассмотреть особенности невирусных векторных конструкций, предназначенных для генной терапии соматических и инфекционных болезней человека, которые необходимо принимать во внимание при доклинических исследованиях еще на этапе их разработки.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ СОЗДАНИЯ НЕВИРУСНЫХ ВЕКТОРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Развитие данного направления конструирования векторов, предназначенных для генотерапии, связано с серьезными недостатками трансгенных конструкций на основе вирусных векторов, препятствующих их клиническому применению (антигенность, онкогенность и ограниченная емкость для включения трансгенов и др.) [8].

Разработчики невирусных векторных конструкций, прежде всего, учитывают то, что сахарофосфатный остов молекул плазмид располагается по их периферии полярными группами наружу, придавая им анионные свойства и гидрофильность. При физиологических значениях pH ДНК несет отрицательный заряд, отталкивающий ее от отрицательно заряженной наружной поверхности клеточной мембраны. В сыворотке крови плазида, включающая трансген, быстро деградирует под воздействием нуклеаз. Кроме того, плазмиды не способны специфически узнавать клетки-мишени [9]. Поэтому для специфической доставки генов в клетки необходимо включение плазмидной ДНК в специальные комплексы с другими высокомолекулярными соединениями, определяющими их стабильность и способность к направленному введению генов в пораженные органы или клетки.

К настоящему времени сложились три направления конструирования невирусных векторных конструкций:

- комплексы, образованные нуклеиновыми кислотами и катионными полимерами (полиплексы, polyplexes);
- комплексы, образованные нуклеиновыми кислотами и липидами (липоплексы, lipoplexes);
- комплексы, имеющие в составе наночастицы двуокиси кремния.

На рисунке 1 показаны общие механизмы формирования первых двух типов таких комплексов. Основные ограничения для доставки генов в геном человека с помощью невирусных векторных конструкций и способы их преодоления обобщены в таблице 1.

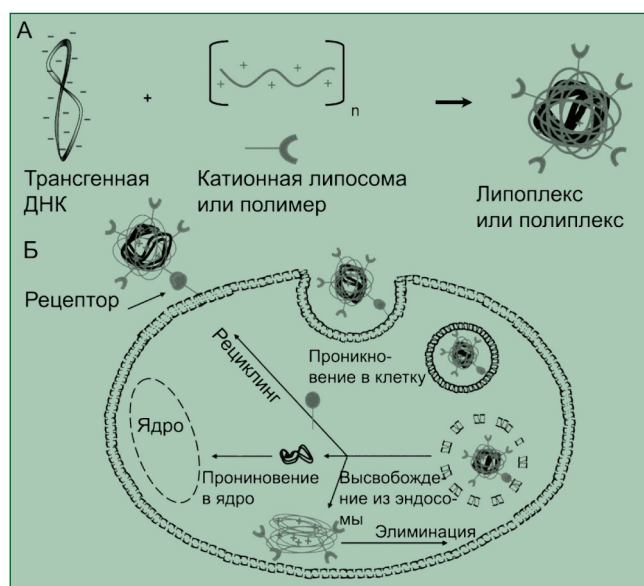


Рис. 1. Механизмы формирования невирусных векторных конструкций и их проникновения в клетку [10]

А. Формирование комплекса: имеющие отрицательный заряд нуклеиновые кислоты электростатически взаимодействуют с катионными липидами или поликатионами. В результате формируются положительно заряженные липоплексы или полиплексы.

Б. Положительно заряженные комплексы связываются со специфическими рецепторами (при наличии на их поверхности макромолекул, обладающих свойствами специфического лиганда) или непосредственно с поверхностью клетки.

Комплексы проникают в клетку по механизму эндоцитоза. После высвобождения из эндосомы и разборки комплекса, нуклеиновая кислота проникает через поры в ядро клетки

В 1990-е гг. разработаны типовые структуры невирусных векторных конструкций, предназначенные для направленной доставки трансгенов в целевые клетки (в печень, в мозг и надпочечники, в медуллярные двигательные нейроны, в костные ткани, в гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, в опухоли эндотелия и др.). Одновременно оптимизирована структура трансгена. Для того чтобы ген мог

ОСНОВНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ИСКУССТВЕННЫМИ ВЕКТОРНЫМИ СИСТЕМАМИ ГЕНОВ В ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА И СПОСОБЫ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ [9]

Ограничение	Способ преодоления
Доставка генов к клетке и клеточный таргетинг	
Деградация ДНК нуклеазами сыворотки крови	Конденсация ДНК или ее инкапсуляция катионными полимерами или липидами
Неспецифическое взаимодействие с компонентами крови	Экранирование поверхности ДНК оболочкой из гидрофобных полимеров
Неспецифическое связывание тканями векторов, включающих трансген	Введение специфических лигандов в поверхность невирусной векторной конструкции, использование особенностей васкуляризации отдельных тканей (например, раковых опухолей)
Доставка генов внутрь клетки и их продолжительная экспрессия	
Неэффективное поглощение ДНК клеткой	Введение в поверхность невирусной векторной конструкции специфических лигандов, усиливающих рецептор-опосредованный эндоцитоз
Выход трансгена из эндосомы	Включение мембрано-активных пептидов в оболочку невирусной векторной конструкции (например, аналогов меллитина). Формирование поликатионных «протоновых губок»
Транспорт трансгена из цитозоля в ядро	Проникновение трансгена в клетку в составе наночастиц ускоряет их прохождение через цитозоль. Ядерная локализация сигнальных пептидов
Подавление экспрессии гена	Использование миникольцевой ДНК, лишенной бактериальных последовательностей
Утрата трансгена	Минихромосомы с эписомальными элементами для длительного поддержания трансгена в цитоплазме клетки. Экспрессионная кассета для трансгена, интегрирующаяся с хромосомой человека
Ответы со стороны организма человека и токсичность конструкции	
Острая токсичность	Экранирование поверхности для избежания агрегации в крови. Удаление контаминирующих поликатионов, бактериальных ЛПС
Цитотоксичность и длительное токсическое действие	Использование в качестве носителей трансгенов биodeградируемых катионов
Клеточный иммунный ответ	Временная иммуносупрессия реципиента

автономно функционировать в данной ткани, в него включают специфичные для нее регионы транскрипции и инициации мРНК, регуляции терминации транскрипции.

Принципиально различаются и способы доставки плазмидной ДНК и невирусной векторной конструк-

ции в пораженные ткани органа-мишени. Плазмидную ДНК вводят непосредственно в пораженную ткань путем электропорации, бомбардировки частицами, магнетофекции, струйного введения под давлением и др. (рис. 2).

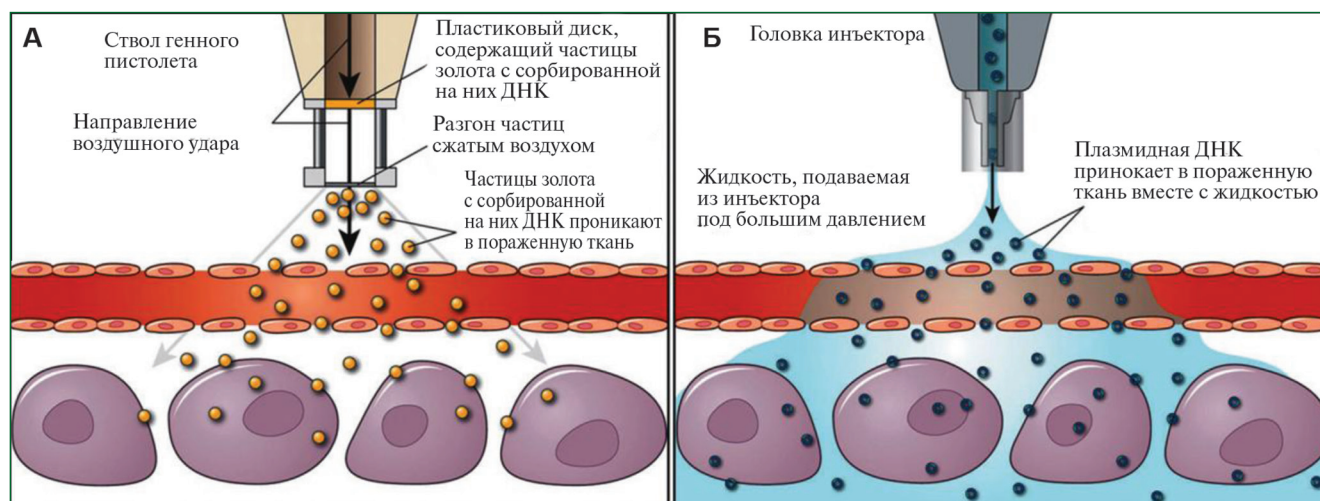


Рис. 2. Прямое введение рекомбинантного плазмидного вектора в миокард [11]

А. Путем бомбардировки частицами (particle bombardment). Б. Путем струйного введения под давлением (jet injection)

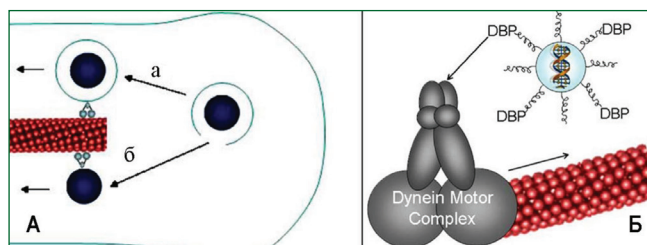


Рис. 3. Непрямое введение невирусной векторной конструкции в глубокие отделы мозга [12]

А. Векторная конструкция (размер ее частицы не превышает 30 нм), проникая в дистальный участок нерва, подвергается активному ретроградному транспорту по двум механизмам: а) в составе эндосом; б) через прямое взаимодействие с моторными белками-динеинами, формирующими микротрубочки.

Б. Искусственная векторная система, включающая динеин-связывающий пептид (DBP — dynein-binding peptide)

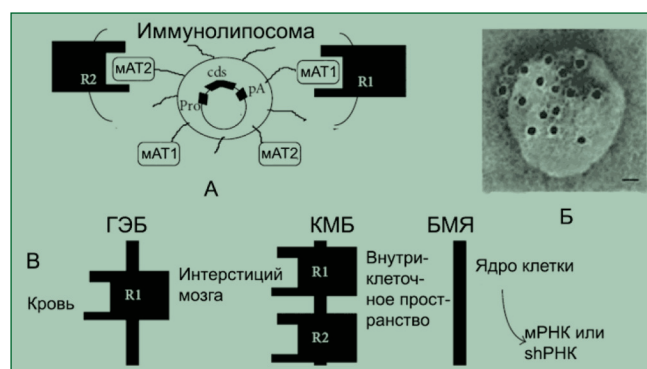


Рис. 4. Схема конструирования иммунолипосом, способных после внутривенного введения проникать в ядра нейронов ЦНС [13]

А. Суперскрученная плазмидная ДНК, включенная в иммунолипосому. Кодированная трансген последовательность (coding sequence, cgs) экспрессируется под контролем промотора (promoter, Pro) вируса SV40 и полиаденилирующей последовательности (polyadenylation sequence, pA). Приблизительно 1–2 % цепей PEG сшиты с МАТ, специфичными к таргетным рецепторам (R), запускающим транспорт иммунолипосомы через биологические барьеры в условиях *in vivo*.

R1 — рецептор трансферрина, опосредующий транзитоз через сосудистый эндотелий; R2 — рецептор инсулина, опосредующий эндоцитоз иммунолипосомы через мембраны клеток интракраниальной нейроэпителиальной опухоли (глиомы).

Б. Трансмиссионная электронная микроскопия иммунолипосомы. Мышьяные IgG, сшитые с концами цепей PEG2000 на поверхности иммунолипосомы и частицами золота диаметром 10 нм. Полоса соответствует 20 нм.

В. Трехбарьерная модель генной терапии мозга (ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; КМБ — клеточный мембранный барьер; БМЯ — барьер мембраны ядра; shРНК — малая интерферирующая РНК)

Для доставки невирусных векторных конструкций используют не прямые способы: ингаляционный, энтеральный, внутривенный, ретроградный и др. Сама невирусная векторная конструкция создается таким образом, что бы она была способна проходить через физиологические барьеры организма человека. На

рисунках 3 и 4 показаны два разных подхода преодоления барьера между кровеносной системой и центральной нервной системой.

Полиплексы. Полимеры, используемые для конструирования полиплексов, делятся на две группы: деградируемые и недеградируемые. Из недеградируемых полимеров разработчики невирусных векторных конструкций наиболее часто используют полиэтиленимин (polyethylenimine; PEI,) с молекулярной массой (ММ) 22 кДа. Он растворим в воде, и состоит из множества этиленаминовых блоков (ethylenamine units), несущих положительный заряд. Использование PEI позволяет конструировать полиплексы с высокой плотностью положительного заряда на поверхности. Однако у деградируемых полимеров есть важное преимущество перед недеградируемыми — они менее токсичны. К ним относятся поли-L-лизин [poly(L-lysine), PLL] и его аналоги. Их деградируемость обусловлена включением в структуру полимера групп, чувствительных к гидролизу (сложные эфиры, ацетали или гидразоны), разрушающиеся внутри клетки под воздействием низких значений pH, ферментов и продуктов метаболизма [10, 13].

В конце 1990-х гг. разработаны технологии, позволяющие получить наноразмерные формы полиплексов (около 15 нм, т.е. размера глобулярных белков и рецепторов клеток) [14]. Нанополлиплексы размером менее 25 нм эффективно трансфецируют неделящие клетки и доставляют гены в ядро клетки благодаря тому, что их размер меньше среднего диаметра пор мембраны ядра клетки. Нанополлиплексы стабильны в солевых растворах. Конденсированный пептид, содержащий в своей структуре тридцатимерный полилизин с цистеином на N-конце, к которому «пришит» 10-кДа ПЭГ, при температуре 4 °C стабилен в солевом растворе более трех лет; 9 месяцев он сохраняет свои основные свойства при комнатной температуре и один месяц — при температуре 37 °C [15].

После взаимодействия полиплексов с поверхностью клетки, их захватывают эндосомы. Но в отличие от вирусов, полиплексы обладают плохой способностью освобождаться из эндосом и в дальнейшем подвергаются деградации в лизосомальных компартментах (lysosomal compartments) клетки [16]. Поэтому в их состав вводят непротонированные амины (например, PEI). Они создают так называемый протон-поглощающий эффект (proton sponge effect), препятствующий закислению среды в эндосомах [17]. Протон-поглощающий эффект вызывает приток в эндосому ионов хлора и повышение осмотического давления внутри эндосомы. Эндосома разбухает, ее мембрана разрывается, векторная система проникает в цитоплазму клетки-мишени (рис. 5) [18].

Производные PEI с ММ 25 кДа и более обладают выраженной токсичностью для клеток в условиях *in vitro*. В то же время полимеры с меньшей ММ формируют более эффективные и менее токсичные невирусные векторные конструкции. Высокомоле-

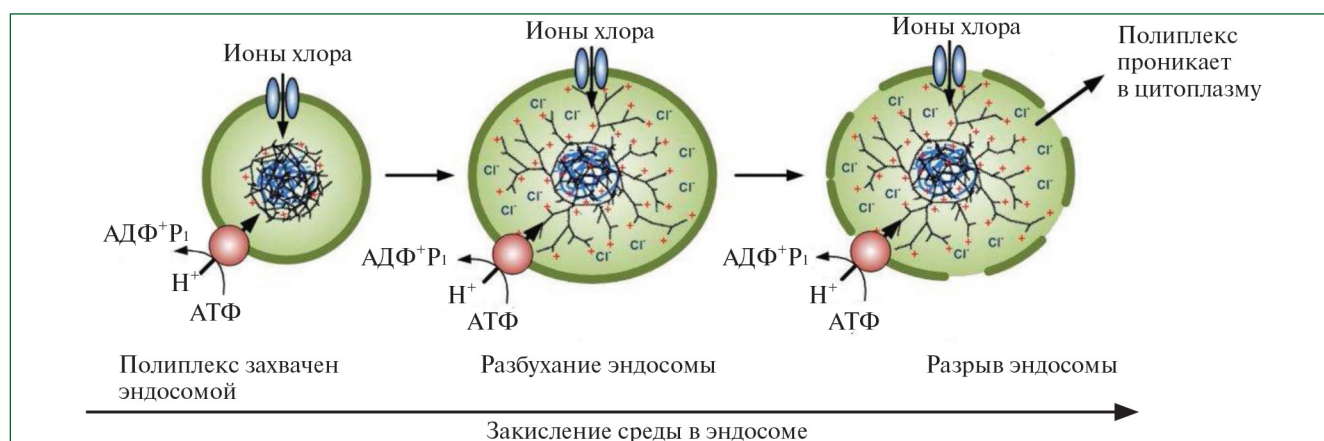


Рис. 5. Протон-поглощающий эффект при высвобождении полиплекса из эндосомы [26].

Разрыв эндосомы происходит в результате притока ионов хлора и повышения внутреннего осмотического давления

кулярные PEI, производные от низкомолекулярных PEI, менее токсичны, и искусственные векторные системы на их основе обладают большей трансфецирующей активностью. Полиплексы, полученные путем комплексации ДНК с линейными PEI, формируют векторные системы, активные при внутривенном введении. Ветвящиеся производные PEI имеют большую токсичность и меньшую трансфецирующую активность, чем линейные. На их основе путем формирования поперечных сшивок формируют стабильные наночастицы, пригодные для ингаляционной доставки генов в организм человека. Для улучшения таргетирующей способности невирусных векторных конструкций PEI конъюгируют с инертными полимерами, такими как полиэтиленгликоль (ПЭГ) с ММ 5 кДа и декстраном, уменьшающих заряд на их поверхности и, соответственно, неспецифическое взаимодействие полиплекса с тканями организма человека при условии введения в их поверхность специфического лиганда [19].

Липоплексы. Липоплексы имеют общую структуру: положительно заряженная гидрофильная «голова» и отрицательно заряженный гидрофобный «хвост» соединяются через линкер. Наиболее часто в таких соединениях в качестве гидрофильной «головы» используются вторичные и четвертичные амины, или четвертичные аммониевые соли; реже – гуанидиновые, имидазольные, фосфорные, пиримидиновые и мышьяковистые группы. Положительно заряженная «голова» необходима для связывания с отрицательно заряженными фосфатными группами нуклеиновых кислот. Для уменьшения агрегации липосом исследователи избегают увеличения их концентрации в коллоидном растворе более 5 мг/мл (по содержанию ДНК) и добавления к ним хелатирующих агентов и солей. Такие растворы должны обладать нулевой ионной силой и содержать декстран [19].

Гидрофобные «хвосты» липоплексов обычно бывают двух типов по своим гидрофобным группам: алифатические цепи и холестеринные (холестерин и другие типы стероидных колец). Между гидрофиль-

ными и гидрофобными группами через эфирные, сложноэфирные, карбаматные и аминные группы формируются биodeградируемые связи. Распространенными в невирусных векторных конструкциях данного типа коллипидами (colipids) являются холестерин и 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylethanolamine (DOPE). Вклад этих липидов-помощников («helper» lipids) в катионопосредованный эндоцитоз зависит от структуры катионных липидов. Некоторые липиды в формировании структур, трансфецирующих клетки-мишени, зависят от DOPE. В тоже время другие катионные липиды, имеющие двойные связи, способны самостоятельно формировать бислойные или мицеллярные структуры, обладающие трансфекционной активностью.

Катионные липосомы, содержащие холестерин, разрабатывались для применения в условиях *in vivo*. Присутствие в мембране липосомы холестерина стабилизирует ее структуру и снижает деструктивную активность компонентов сыворотки крови. Высокой трансфецирующей способностью обладают липосомы с выраженной мембранной текучестью. Использование DOPE в качестве коллипида увеличивает трансфецирующую способность липосом и облегчает освобождение липоплекса из эндосомы через дестабилизацию ее мембраны. Далее происходит декомплексация липосомы с высвобождением из нее ДНК трансгена. Вследствие избыточного поверхностного заряда период полужизни катионных липосом при их циркуляции в крови непродолжителен [19].

Липоплексы имеют тенденцию к накоплению в кровеносных сосудах легочной ткани, преимущественно трансфецируя эндотелий и эпителиальные клетки дыхательных путей. Для увеличения длительности циркуляции липоплексов в крови человека и увеличения количества поражаемых клеток-мишеней, находящихся вне легочной ткани, разработчики липоплексов понижают их поверхностный заряд путем добавления гидрофильных и нейтрально заряженных полимеров, таких как ПЭГ. Введение в состав липосомы галактолипидов повышает их троп-

ность к паренхиматозным тканям. Липосомы, содержащие DC-Chol (dimethylaminoethane-carbamoyl-cholesterol), обладают повышенной тропностью к клеткам гиппокампа головного мозга¹ [20]. Другой путь таргетирования липоплексов — введение в их состав специфических антител. Такие комплексы называются ПЭГилированными иммуносомами (PEGylated immunoliposomes, PILs). Они сохраняют коллоидную стабильность при внутривенном введении, и эффективно доставляют гены в ЦНС [21, 22]. Липоплексы менее стабильны, чем полиплексы [23].

Векторные конструкции на основе частиц двуокиси кремния. Развитие этого направления создания невирусных векторных конструкций прослеживается с 2005 г. [24]. Их основными преимуществами перед липо- и полиплексами разработчики считают низкую токсичность, контролируемость размеров и простоту приготовления [25]. Они идеально подходят для ингаляционного введения трансгенов.

Для получения векторов на основе частиц двуокиси кремния Cheang Tuck-yun и соавторы [25] ковалентно «сшили» с поверхностью наночастицы двуокиси кремния силановое соединение аминопропилтриэтоксисилан (aminopropyltriethoxysilane, APTES)². В результате на поверхности кремниевой частицы формировалась подложка, которая за счет аминокислотных концов молекулы APTES способна электростатически взаимодействовать с белками и двунитевой плазмидной ДНК. Благодаря высокой способности APTES растворяться в клеточных мембранах такая наночастица легко проходит в цитоплазму клетки. Сорбирование на ее поверхности специфического лиганда нацеливает вектор на определенные клетки или ткани. Массовое соотношение двуокиси кремния и плазмидной ДНК в таких конструкциях 30:1. Их средний размер — 174,5 нм (рис. 6).

КРИТЕРИИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ НЕВИРУСНЫХ ВЕКТОРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

При разработке критериев надо учитывать то обстоятельство, что до настоящего времени генотерапевтами не созданы невирусные векторные конструкции, пригодные для клинического применения во всех случаях (табл. 1). Основными недостатками таких векторов являются сложность создания высоких концентраций трансгена в клетках-мишенях и слабая изученность механизмов, обеспечивающих

¹ Гиппокамп — центральная часть лимбической системы — комплекса структур среднего, промежуточного и конечного мозга, участвующих в организации висцеральных, мотивационных и эмоциональных реакций организма.

² Силаны (кремневодороды, гидриды кремния) — соединения кремния с водородом общей формулы Si_nH_{2n+2} . Аминопропилтриэтоксисилан используется в стекловолоконной и лакокрасочной промышленности. Улучшают адгезию различных полимеров и покрытий (акрилаты, алкиды, полиэфир, полиуретаны) к неорганическим субстратам (стекло, алюминий, сталь и др.). Повышают водостойкость и антикоррозионную устойчивость лакокрасочных материалов.

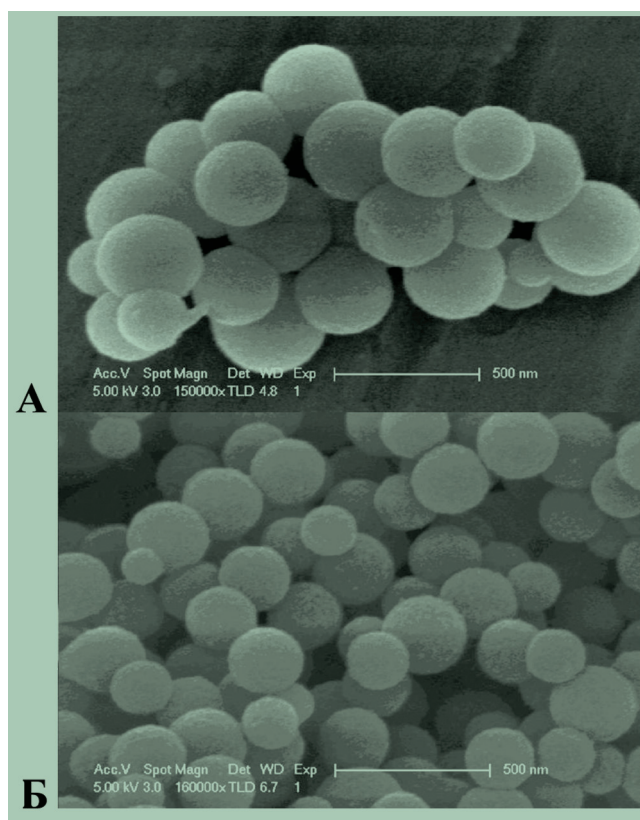


Рис. 6. Невирусные векторные конструкции на основе частиц двуокиси кремния [25]

А. Увеличение 150 000 раз. **Б.** Увеличение 160 000 раз (изображения получены с помощью сканирующего электронного микроскопа; полосы соответствует 500 нм)

эффективный транспорт векторной конструкции в цитоплазме клетке и проникновения трансгена в ее ядро [26].

Анализ научной литературы показал разный «возраст» разработок, на основе которых создаются невирусные векторные конструкции [15, 19, 27, 28]. В практике экспертизы, проводимой в рамках регистрации созданных на их основе генотерапевтических препаратов, это означает трудности в интерпретации приведенных заявителем результатов доклинических исследований. Некоторые из таких препаратов будут получены на основе векторных конструкций, созданных по технологиям, хорошо известным в различных аспектах безопасного клинического применения, другие — по технологиям, еще не прошедшим апробации в других лабораториях, и не имеющим надежных критериев доклинической оценки. Поэтому любой перечень физико-химических и биологических показателей, подлежащих изучению в доклинических исследованиях невирусной векторной конструкции и препарата на его основе, должен корректироваться в зависимости от назначения, способов получения и введения препарата, имеющихся научных данных по его безопасности и др.

Особое внимание как разработчиков, так и экспертов должны привлечь доказательства безопасно-

сти применения невирусных векторных конструкций, имеющих наноразмеры. Наночастицами низкомолекулярных веществ считают объекты с размером до 10 нм, для высокомолекулярных — до 100 нм [29]. В научной литературе рассматривается вопрос о создании новой ветви токсикологии — нанотоксикологии, т.е. науки, изучающей потенциальную опасность для человека наноструктур и наномеханизмов [15, 30, 31]. В виду того, что наночастицы по размеру сходны с рецепторами клеток и молекулами, осуществляющими сигнальную функцию внутри клетки, они могут вызывать токсическое действие, не следующее логически из их химического состава и функции трансгена. Кроме того, размер наночастицы определяет много других биологических эффектов, например, биодоступность и продолжительность циркуляции препарата в кровеносном русле. Частицы размером менее 70 нм могут пенетрировать капилляры, и препарат может не достигать органа мишени. Наноконструкции размером в пределах 35–120 нм собираются в лимфатических узлах, где они могут вызывать воспалительный процесс. Частицы менее 40 нм способны проникать в ядро клетки и влиять на регуляцию генов [32, 33].

В настоящее время разработчики невирусных векторных конструкций характеризуют их свойства в основном по следующим критериям.

Химическая структура кополимеров — определяют с помощью ядерно-магниторезонансного способа (nuclear magnetic resonance, Н-NMR) и инфракрасной Фурье-спектроскопии (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR spectroscopy).

ДНК-связывающая способность векторной конструкции (DNA binding ability) — определяют электрофорезом в агарозном геле (0,8% агарозы в триацетатном буфере с добавлением этидиумбромидом). Количество оставшейся свободной ДНК в каждой фракции, сформировавшейся в агарозном геле, определяется количественно денситометрическим анализом.

Стабильность векторной конструкции — определяют таким же образом, как и его ДНК-связывающую способность, но в сравнении с образцами, инкубированными и (неинкубированными — контроль) в эмбриональной бычьей сыворотке.

Внутриклеточная миграция векторной конструкции (trafficking) — прослеживается с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (confocal laser scanning microscopy, CLSM).

Эффективность трансфекции векторной конструкции. Так как в процессе переноса генов в клетку вирусы не участвуют, поэтому у разработчиков таких конструкций принято говорить не о трансдукции генов, а об их трансфекции. Эффективность трансфекции разработанной векторной конструкции определяют по интенсивности свечения клеток 293Т, В16F10, НVSMC и HeLa, трансфицированных комплексом, включающим плазмиду с клонированным геном люциферазы (например, рGL-3 или рEGFP). Этот показатель используют для подбора оптималь-

ного для эффективной трансфекции соотношения компонентов векторной конструкции.

Весовое соотношение ДНК/носитель (ratio of DNA to carrier) — определяют электрофорезом в агарозном геле.

Гидродинамический диаметр (hydrodynamic diameter) векторной конструкции — определяют с помощью лазерной доплеровской анемометрии (laser Doppler anemometry) либо фотон-корреляционной спектроскопии (photon correlation spectroscopy).

Морфология векторной конструкции — характеризуется с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (transmission electron microscopy).

Деградальность полимеров, входящих в состав полиплексов — оценивают по изменению их ММ после инкубирования в условиях, моделирующих условия их терапевтического применения.

Резистентность векторной конструкции к ДНКазе I, сыворотке крови и гепарину — оценивают путем инкубирования комплекса с этими компонентами в условиях, моделирующих условия их терапевтического применения. Затем выполняют электрофоретическое разделение ДНК в агарозном геле с этидиумбромидом, и денситометрическим анализом количественно определяют свободную ДНК в каждой фракции.

Дзета-потенциал (zeta potentials) векторной конструкции — электрический потенциал, который возникает при перемещении частиц между концентрированным слоем ионов на поверхности частиц и слоем ионов среды, окружающей частицы. Рассматривается как критерий устойчивости комплекса в коллоидной среде сыворотки крови. Определяют с помощью специальных анализаторов размера частиц и дзета-потенциала (например, серии Zetasizer Nano).

Цитотоксичность векторной конструкции — определяют с помощью МТТ-теста (MTT assay) на клетках 293Т, мышины меланомы В16F10 и HeLa. Тест основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать неокрашенные формы 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразола (MTT-реагента) до голубого кристаллического фармацина, растворимого в диметилсульфоксиде. Количество жизнеспособных клеток оценивают колориметрически по активности их митохондриальной редуктазы.

Трансгенная конструкция — ее подлинность определяют методом полного секвенирования нуклеотидных последовательностей.

При подаче в регулирующий орган документации для регистрации ЛС генной терапии, созданного на основе невирусной векторной конструкции, в доклинических исследований заявителем, в объеме, достаточном для подготовки экспертом регулирующего органа заключения о возможности его клинического исследования, также должны быть включены сведения по другим химическим, иммунохимическим и физико-химическим параметрам, традиционно ис-

пользуемым для доклинической оценки специфической активности, эффективности и безопасности лекарственного препарата [34–36].

В настоящее время требования к производству и контролю качества ЛС для генной терапии содержатся в Фармакопее США (монография <1047>), Европейской фармакопее (монография 51400). Монография Европейской фармакопеи не рассматривает комплексы синтетической системы доставки (липоплексы, полиплексы, др.). В Государственной фармакопее Российской Федерации фармакопейная статья на ЛС для генной терапии отсутствует. При разработке общих требований к производству и качеству невирусных векторных конструкций и препаратов на их основе необходимо учитывать некоторые их особенности — проведение испытаний с отдельными компонентами (липоплексными, полиплексными и др.),

в зависимости от того, какой из этих компонентов включен в состав препарата.

Технологии, которые используются для производства невирусных векторных конструкций и препаратов на их основе, непрерывно развиваются. Для обеспечения качества и безопасности таких препаратов на всех этапах жизненного цикла необходимо включение в Государственную фармакопею Российской Федерации имеющихся и разработка новых валидированных методик. Кроме того, целесообразно включение в фармакопею стандартных образцов, что позволит разработчикам препаратов генной терапии проводить сравнительный анализ в различных доклинических и клинических исследованиях, производителям препаратов — проводить сравнительный анализ сырья, продуктов технологического процесса и примесей на различных стадиях производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов АН, Бунятян НД, Утешев ДБ, Радаев СМ, Коробов НВ, Яворский АН, Саканян ВА. Состояние и перспективы развития генотерапии в России. Вестник Росздравнадзора 2011; (4): 56–60.
2. Богдельников НВ, Смирнов ГИ. Особенности течения инфекционных и эпидемических процессов в настоящее время. Актуальная инфектология 2013; (1): 68–72.
3. Didigu C, Doms R. Gene therapy targeting HIV entry. Viruses 2014; 6: 1395–409.
4. Noguchi P. Risks and benefits of gene therapy. N Engl J Med. 2003; 348(3): 193–4.
5. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, Wivei NA, Bagg A, Gao GP, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. Mol Genet Metab. 2003; 80(1–2): 148–58.
6. European Pharmacopoeia. 8th edition. 2011; P. 705–707.
7. U.S. Pharmacopeia National Formulary. Currently Official USP 37–NF 32. 2014; P. 667–693.
8. Oba M. Study on development of polymeric micellar gene carrier and evaluation of its functionality. Biol Pharm Bull. 2013; 36(7): 1045–51.
9. Boeckle S, Wagner E. Optimizing targeted gene delivery: chemical modification of viral vectors and synthesis of artificial virus vector systems. AAPS J. 2006; 8(4): 731–42.
10. Halama A, Kulinski M, Librowski T, Lochynski S. Polymer-based non-viral gene delivery as a concept for the treatment of cancer. Pharm Rep. 2009; 61: 993–9.
11. Katz MG, Fargnoli AS, Bridges SR. Myocardial gene transfer: routes and devices for regulation of transgene expression by modulation of cellular permeability. Human Gene Therapy 2013; 24: 375–92.
12. Bergen JM, In-Kyu P, Horner PJ, Pun SH. Nonviral approaches for neuronal delivery of nucleic acids. Phar Res. 2008; 25(5): 983–98.
13. Boado RJ, Pardridge WM. The Trojan horse liposome technology for nonviral gene transfer across the blood-brain barrier. J Drug Deliv. 2011; doi:10.1155/2011/296151.
14. Thurmond K, Remsen EE, Kowalewski T, Wooley KL. Packaging of DNA by shell crosslinked nanoparticles. Nucleic. Acids. Res. 1999; 27(14): 2966–71.
15. Davis PB, Cooper M. Vectors for airway gene delivery. AAPS J. 2007; 9(1): E11–E17.
16. Suk JS, Suh J, Lai SK, Hanes J. Quantifying the intracellular transport of viral and nonviral gene vectors in primary neurons. Exp Biol Med. (Maywood). 2007; 232: 461–9.
17. Akinc A, Thomas M, Klibanov AM, Langer R. Exploring polyethylenimine-mediated DNA transfection and the proton sponge hypothesis. J Gene Med. 2005; 7: 657–63.
18. Heath F, Haria P, Alexander C. Varying polymer architecture to deliver drugs. AAPS J. 2007; 9(2): E235–E240.
19. Al-Dosari MS, Gao X. Nonviral gene delivery: principle, limitations and recent progress. AAPS J. 2009; 11(4): 671–81.
20. Harvie P, Wong FM, Bally MB. Use of poly(ethylene glycol)–lipid conjugates to regulate the surface attributes and transfection activity of lipid–DNA particles. J Pharm Sci. 2000; 89: 652–63.
21. Pardridge WM. Drug and gene targeting to the brain with molecular Tro-

REFERENCES

1. Mironov AN, Bunyatyan ND, Uteshev DB, Radaev SM, Korobov NV, Yavorskiy AN, Sakanyan VA. Status and prospects of gene therapy in Russia. Vestnik Roszdravnadzora 2011; 4: 56–60 (in Russian).
2. Bogadelnikov IV, Smirnov GI. Features of the flow of infectious and epidemic processes currently. Actual Infectology 2013; 1: 68–72 (in Russian).
3. Didigu C, Doms R. Gene therapy targeting HIV entry. Viruses 2014; 6: 1395–409.
4. Noguchi P. Risks and benefits of gene therapy. N Engl J Med. 2003; 348(3): 193–4.
5. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, Wivei NA, Bagg A, Gao GP, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. Mol Genet Metab. 2003; 80(1–2): 148–58.
6. European Pharmacopoeia. 8th edition. 2011; P. 705–707.
7. U.S. Pharmacopeia National Formulary. Currently Official USP 37–NF 32. 2014; P. 667–693.
8. Oba M. Study on development of polymeric micellar gene carrier and evaluation of its functionality. Biol Pharm Bull. 2013; 36(7): 1045–51.
9. Boeckle S, Wagner E. Optimizing targeted gene delivery: chemical modification of viral vectors and synthesis of artificial virus vector systems. AAPS J. 2006; 8(4): 731–42.
10. Halama A, Kulinski M, Librowski T, Lochynski S. Polymer-based non-viral gene delivery as a concept for the treatment of cancer. Pharm Rep. 2009; 61: 993–9.
11. Katz MG, Fargnoli AS, Bridges SR. Myocardial gene transfer: routes and devices for regulation of transgene expression by modulation of cellular permeability. Human Gene Therapy 2013; 24: 375–92.
12. Bergen JM, In-Kyu P, Horner PJ, Pun SH. Nonviral approaches for neuronal delivery of nucleic acids. Phar Res. 2008; 25(5): 983–98.
13. Boado RJ, Pardridge WM. The Trojan horse liposome technology for nonviral gene transfer across the blood-brain barrier. J Drug Deliv. 2011; doi:10.1155/2011/296151.
14. Thurmond K, Remsen EE, Kowalewski T, Wooley KL. Packaging of DNA by shell crosslinked nanoparticles. Nucleic. Acids. Res. 1999; 27(14): 2966–71.
15. Davis PB, Cooper M. Vectors for airway gene delivery. AAPS J. 2007; 9(1): E11–E17.
16. Suk JS, Suh J, Lai SK, Hanes J. Quantifying the intracellular transport of viral and nonviral gene vectors in primary neurons. Exp Biol Med. (Maywood). 2007; 232: 461–9.
17. Akinc A, Thomas M, Klibanov AM, Langer R. Exploring polyethylenimine-mediated DNA transfection and the proton sponge hypothesis. J Gene Med. 2005; 7: 657–63.
18. Heath F, Haria P, Alexander C. Varying polymer architecture to deliver drugs. AAPS J. 2007; 9(2): E235–E240.
19. Al-Dosari MS, Gao X. Nonviral gene delivery: principle, limitations and recent progress. AAPS J. 2009; 11(4): 671–81.
20. Harvie P, Wong FM, Bally MB. Use of poly(ethylene glycol)–lipid conjugates to regulate the surface attributes and transfection activity of lipid–DNA particles. J Pharm Sci. 2000; 89: 652–63.
21. Pardridge WM. Drug and gene targeting to the brain with molecular Tro-

- jan horses. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1: 131–9.
22. Zhang J. Evolution by gene duplication: an update. *Trends Ecol Evol.* 2003; 18(6): 292–8.
 23. Felgner PL, Gadek TR, Holm M, Roman R, Chan HW, Wenz M, et al. Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 1987; 84: 7413–7.
 24. Bharali DJ, Klejbor I, Stachowiak E, Dutta P, Roy I, Kaur N, et al. Organically modified silica nanoparticles: a nonviral vector for in vivo gene delivery and expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 11539–44.
 25. Cheang Tuck-yun, Tang Bing, Xu An-wu Chang, Hu ZJ, He WL, Xing ZH, et al. Promising plasmid DNA vector based on APTESmodified silica nanoparticles. *Intern J Nanomed.* 2012; 7: 1061–7.
 26. Nguyen J, Szoka FC. Nucleic acid delivery: the missing pieces of the puzzle? *Acc Chem Res.* 2012; 45(7): 1153–62.
 27. Haider HK, Elmadbouh I, Jean-Baptiste M, Ashraf M. Nonviral vector gene modification of stem cells for myocardial repair. *Mol Med.* 2008; 14(1–2): 79–86.
 28. Huang S-J, Wang T-P, Lue S-I, Wang L-F. Pentablock copolymers of pluronic F127 and modified poly(2-dimethyl amino)ethyl methacrylate for internalization mechanism and gene transfection studies. *International Journal of Nanomedicine* 2013; 8: 2011–27.
 29. Суздальев ИП. Физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов: М.: 2009.
 30. Goncalves DM, de Liz R, Girard D. Activation of neutrophils by nanoparticles. *The Sci World J.* 2011; 11: 1877–85.
 31. Бунятян НД, Утешев ДБ, Саядян ХС, Яворский АН. Современное состояние и перспективы развития нанотоксикологии. *Фармация.* 2008; (8): 3–5.
 32. Brown DM, Wilson MR, MacNee W, Stone V, Donaldson K. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine poly-styrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001; 175: 191–9.
 33. Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 455–460.
 34. Авдеева ЖИ, Медуницын НВ, Мовсесянц АА, Борисевич ИВ, Мосягин ВД, Алпатова НА с соавт. Основные требования к доклиническим исследованиям иммунобиологических лекарственных препаратов. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Иммунобиологические препараты. Часть вторая. М.: Гриф и К; 2012. С. 31–41.
 35. Авдеева ЖИ, Волкова РА, Алпатова НА, Борисевич ИВ, Медуницын НВ, Озеретковский НА, Эльберт ЕВ. Доклинические исследования препаратов, полученных с помощью методов генной инженерии. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Иммунобиологические препараты. Часть вторая. М.: Гриф и К; 2012. С. 241–257.
 36. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Медуницын НВ, Борисевич ИВ. Общие принципы оценки качества и регистрации воспроизведенных биологических препаратов на основе белков, полученных с помощью генно-инженерных технологий, в соответствии с законодательством развитых стран. Биопрепараты 2012; (1): 8–16.
 - jan horses. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1: 131–9.
 22. Zhang J. Evolution by gene duplication: an update. *Trends Ecol Evol.* 2003; 18(6): 292–8.
 23. Felgner PL, Gadek TR, Holm M, Roman R, Chan HW, Wenz M, et al. Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 1987; 84: 7413–7.
 24. Bharali DJ, Klejbor I, Stachowiak E, Dutta P, Roy I, Kaur N, et al. Organically modified silica nanoparticles: a nonviral vector for in vivo gene delivery and expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 11539–44.
 25. Cheang Tuck-yun, Tang Bing, Xu An-wu Chang, Hu ZJ, He WL, Xing ZH, et al. Promising plasmid DNA vector based on APTESmodified silica nanoparticles. *Intern J Nanomed.* 2012; 7: 1061–7.
 26. Nguyen J, Szoka FC. Nucleic acid delivery: the missing pieces of the puzzle? *Acc Chem Res.* 2012; 45(7): 1153–62.
 27. Haider HK, Elmadbouh I, Jean-Baptiste M, Ashraf M. Nonviral vector gene modification of stem cells for myocardial repair. *Mol Med.* 2008; 14(1–2): 79–86.
 28. Huang S-J, Wang T-P, Lue S-I, Wang L-F. Pentablock copolymers of pluronic F127 and modified poly(2-dimethyl amino)ethyl methacrylate for internalization mechanism and gene transfection studies. *International Journal of Nanomedicine* 2013; 8: 2011–27.
 29. Suzdalev IP. Physical chemistry of nanoclusters, nanostructures and nanomaterials: M.: 2009 (in Russian).
 30. Goncalves DM, de Liz R, Girard D. Activation of neutrophils by nanoparticles. *The Sci World J.* 2011; 11: 1877–85.
 31. Bunyatyan ND, Uteshev DB, Sayadyan KhS, Yavorskiy AN. Current state and prospects of development of nanotoxicology. *Farmatsiya.* 2008; 8: 3–5 (in Russian).
 32. Brown DM, Wilson MR, MacNee W, Stone V, Donaldson K. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine poly-styrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001; 175: 191–9.
 33. Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 455–460.
 34. Avdeeva Zhl, Medunitsyn NV, Movsesyants AA, Borisevich IV, Mosyagin VD, Alpatova NA et al. Basic requirements for preclinical studies of immunobiological drugs. In: Mironov AN, editor. Guidelines for pre-clinical trials of drugs. Immunobiological preparations. Part two. Moscow: Grif i K; 2012. P. 31–41 (in Russian).
 35. Avdeeva Zhl, Volkova RA, Alpatova NA, Borisevich IV, Medunitsyn NV, Ozeretskovskiy NA, El'bert EV. Preclinical studies of preparations obtained by using genetic engineering techniques. In: Mironov AN, editor. Guidelines for pre-clinical trials of drugs. Immunobiological preparations. Part two. Moscow: Grif i K; 2012. P. 241–257 (in Russian).
 36. Soldatov AA, Avdeeva Zhl, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Borisevich IV. General principles of quality assessment and registration of generic biologic drugs based on proteins obtained by genetic engineering techniques, in accordance with the laws of developed countries. *Biopreparaty.* 2012; 1:8–16 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

Супотницкий Михаил Васильевич. Заместитель директора Центра планирования и координации НИР, канд. биол. наук.

Горбунова Екатерина Владимировна. Старший научный сотрудник отдела научно-методического обеспечения экспертизы медицинских иммунобиологических препаратов и лекарственных средств Центра планирования и координации НИР.

Корсун Лилия Владимировна. Заместитель начальника отдела научно-методического обеспечения экспертизы МИБП и ЛС Центра планирования и координации НИР, канд. биол. наук.

Лебединская Елена Владимировна. Ведущий научный сотрудник отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Супотницкий Михаил Васильевич; Supotnitskiy@expmed.ru.

Статья поступила 03.06.2014 г.

AUTHORS:

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

Supotnitsky MV. Deputy Director of Center for the planning and coordination of scientific research. Candidate of Biological Sciences.

Gorbunova EV. Senior researcher of Department of scientific and methodological support of expertise of medical immunobiological preparations and medicines.

Korsun LV. Deputy chief of Department of scientific and methodological support of expertise of medical immunobiological preparations and medicines. Candidate of Biological Sciences.

Lebedinskaya EV. Leading researcher of Department of publishing activity and intellectual property protection. Candidate of Biological Sciences.

Принята к печати 04.08.2014 г.

Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов

Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев, Н.Д. Бунятян

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

Резюме: Проведен анализ зарубежной нормативной документации в отношении требований и подходов к проведению испытания «Растворение» и сравнительного теста кинетики растворения лекарственных препаратов в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ (далее — состава) лекарственного препарата. В результате выявлено, что требования к объему проводимых исследований варьируют от проведения испытания «Растворение» в соответствии с нормативной документацией до проведения нового исследования биоэквивалентности. Объем исследований зависит главным образом от следующих факторов: терапевтического диапазона, биофармацевтических свойств субстанции, лекарственной формы лекарственного препарата, степени вносимых изменений и наличия установленной *in vivo* — *in vitro* корреляции. Предложены рекомендации по определению необходимого объема проводимых исследований при внесении пострегистрационных изменений в состав лекарственного препарата в Российской Федерации. Данные рекомендации предназначены как для разработчиков и производителей лекарственных препаратов, так и для экспертных организаций и специалистов государственных органов в сфере обращения лекарственных средств с целью проведения объективной и унифицированной оценки предоставляемых данных.

Ключевые слова: испытание «Растворение»; сравнительный тест кинетики растворения; биофармацевтические свойства; фармацевтическая субстанция; вспомогательные вещества; лекарственные препараты с немедленным высвобождением; лекарственные препараты с модифицированным высвобождением; степень изменений состава.

Библиографическое описание: Ромодановский ДП, Ниязов РР, Горячев ДВ, Бунятян НД. Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 39–45.

ANALYSIS OF INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS TO PERFORMING COMPARATIVE DISSOLUTION TEST WHEN INTRODUCING POST-APPROVAL CHANGES TO COMPOSITION OF DRUG EXCIPIENTS

D.P. Romodanovskiy, R.R. Niyazov, D.V. Goryachev, N.D. Bunyatyan

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

Abstract: The analysis of foreign regulatory documentation related to the requirements and approaches to performing «Dissolution» test and comparative dissolution kinetics testing of drugs when introducing post-approval changes to composition (hereinafter — the composition) of drug excipients. The results showed that the requirements for the scope of testing vary from «Dissolution» test according to regulatory guidelines, to new bioequivalence study. The scope of testing mainly depends on the following factors: therapeutic range, biopharmaceutical properties of the substance, drug dosage form, rate of introduced changes and the presence of established *in vivo* — *in vitro* correlation. The recommendations for defining of the required scope of testing when introducing post-approval changes to drug composition in the Russian Federation were suggested. These guidelines are intended for the developers and manufacturers of medicines as well as for expert organizations and specialists of the governmental bodies in the field of drug circulation in order to conduct an objective and standardized assessment of the data provided.

Key words: «Dissolution» test; comparative dissolution kinetics testing; biopharmaceutical properties; pharmaceutical substance; excipients; immediate release medicines; modified release medicines; rate of change in drug composition.

Bibliographic description: Romodanovskiy DP, Niyazov RR, Goryachev DV, Bunyatyan ND. Analysis of international recommendations to performing comparative dissolution test when introducing post-approval changes to composition of drug excipients. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 39–45.

Сохранение качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) в пострегистрационном периоде напрямую зависит от поддержания физико-химических свойств, большая часть из которых определена в нормативной документации (НД).

Одним из важнейших критериев, отражающих качество ЛП, и косвенно его эффективность и безопасность, служит испытание «Растворение» (ИР), которое должно обеспечить сопоставимость кинетики растворения ЛП разных производственных серий.

В случае изменения состава ЛП, или каких-либо других изменений (например, изменение технологии или места производства), может измениться как скорость растворения лекарственной формы (ЛФ) препарата, так и скорость высвобождения фармацевтической субстанции (ФС), то есть может измениться фармакокинетика (биодоступность) лекарственного средства (ЛС), а, следовательно, и его терапевтическое действие, что в свою очередь может повлиять на профиль безопасности. Для подтверждения качества необходимо продемонстрировать, что за определенный в НД период времени высвобождается определенное количество действующего вещества. С этой целью проводят ИР. Однако этого далеко не всегда достаточно для подтверждения того, что вносимые изменения не повлияют на биодоступность ЛС. За рубежом объем необходимых исследований для подтверждения отсутствия изменений качества и биодоступности зависит от ЛФ, терапевтического диапазона, биофармацевтических свойств ФС и степени значимости внесенных изменений.

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) нет четко регламентированных требований к объему предоставляемых материалов при внесении пострегистрационных изменений. Исторически сложилось, что при изменении состава ЛП или его технологии и/или места производства эксперты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России запрашивают результаты сравнительного теста кинетики растворения (СТКР). Однако объем необходимых исследований, согласно зарубежному опыту, может значительно варьировать, и в некоторых случаях подтверждение профиля кинетики растворения путем проведения СТКР является недостаточным. Особенно это касается ЛП с модифицированным высвобождением (МВ) и случаев, когда внесенные изменения значимо влияют на биофармацевтические свойства ФС. С другой стороны часты ситуации, когда изменения настолько незначительны, что достаточно проведения ИР в соответствии с условиями НД в одной среде растворения.

В связи с этим очевидна необходимость разработки отечественных рекомендаций, которые дадут ответ на вопросы, являются ли вносимые изменения в состав ЛП значимыми и какие исследования необходимо провести, чтобы доказать, что качество препарата, его эффективность и безопасность остались на необходимом уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе были проанализированы зарубежные и отечественные нормативные документы, касающиеся вопросов пострегистрационных изменений состава ЛП с немедленным высвобождением (НВ) и МВ, проведения ИР и СТКР, и процедуры *biowaiver*. В анализ вошли рекомендации ЕМА, FDA, WHO, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по проведению исследований биоэквивалентности (БЭ), где в некоторой степени освещены вопросы по-

стрегистрационных изменений; руководство ЕМА по категоризации изменений; руководства FDA по внесению изменений в регистрационное досье для ЛП с НВ и МВ, по проведению ИР, по процедуре *biowaiver*.

В результате проведенного анализа удалось сформулировать обобщающие рекомендации по проведению и оценке исследований при пострегистрационных изменениях состава вспомогательных веществ ЛП.

Нормативно-правовая документация. Наиболее подробно требования к необходимым исследованиям при изменении состава ЛП описаны в соответствующих руководствах FDA [1–4]. Важно, что в них отражено представление о степени значимости изменений состава ЛП и описан объем данных, необходимых к предоставлению на экспертизу регулятору обращения ЛС.

В руководствах ЕМА описаны лишь две степени значимости изменений, но подробная категоризация того, какие изменения состава отнести к первой или второй степени, в зависимости от качественных и количественных изменений, отсутствует. Следует отметить, что изменения первой степени не требуют проведения сравнительных исследований *in vivo* и ограничиваются необходимостью проведения СТКР в условиях, описанных в руководстве по БЭ, или проведения ИР в соответствии с НД [5]. Изменения же 2-й степени признаются значимыми для профиля эффективности и безопасности и требуют исследований *in vivo* или обоснования отсутствия необходимости их проведения, например, в рамках процедуры *biowaiver* [5–7].

В руководствах WHO описаны лишь общие подходы к необходимым исследованиям при пострегистрационных изменениях в рамках проведения исследований БЭ и СТКР [8].

В Руководстве по экспертизе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России также имеются лишь общие сведения о необходимости проведения СТКР при пострегистрационных изменениях [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ зарубежных и отечественных нормативно-правовых документов и рекомендаций регуляторов обращения ЛС показал, что наиболее полно и четко описаны требования к проведению исследований при пострегистрационных изменениях в руководствах FDA. В них подробно изложены степени изменений состава и требуемый объем к результатам исследований, которые необходимо провести. Причем объем исследований зависит не только от степени изменений состава, но и типа ЛФ — НВ или МВ. Так, в FDA имеются отдельные руководства для ЛП с НВ и МВ. В ЕС и WHO таких руководств нет. В ЕС имеется общее руководство по категоризации изменений, где отражены степени вносимых изменений в состав вспомогательных веществ и необходимые к предоставлению документы. Объем документов среди про-

чего зависит и от ЛФ. Тем не менее, руководство не дает прямых указаний на то, какой объем исследований нужно провести при определенных качественных и количественных изменениях, не учитывает биофармацевтические свойства ЛС.

В таблицах 1 и 3 приведена классификация степени изменения состава для ЛП с НВ и МВ. В таблице 2 представлены сводные рекомендации по необходимым исследованиям при внесении пострегистрационных изменений в отношении ЛП с НВ. В таблице 4 приведены рекомендации по объему исследований для ЛП с МВ.

Сравнительный анализ нормативно-правовых документов по вопросам внесения изменений в состав ЛП показал, что в первую очередь необходимо выделить различные степени вносимых изменений состава в зависимости от их влияния на качество ЛП, биофармацевтические характеристики его ФС и характери-

стики его ЛФ. Кроме того, необходимо создание отдельных рекомендаций для ЛП с НВ и МВ. В случае если вносимые изменения не влияют на качество и вышеописанные характеристики, достаточно проведения ИР в условиях, описанных в соответствующей НД. Если же вносимые изменения существенно влияют на вышеописанные параметры, необходимо проведение исследований *in vivo*, или предоставление научного обоснования отсутствия такой необходимости.

Как уже было отмечено, наиболее понятными и подробными являются рекомендации FDA [1, 2]. Поэтому они и были взяты за основу при подготовке настоящих рекомендаций. Для определения, к какой степени относятся вносимые изменения, следует пользоваться таблицами 1 и 3. Для определения объема необходимых исследований следует руководствоваться таблицами 2 и 4.

Таблица 1

СТЕПЕНИ ИЗМЕНЕНИЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛП С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Изменения вспомогательных веществ	
Изменения 1 степени	К изменениям относятся такие, которые с малой долей вероятности могут оказать сколь-нибудь значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Например:
	а. Исключение или уменьшение содержания компонентов, предназначенных для окрашивания или изменения вкуса ЛП, или изменение компонента чернил на иной разрешенный.
	б. Изменение содержания вспомогательных веществ, выраженное как доля от общей массы ЛФ, менее или равно следующим процентным диапазонам:
	Вспомогательное вещество
	Массовая доля вспомогательного вещества от общей массы впервые зарегистрированной ЛФ
	Наполнитель
	Разрыхлитель
	Крахмал
	Прочие
	Связывающее вещество (binder)
	Лубрикант
	Кальция (Ca) или магния (Mg) стеарат
	Прочие
	Скользкое вещество (glidant)
	Тальк
	Прочие
	Пленочная оболочка
Изменения 2 степени	Указанные массовые доли основываются на допущении, что содержание ФС составляет 100% от заявленного количества/активности. Суммарное (общее) изменение массы всех вспомогательных веществ не должно превышать 5%. Дополнительно см. п. 1 в конце таблицы Дополнение
	К изменениям относятся такие, которые могут оказать значимое влияние на качество лекарственного препарата и его функциональные характеристики. Объем исследований зависит от терапевтического диапазона, растворимости и проницаемости.
	Примеры:
	а. Изменение технической категории вспомогательного вещества.
	б. Изменение содержания вспомогательных веществ, выраженное как доля от общей массы ЛФ, превышающая значения уровня 1, но не превышающая следующие процентные диапазоны:
	Вспомогательное вещество
	Массовая доля вспомогательного вещества от общей массы впервые зарегистрированной ЛФ
	Наполнитель
	Разрыхлитель

Изменения вспомогательных веществ		
	Крахмал	±6
	Прочие	±2
	Связывающее вещество (binder)	±1
	Лубрикант	
	Кальция (Ca) или магния (Mg) стеарат	±0,5
	Прочие	±2
	Скользющее вещество (glidant)	
	Тальк	±2
	Прочие	±0,2
	Пленочная оболочка	±2
Указанные массовые доли основываются на допущении, что содержание ФС составляет 100% от заявленного количества/активности. Суммарное изменение массы всех вспомогательных веществ не должно превышать 10%. Дополнительно см. п. 1 в конце таблицы.		
Изменения 3 степени	К изменениям относятся такие, которые с высокой долей вероятности могут оказать значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Объем исследований зависит от терапевтического диапазона, растворимости и проницаемости. Примеры: а. Любые качественные или количественные изменения содержания вспомогательных веществ ЛП с узким терапевтическим диапазоном, не укладывающиеся в пределы характерные для изменений 1 степени. б. Изменения диапазонов содержания вспомогательных веществ ЛП с низкой растворимостью и низкой проницаемостью ФС, не укладывающиеся в диапазоны, характерные для изменений 2 степени. с. Изменение диапазонов содержания вспомогательных веществ всех прочих ЛП, не удовлетворяющих критериям, описанным для изменений 2 степени.	

1 Дополнение. Компоненты ЛП (активные и вспомогательные) должны иметь численные значения, представляющие собой номинальный состав ЛП, на которых будут основываться все будущие изменения его состава. Допустимые изменения состава должны основываться на впервые зарегистрированном составе, а не на предыдущих изменениях состава уровней 1 или 2.

Таблица 2

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕОБХОДИМЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ПРИ ВНЕСЕНИИ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ ЛП С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

FDA	EMA	WHO
В случае изменений 1 степени достаточно СТКР согласно собственным фармакопейным требованиям (в условиях из НД). В случае изменений состава 2 степени тип СТКР определяется в зависимости от класса БКС (для 1 класса - растворение 85% за 15 минут в 900 мл 0,1N HCL; для 2 класса – в воде, 0,1 N HCl и буферных средах при pH 4,5; 6,5 и 7,5 (пять профилей) с отбором проб на 15, 30, 45, 60 и 120 минутах до растворения 90% лекарственного средства или до достижения асимптоты; для 3 класса – в собственной/фармакопейной среде на 15, 30, 45, 60 и 120 минутах или до достижения асимптоты), для других изменений 2 степени СТКР – как в случае лекарственного вещества из 3 класса БКС или согласно собственным фармакопейным требованиям. Для изменений 3 степени требуется БЭ (может быть заменено <i>biowaiver</i>) и СТКР – как в случае лекарственного вещества из 3 класса БКС при 2 степени изменений. <i>Biowaiver</i> возможен только для ЛП с ФС 1 класса по БКС.	В ЕС подходы к проведению исследований в случае пострегистрационных изменений состава зависят от типа изменений, выделяют 2 типа изменений, рекомендуют при первом типе предоставление результатов СТКР в условиях, описанных в руководстве по БЭ. В случае значимых изменений (изменение II типа, которое, не являясь расширением, может оказать значимое влияние на качество, безопасность или эффективность рассматриваемого ЛП) требуется проведение <i>in vivo</i> исследования БЭ или предоставление обоснования в отсутствии необходимости проведения исследования БЭ (<i>biowaiver</i>). Согласно приложению руководства по БЭ СТКР рекомендуют проводить в различных условиях, которые должны быть биорелевантными (в случае ЛП с НВ следует изучить в средах растворения с диапазоном pH 1–6,8 (1,2; 4,5 и 6,8). Согласно приложению руководства по БЭ о биовейвере растворение <i>in vitro</i> следует изучить в диапазоне pH 1–6,8 (не менее чем при трех значениях pH: 1,2; 4,5 и 6,8). <i>Biowaiver</i> возможен только для ЛП с ФС 1 и 3 класса по БКС	В руководстве ВОЗ по проведению исследований БЭ, конкретных указаний об объеме необходимых исследований нет. Указано лишь, что при пострегистрационных изменениях возможно руководствоваться этими рекомендациями к проведению исследований БЭ и СТКР, а также по процедуре <i>biowaiver</i>. В целом они совпадают с европейскими.

Таблица 3

СТЕПЕНИ ИЗМЕНЕНИЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛП С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Степень	Изменения вспомогательных веществ, не влияющих на высвобождение
1	Изменения аналогичны тем, что отражены в таблице 1 для ЛП с НВ при изменениях 1 степени.
2	Изменения аналогичны тем, что отражены в таблице 1 для ЛП с НВ при изменениях 2 степени.
3	К изменениям относятся такие, которые с высокой долей вероятности могут оказать значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Например: всякие качественные или количественные изменения содержания вспомогательных веществ, не влияющих на высвобождение, не укладывающиеся в пределы изменений 2 степени. Общая масса лекарственной формы может отклоняться от диапазона, утвержденного при регистрации.
	Изменения вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение
1	К изменениям относятся такие, которые с малой долей вероятности могут оказать сколь-нибудь значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Пример: Изменение содержания вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, выраженное в массовой доле от общего содержания вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, в ЛФ не превышает 5% по массе от общего содержания вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение. Содержание ФС составляет 100% от заявленного количества. Суммарное изменение массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, не должно превышать 5% общей массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, одобренной при регистрации. Дополнительно см. п. 1 в конце таблицы.
2	К изменениям относятся такие, которые могут оказать значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики. Объем исследований зависит от широты терапевтического диапазона. Примеры: Изменение технической категории и (или) вспомогательного вещества, влияющего на высвобождение. Изменение массы вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, превышает таковые, описанные для 1 степени, но не превышает 10% общей массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение. Содержание ФС составляет 100% от заявленного количества/активности. Суммарное изменение массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, не должно превышать 10% общей массы всех вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, одобренной при регистрации. Общая масса ЛФ должна оставаться в пределах одобренного при регистрации диапазона. Дополнительно см. п. 1 в конце таблицы.
3	К изменениям относятся такие, которые с высокой долей вероятности могут оказать значимое влияние на качество ЛП и его функциональные характеристики независимо от его терапевтического диапазона. Примеры: Добавление или исключение вспомогательного вещества, влияющего на высвобождение (например, полимер/пластификатор, влияющий на высвобождение). Изменение массы вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение, превышает таковые, описанные для 2 степени (т.е. превышает 10% по массе от общего содержания вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение). Общая масса ЛФ может не укладываться в диапазон, одобренный при регистрации.

1. Компоненты ЛП (активные и вспомогательные) должны иметь численные значения (представляющие собой номинальный состав ЛП), на которых будут основываться все будущие изменения состава. Допустимые изменения состава должны основываться на впервые зарегистрированном составе, а не на предыдущих изменениях состава 1 или 2 степени. За целевое значение ЛП, содержание вспомогательных веществ в которых одобрено лишь по диапазонам, допускается принимать среднее диапазона, одобренного при регистрации.

ВЫВОДЫ

Анализ зарубежной НД показал, что требования к объему проводимых исследований варьируют от проведения ИР в соответствии с НД до проведения нового исследования БЭ. Объем исследований зависит главным образом от: биофармацевтических свойств ФС, ЛФ препарата, степени вносимых изменений и наличия установленной *in vivo* — *in vitro* корреляции.

В РФ требований, регламентирующих объем исследований при внесении изменений в состав ЛП, в настоящее время нет.

Предложены критерии оценки значимости вносимых изменений в состав ЛП и рекомендации по определению объема проводимых исследований при внесении пострегистрационных изменений в РФ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕОБХОДИМЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ПРИ ВНЕСЕНИИ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ ЛП С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Степень изменений	Изменения вспомогательных веществ, не влияющих на высвобождение	Изменения вспомогательных веществ, влияющих на высвобождение
1	ИР в условиях НД. Изучение БЭ <i>in vivo</i> не требуется. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.	ИР в условиях НД. Изучение БЭ <i>in vivo</i> не требуется. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.
2	Пролонгированное высвобождение. ИР в условиях НД; СТКР в трех других средах, например, воде, 0,1 N HCl и буферной среде по USP при pH 4,5 и 6,8. Отбор проб, например, на 1, 2 и 4 ч и далее каждые 2 ч до 80%-ного высвобождения ФС из ЛП или до достижения асимптоты. Допускается использовать поверхностно-активные вещества. Замедленное высвобождение. ИР в условиях НД; ИР в 0,1 N HCl в течение 2 часов с последующим испытанием в буферной среде в диапазоне pH 4,5–7,5 в стандартных условиях испытания и при двух дополнительных скоростях вращения, используя собственный/фармакопейный аппарат для испытаний ¹ . Отбор проб на 15, 30, 45, 60 и 120 минутах (после помещения в буфер) до 80%-ного высвобождения ФС из ЛП или до достижения асимптоты. Изучение БЭ <i>in vivo</i> : не требуется. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.	ЛП с широким терапевтическим диапазоном Требования по аналогии с изменениями вспомогательных веществ, не влияющих на высвобождение Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном Пролонгированное высвобождение. ИР в условиях НД; СТКР в среде из НД. Отбор проб, по аналогии с ЛП широкого терапевтического диапазона. Замедленное высвобождение. ИР в условиях НД; СТКР в буферной фазе. Отбор проб, по аналогии с ЛП широкого терапевтического диапазона. Изучение БЭ <i>in vivo</i> для ЛП с узким терапевтическим диапазоном требуется, но если установлена IVIVC может не потребоваться. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.
3	Пролонгированное высвобождение. ИР в условиях НД; СТКР в условиях НД. Отбор проб, по аналогии с требованиями для изменений 2 степени. Замедленное высвобождение. ИР в условиях НД; СТКР в буферной фазе. Отбор проб, по аналогии с требованиями для изменений 2 степени. Изучение БЭ <i>in vivo</i> для ЛП с узким терапевтическим диапазоном требуется, но если установлена IVIVC может не потребоваться. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.	Требования такие же, как для изменений 2 степени ЛП с узким терапевтическим диапазоном. Дополнительно см. п. 2 в конце таблицы.

1. Если аппарат для собственных/фармакопейных испытаний представляет собой вращающуюся корзинку (Аппарат 1), допускается использовать скорости 50, 100 и 150 ввм; если аппарат для собственных/фармакопейных испытаний представляет собой вращающуюся мешалку (Аппарат 2), допускается использовать скорости 50, 75 и 100 ввм.

2. **Общие требования для всех твердых ЛФ для приема внутрь с МВ при всех видах изменений.** При наличии установленной *in vitro/in vivo* корреляции необходимо провести лишь ИР согласно требованиям НД. Сравнение измененного ЛП проводится с биосерией ЛП (серия, изученная в исследовании биоэквивалентности) или разрешенной к медицинскому применению серии (неизмененного ЛП), профили растворения должны быть аналогичны. Необходимо провести адекватные статистические исследования, обосновывающие (например, уравнение f_c) аналогичность профилей растворения. Необходимо провести испытание на аналогичность двух профилей растворения (т.е. неизмененного и измененного лекарственного препарата), полученных в каждой среде растворения.

ЛИТЕРАТУРА

- Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 1997.
- Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
- Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
- Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration [internet]. [Cited 2014 Feb 28]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.

REFERENCES

- Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 1997.
- Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
- Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
- Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration [internet]. [Cited 2014 Feb 28]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.

5. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency [internet]. [Cited 2014 Feb 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
6. Communication from the Commission. Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adapted.pdf.
7. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf.
8. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 7 WHO Technical Report Series, № 937, 2006 [internet]. [Cited 2013 Sept 27]. Available from: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex7_eng.pdf.
9. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К; 2013.
5. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency [internet]. [Cited 2014 Feb 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
6. Communication from the Commission. Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adapted.pdf.
7. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [internet]. [Cited 2014 May 12]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf.
8. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 7 WHO Technical Report Series, № 937, 2006 [internet]. [Cited 2013 Sept 27]. Available from: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex7_eng.pdf.
9. Mironov AN, ed. Manual on expertise of medicines. V. I. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

Ромодановский Дмитрий Павлович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Ниязов Равиль Рашидович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Горячев Дмитрий Владимирович. Начальник управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru.

Статья поступила 07.07.2014 г.

AUTHORS:

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

Romodanovsky DP. 1st category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Niyazov RR. 1st category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Goryachev DV. Head of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Medical Sciences.

Bunyatyany ND. Deputy Director General for the scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 18.08.2014 г.

Обзор перечня и особенностей программного обеспечения, применяемого для статистической обработки данных при выполнении экспертной работы

К.А. Кошечкин, А.В. Козлов, В.Н. Котиков, А.Н. Миронов

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

Резюме: Статистические методы математического анализа широко применяются в экспертизе и являются одним из методов изучения данных, а также могут служить инструментом для оценочного сравнения наработанных результатов. Важная цель использования статистических методов в научных исследованиях — подтверждение достоверности собранных данных. Применение программного обеспечения в ходе статистической обработки данных облегчает сотрудникам ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России мониторинг необходимого объема выборки, применение статистических критериев и проверку представленных заключений и предположений. Приведен краткий обзор статистического программного обеспечения, применяемого при выполнении экспертной работы, и его особенностей. Рассмотрены наиболее часто используемые сотрудниками ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России программные пакеты. Даны краткие характеристики методов статистического анализа и их использования в профильной деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Ключевые слова: статистическая обработка данных; описательные методы; информационное обеспечение.

Библиографическое описание: Кошечкин КА, Козлов АВ, Котиков ВН, Миронов АН. Обзор перечня и особенностей программного обеспечения, применяемого для статистической обработки данных при выполнении экспертной работы. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 46–51.

THE REVIEW OF THE LIST AND THE FEATURES OF THE SOFTWARE FOR STATISTICAL DATA PROCESSING WHEN PERFORMING EXPERT WORK

K.A. Koshechkin, A.V. Kozlovich, V.N. Kotikov, A.N. Mironov

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

Abstract: Statistical methods of mathematical analysis are widely used in the expert evaluation. They can be used for studying the data and can also serve as a tool for the assessment and comparison of established results. An important point of using statistical methods in scientific research is confirmation of the data collected. Using the software when performing statistical data processing facilitates the monitoring of the necessary sample size, the use of statistical tests and the verification of conclusions and assumptions for the employees of the «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» (hereinafter-SCEMP). The present article gives a brief overview of statistical software used in expert work and its features. It describes software packages used most commonly by the employees of the SCEMP. It also gives a brief description of statistical analysis methods and their use in the principal activities of SCEMP is given.

Key words: statistical data processing; descriptive methods; information support.

Bibliographic description: Koshechkin KA, Kozlovich AV, Kotikov VN, Mironov AN. The review of the list and the features of the software for statistical data processing when performing expert work. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 46–51.

Статистические вычисления являются трудоемкой задачей для сотрудников, независимо от того, к какой сфере деятельности принадлежит учреждение. Даже в отношении статистических выборок малых объемов, ручной расчет основных характеристик и построение простейших графиков может занять большое количество времени. С целью устранения этой проблемы были созданы различные программно-технические решения, а средства автоматизации статистического анализа данных реализованы практически для всех операционных систем и на всех уровнях развития вычислительной техники.

Статистические методы математического анализа широко применяются в экспертизе и являются одним из методов ретроспективного и прогностического изучения данных, а также могут служить инструментом,

с помощью которого реально проводить оценочное сравнение наработанных результатов. Однако это не единственная задача статистики в медицине. Математическое моделирование на основе статистики широко применяется в диагностических целях, при решении классификационных задач и поиске новых закономерностей, для доказательства свежих научных гипотез. Важная функция статистического анализа состоит в получении объективного суждения о наблюдаемых результатах экспертного исследования и в обеспечении базиса сформулированных выводов.

Важная цель использования статистических методов в научных исследованиях: сведение к минимуму случайных ошибок, подтверждение достоверности собранных данных. Применение программного обеспечения в ходе статистической обработки данных

облегчает сотрудникам ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России выполнение следующих задач:

- мониторинг необходимого объема выборки;
- применение статистических критериев;
- проверка представленных заключений и предположений.

В настоящее время становится все более актуальными корректное применение статистических методов в планировании медицинских исследований. Это связано с развитием концепции и практики доказательной медицины и повышением требований к методологическому качеству исследований.

Важно своевременно и обоснованно доказать, что полученные результаты и опирающиеся на них заключения воспроизводимы и релевантны. Например, при анализе результатов доклинических и клинических исследований можно сделать выводы о влиянии нового препарата на опытную группу животных или людей [1]. Также эксперт может, на основании изучения параметров выборки, проверить значимость различия между экспериментами, а затем обобщать их результаты при помощи статистических критериев [2].

При решении многочисленных задач контроля качества лекарственных средств информация, собранная с использованием лабораторных методов исследования, играет ведущую роль. Но определение ее должной достоверности возможно только на основе статистической оценки. Статистическая обработка результатов исследования, нивелирование погрешностей и повышение точности ключевых показателей являются необходимым этапом в экспертизе лекарственных средств. Сотрудник экспертного отдела имеет возможность использовать программное обеспечение для решения целого ряда часто встречающихся в лабораторной практике статистических задач:

- характеристика методов анализа (случайная и систематическая ошибка, селективность, построение градуировочных графиков, экономия расхода времени и средств);
- представление аналитических данных (результаты анализа должны также быть представлены в общепринятой, понятной и не аналитикам форме);
- обеспечение качества (например, для соблюдения границ, предписанных нормативными документами);
- валидация аналитических методов и методик (особенно актуально, если речь идет об аналитической химии для целей фармацевтического анализа лекарственных препаратов и субстанций [3]).

Почти во всех случаях для глубокого статистического анализа результатов исследований необходимым является наличие у специалиста профильной подготовки, включая не только базовые знания по математической статистике, но и опыт работы с различными версиями компьютерных программ.

Из зарубежных универсальных пакетов наиболее распространены BAS, SPSS, Systat, Minilab, Statgraphics, STATISTICA. Из российских пакетов

известны STADIA, Олимп, Класс-Мастер, КВАЗАР, Статистик-Консультант; зарубежные пакеты – ODA, WinSTAT, Statit и т.д.

Современное статистическое программное обеспечение реализует ряд системных функций: асси-стирование пользователю при выборе способа обработки, автоматическую организацию процесса обработки данных, обеспечение диалогового режима работы пользователя с пакетом, ведение пользовательских баз данных, автоматическое составление отчета о проделанной пользователем работе, совместимость с другими программами и др.

Статистические программные пакеты (СПП) классифицируются на:

- неспециализированные;
- отраслевые;
- узкометодические.

Неспециализированные статистические программы предлагают фиксированный диапазон типовых статистических методов. В них отсутствует ориентация на конкретную предметную область.

Узкометодические СПП, как правило, реализуют несколько статистических методов или методы, применяемые в конкретной предметной области. Чаще всего это системы, ориентированные на анализ временных рядов, корреляционно-регрессионный, факторный или кластерный анализ.

Отраслевые СПП, как правило, имеют в своей структуре:

- блок описательной статистики и разведочного анализа исходных данных: анализ резко выделяющихся значений исследуемого признака, восстановление пропущенных значений, частотная обработка исходных данных (построение гистограмм, полигонов частот, вычисление выборочных средних дисперсий и т.д.), проверка статистических гипотез об однородности исследуемых совокупностей, оценка критериев согласия, визуализация распределения статистических данных и другие;
- блок статистического исследования динамики и зависимостей: дисперсионный и ковариационный анализ, корреляционно-регрессионный анализ, анализ временных рядов и другие;
- блок классификации и снижения размерности: дискриминантный анализ, статистический анализ смесей распределений, кластерный анализ и другие;
- блок методов статистического анализа нечисловых данных и экспертных оценок: анализ таблиц сопряженности, логлинейные модели, ранговые методы и другие;
- блок планирования эксперимента и выборочных исследований;
- блок вспомогательных программ.

Хотя некоторые продукты имеют русскоязычную версию пользовательского интерфейса, подавляющее большинство статистических программ рассчитано на ведение диалога с пользователем на английском языке. Следовательно, для работы специали-

сту дополнительно необходимо овладеть знаниями терминологии и понимать концепцию применения статистического анализа на иностранном языке. Отсутствие такого рода навыков снижает доказательную силу проведенных исследований, даже при наличии самых современных статистических программ.

Для составления перечня программных средств, используемых при статистической обработке данных, управлением информатизации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России был проведен опрос сотрудников административных и научных лабораторных отделов, а также было выполнено удаленное сетевое сканирование ЭВМ на предмет присутствия статистического программного обеспечения.

На основе собранной информации был составлен перечень статистического программного обеспечения, применяемого при профильной, в том числе и экспертной работе учреждения.

Программа MS Excel. Самой используемой программой для статистической обработки данных является приложение MS Excel. Продукт входит в базовый пакет Microsoft Office (США). Причинами популярности продукта являются дружелюбный и достаточно интуитивный интерфейс, переведенный на русский язык, тесная интеграция с другими приложениями семейства MS Office. Программа проста в освоении по сравнению с другими цифровыми, виртуальными средствами статистической обработки данных.

Приложение специализировано для работы с электронными таблицами, и, по сути, MS Excel это программа, где сложные математические расчеты являются дополнительными функциями и реализованы в виде встроенных формул. Отрицательной чертой является тот факт, что вычисления, сделанные при помощи базовой версии MS Excel, не признаются научными кругами и печатными изданиями. Без подключения дополнительных модулей в программе невозможно сразу построить качественные наглядные диаграммы и графики.

Однако, для полноценного решения сложных статистических и инженерных задач, в Microsoft Excel возможно доустановить дополнительный набор средств анализа данных (так называемый пакет анализа). С помощью этих инструментов следует задать исходные данные и выбрать необходимые параметры, после чего анализ будет выполнен с помощью подходящей статистической или инженерной макрофункции, а результат будет помещен в назначенный выходной диапазон. Также в форме дополнительных модулей доступны специальные средства, которые позволяют интерпретировать результаты анализа в графическом виде [5].

Для MS Excel существует также макрос-дополнение XLSTAT-Pro, включающее конструктор из более чем 50 статистических функций, которых в большинстве случаев достаточно для рядового применения в анализе массива данных. Данная надстройка является платным дополнением к MS Excel.

Для случаев, когда не требуется проводить кластеризацию данных, а лишь достаточно установить зависимости и дать статистическое описание исследуемых переменных, MS Excel, снабженный дополнительным пакетом статистических инструментов или набором макросов XLSTAT-Pro, можно считать наиболее экономически выгодным.

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России MS Excel широко применяется для статистической обработки данных, поступающих в составе Государственного задания Минздрава России по анализу и обобщению материалов по безопасности лекарственных средств (препаратов) для медицинского применения.

Программа STATISTICA. Программа для статистической обработки данных STATISTICA является универсальной системой, разработанной компанией StatSoft (США). Программа STATISTICA получила признание в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и других экспертно-научных организаций за то, что предоставляет мощные и удобные в использовании инструменты для статистического и графического анализа, прогнозирования, создания собственных пользовательских приложений, интеграции, совместной работы, web-доступа и др.

Программа построена по модульному принципу, и каждый рабочий модуль выполняет определенный набор функций. Основными особенностями программного продукта являются возможности:

- представить графическую интерпретацию результатов;
- осуществления поддержки всех стандартов современных офисных приложений;
- расширения функциональности пакета за счет встроенного языка программирования Statistica Visual Basic;
- использования широкого набора математических методов.

Данное программное обеспечение имеет модифицированные версии для многих сфер деятельности [3].

С учетом особенностей обрабатываемых специфических показателей и условий применения методик, с помощью программы STATISTICA легко автоматизируются следующие задачи медицинской отрасли:

- планирование медицинских исследований и подготовка научных данных;
- вычисление основных описательных характеристик исследуемых вершин (среднее, стандартное отклонение, дисперсия, доверительные интервалы, ошибки среднего, медиана и др.);
- наглядное представление данных (построение двумерных и трехмерных (рис. 1) графиков презентационного качества: гистограммы, диаграммы рассеяния, графики средних с ошибками, линейные графики и др.);
- выявление статистически значимых различий между выборками;
- анализ зависимостей между факторами;

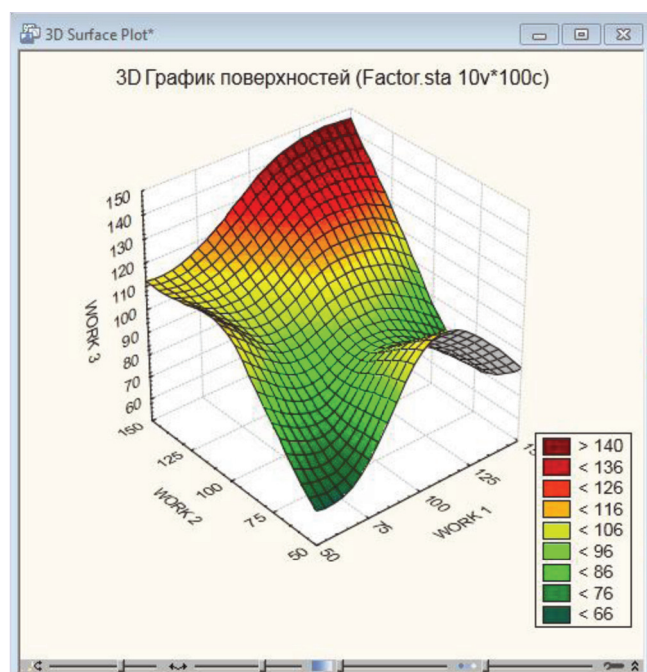


Рис. 1. Вид трехмерного графика в программе STATISTICA

- анализ выживаемости (анализ времени жизни в одной и более группах, сравнение групп по времени жизни).

Эксперты учреждения применяют данное программное обеспечение для расчета критериев согласия, например, такого как критерий согласия хи-квадрат и критериев анализа выживаемости. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России это применяется лабораторией нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии.

Программа CombiStats. Статистическое программное обеспечение CombiStats разработано в Европейском директорате по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM), и является специализированным программным обеспечением. Данная программа предназначена для статистической обработки данных полученных в результате лабораторных исследований [5]. Программа может выполнять вычисления в соответствии с главой 5.3 Европейской фармакопеи (5-е издание 01/2005, 8-е издание 01/2014), включая следующие модели:

- модели параллельных линий;
- пробит-модели;
- расчет ED_{50} ;
- модели логистической кривой с 4- и 5- параметрами;
- модели разовой дозы.

Производителем заявлено, что CombiStats – статистическая программа, предназначенная для использования сотрудниками, ответственными за анализ лабораторных данных. Программное обеспечение предназначено, в первую очередь, для анализов, описанных в Европейской фармакопее. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России эта программа, в том

числе, применяется в аналитических лабораториях и при исследованиях антибиотиков.

Программа StatLIA. StatLIA является специализированным программным обеспечением для статистической обработки данных, разработанным компанией Brendan Technologies (США). Программа применяется в медицинской отрасли для обработки информации, полученной в ходе лабораторной диагностики [6].

Основными особенностями данного статистического программного обеспечения являются:

- соблюдение 21CFR Pt. 11 (свод законодательных документов США, принятых на федеральном уровне);
- интеграция с лабораторными анализаторами (например, BioRad);
- загрузка рабочих списков и результатов с лабораторных анализаторов;
- наличие множества настраиваемых шаблонов рабочих интерфейсов, позволяющие коллективные действия при работе над одним массивом данных.

Программное обеспечение сокращает время работы персонала лаборатории, затрачиваемое на ввод данных, предназначенных для последующей статистической обработки, но требует трудоемкого подключения и настройки оборудования и программы.

Сотрудники учреждения используют данный программный продукт с целью подготовки и расчета параметрических критериев статистического анализа данных, полученных в лабораториях, занимающихся иммунологическими исследованиями.

Программный комплекс SAS. Данное программное обеспечение активно изучается УИ ФГБУ «НЦЭСМП» на предмет возможности централизованного внедрения в экспертную, научную и административную сферы деятельности Учреждения.

Систему SAS разработали и развивают с 1976 года в компании SAS Institute Inc. (США) [7]. Продукт состоит из модулей, каждый из которых выполняет определенный круг задач. В системе SAS реализован собственный язык программирования – 4GL и язык работы с базами данных SQL, это особенно актуально, так как большинство баз данных ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России создано на транзакт SQL. Работа с использованием SAS можно проводить статистическую обработку данных разного уровня сложности, в соответствии с поставленными задачами.

Важной особенностью программного обеспечения SAS является допустимость использования функциональности каждого из модулей совместно в одной программе, написание которой происходит в одном интерфейсе. При этом у пользователя остается возможность пользоваться специализированными интерфейсами каждого продукта для выполнения узкоспециализированных задач.

SAS обладает мощным набором инструментов, ориентированным на проведение всевозможных видов статистического анализа. Набор методов посто-

янно пополняется, своевременно включая все современные методологии и методы статистического анализа в арсенал возможностей.

Основными достоинствами SAS являются мощное интеллектуальное ядро, поддержка всех пяти архитектур клиент-сервер, возможность доступа и интеграции данных из любых источников и наличие объектно-ориентированной технологии быстрой разработки приложений.

В практическом плане SAS сообщает пользователю, какие переменные определены, какого они типа, какие переменные являются активными, учтено пожелание экспертов использовать для анализа специальные требования к используемым методам вычисления. Формирование отчетов реализовано соответствующими командами пакета.

Главные недостатки системы — ресурсоемкость, большие трудности в освоении без специального обучения, высокие требования к статистической квалификации пользователя, высокая стоимость приобретения и обслуживания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерфель К. Статистика в аналитической химии. М.: Мир; 1994.
2. Чикало АО, Сычев ДА. Изучение возможности применения полиморфизмов генов CD40 и CD40L в качестве генетических предикторов реакций гиперчувствительности, вызванных применением бета-лактамов антибиотиков. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; 3: 28–31.
3. Лукьянова ЕА. Медицинская статистика. М.: Издательство РУДН; 2002.
4. Статистическая программа STATISTICA. Available from: <http://www.statsoft.ru>.
5. Пакет Microsoft Office. Available from: <http://www.office.microsoft.com>.
6. Статистическая программа CombiStats. Available from: <http://www.combistats.edqm.eu>.
7. Статистическая программа StatLIA. Available from: <http://www.brendan.com/software.html>.
8. Статистический пакет SAS. Available from: <http://www.sas.com/offices/europe/russia>.
9. Меркулов ВА, Сакаева ИВ, Кошечкин КА, Сбоев ГА. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения лабораторной информационной системы. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; 4: 14–18.

ОБ АВТОРАХ:

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

Кошечкин Константин Александрович. Начальник Управления информатизации, канд. биол. наук.

Козлов Алексей Викторович. Начальник отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.

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

Миронов Александр Николаевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Кошечкин Константин Александрович; Koshechkin@expmed.ru

Статья поступила 27.05.2014 г.

STARLIMS. В данный момент УИ проводит ввод в опытную эксплуатацию лабораторной информационной системы STARLIMS v.10, которая обладает как встроенным набором инструментов для статистической обработки данных, так и предполагает подключение специализированных аналитических модулей [8]. Однако конкретное применение возможностей данного продукта окончательно не определено.

Математический анализ данных в учреждении выполняется при помощи всего перечисленного статистического программного обеспечения. Необходимо понимать, что каждая программа имеет свои особенности. Ради полноценного использования статистических программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России регулярно проводит обучение сотрудников, ответственных за статистический анализ, направляет сотрудников на курсы освоения лабораторного оборудования, ЭВМ, поднимая квалификацию специалистов, поощряет получение знаний в области математической и прикладной статистики.

REFERENCES

1. Derffel K. Statistics in Analytical Chemistry. Moscow: Mir; 1994 (in Russian).
2. Chikalo AO, Sychev DA. Study of application of gene polymorphisms CD40 and CD40L as genetic predictors of hypersensitivity reactions caused by the use of beta-lactam antibiotics. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; 3: 28–31 (in Russian).
3. Lukianova EA. Medical statistics. Moscow: Izdatelstvo RUDN; 2002 (in Russian).
4. The statistical program STATISTICA. Available from: <http://www.statsoft.ru> (in Russian).
5. Package Microsoft Office. Available from: <http://www.office.microsoft.com>.
6. The statistical program CombiStats. Available from: <http://www.combistats.edqm.eu>.
7. The statistical program StatLIA. Available from: <http://www.brendan.com/software.html>.
8. The statistical program SAS. Available from: <http://www.sas.com/offices/europe/russia>.
9. Merkulov VA, Sakaeva IV, Koshechkin KA, Sboev GA. HPLC method for the analysis of Corticotropin 1-24 and Thymosin α 1 in medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; 4: 14–18 (in Russian).

AUTHORS:

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

Koshechkin KA. Head of Office of informatization. Candidate of Biological Sciences.

Kozlovich AV. Head of Department of System Analysis and Information Systems Support.

Kotikov VN. Analyst of Department of System Analysis and Information Systems Support.

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Принята к печати 03.06.2014 г.

Стандартные термины Европейской фармакопеи и их использование в российской фармакопейной практике

И.В. Сакаева, Е.И. Саканян, В.А. Меркулов, А.А. Матюшин,
О.Н. Губарева, Т.Б. Шемерянкина

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

Резюме: В статье описывается проведенная авторами работа по переводу стандартных терминов Европейской фармакопеи на русский язык. Гармонизация фармакопейных стандартов качества невозможна без упорядочивания и унификации специальных терминов, используемых в разных языках, поэтому перевод стандартных терминов Европейской фармакопеи на русский язык представляется важной и актуальной задачей. В статье представлен комплексный подход к решению данной задачи: на первом этапе авторами была изучена и проанализирована система стандартных терминов Европейской фармакопеи, предпосылки для ее создания, особенности ее устройства, функционирования и регулирования. Затем, на основе сравнения стандартных терминов Европейской фармакопеи и официальных наименований лекарственных форм, используемых в Российской Федерации, были выявлены сходства и различия анализируемых терминологических систем. Результаты исследования позволили авторам сформулировать подходы к переводу стандартных терминов Европейской фармакопеи на русский язык и предложить свой вариант перевода, который, после надлежащего согласования, будет размещен на официальном сайте Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению.

Ключевые слова: фармацевтическая терминология; стандартные термины; Европейская фармакопея; лекарственные формы; пути введения; гармонизация.

Библиографическое описание: Сакаева ИВ, Саканян ЕИ, Меркулов ВА, Матюшин АА., Губарева ОН, Шемерянкина ТБ. Стандартные термины Европейской фармакопеи и их использование в российской фармакопейной практике. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 51–55.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA STANDARD TERMS AND THEIR USE IN RUSSIAN PHARMACOPOEIAL CONTEXT

I.V. Sakaeva, E.I. Sakanyan, V.A. Merkulov, A.A. Matyushin, O.N. Gubareva, T.B. Shemeryankina
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article is devoted to the translation of Standard Terms of the European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) into the Russian language. Harmonization of pharmacopoeial standards inevitably involves standardization and alignment of specialist terms used in different languages, therefore the translation of Ph.Eur. Standard Terms into Russian represents a topical and pressing issue. The article proposes a complex approach to solving this issue: first the authors performed an analysis of Ph.Eur. Standard Terms system, i.e. its background, aims, structure, functioning and regulation. Next they carried out a comparative analysis of Ph.Eur. Standard Terms and relevant Russian specialist terms. The analysis revealed similarities and differences between the two terminological systems and helped to develop an efficient approach to the translation of the Ph.Eur. Standard Terms into Russian. Finally the translation was performed taking into account all relevant data obtained during the study. Upon finalizing the translated Standard Terms will be posted on the EDQM official site.

Key words: pharmaceutical terminology; standard terms; European Pharmacopoeia; dosage forms; routes of administration; harmonization.

Bibliographic description: Sakaeva IV, Sakanyan EI, Merkulov VA, Matyushin AA, Gubareva ON, Shemeryankina TB. European Pharmacopoeia standard terms and their use in russian pharmacopoeial context. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 51–55.

Общемировые процессы, направленные на повышение качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС), диктуют необходимость совершенствования существующих международных (GMP, GCP, GLP) и национальных стандартов и разработки новых. Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) является сводом общих фармакопейных статей и фармакопейных статей, которые по сути представляют собой стандарты качества лекарственных средств, а также лекарственных форм, методов анализа и т.д. [1].

Гармонизация требований общих фармакопейных и фармакопейных статей ГФ РФ с требованиями монографий ведущих зарубежных фармакопей (Европейской, Американской, Японской, Фармакопей Великобритании, стран Таможенного союза), а также Надлежащей фармакопейной практики (GPhP) требует унификации не только их содержания, но и унификации понятийного аппарата — системы специальных терминов, предназначенных для однозначной интерпретации регламентируемых стандартами ГФ РФ и ее зарубежными аналогами. Как показывает

практический опыт, зачастую перевод специализированной фармацевтической терминологии не является унифицированным, что недопустимо в случае стандартов, регламентирующих качество ЛС [2].

Впервые необходимость терминологической гармонизации была отмечена Комиссией Европейского Союза, в ответ на запрос которой Комиссия Европейской фармакопеи разработала списки стандартных терминов (СТ), предназначенные для использования в заявке на регистрацию, сводной характеристике препарата (Summary of Product Characteristics (SmPC)), при его маркировке и в электронной переписке. СТ обладают двойным назначением: во-первых, они предоставляют пациентам, лечащим врачам, провизорам и фармацевтам необходимую информацию, а во-вторых позволяют различать лекарственные препараты, выпущенные разными производителями под одним и тем же торговым или международным непатентованным названием. Ввиду того, что сводная характеристика препарата и его маркировка ориентированы, в первую очередь, на пациента, необходимо, чтобы СТ или их комбинации были понятны конечному пользователю. Они должны содержать всю необходимую информацию о свойствах и использовании конкретного лекарственного средства. Краткие СТ могут быть обозначены на маркировке лекарственного препарата и в листе-вкладыше.

СТ представляют собой терминологические единицы, относящиеся к области лекарственных форм, путей или методов введения ЛС в организм, а также упаковке, упорочным средствам и устройствам для введения, используемым в медицине и ветеринарии. Электронная база данных терминов также содержит список внесенных в перечень СТ изменений, решения Рабочей группы по стандартным терминам и европейской фармакопейной комиссии, а также пояснения относительно различного статуса тех или иных терминов. Изменения в список могут вносить только национальные европейские регуляторные (фармако-

пейные) органы, а также Европейское агентство по лекарственным средствам и Еврокомиссия. В настоящее время список СТ доступен в электронном виде по подписке на официальном сайте EDQM [3].

На текущий момент несколько сотен терминов представлены на 32 языках мира, среди которых, помимо английского, немецкого, французского и испанского и прочих европейских языков, присутствуют также переводы на языки стран бывшего СССР — эстонский, литовский, латвийский, а также белорусский, украинский и казахский. Однако, несмотря на статус наблюдателя Российской Федерации в Комиссии Европейской фармакопеи и общей направленности на гармонизацию в данной области, на текущий момент адаптированного перевода СТ на русский язык в базе СТ не представлено.

Принимая во внимание вышеизложенные аспекты, в рамках сотрудничества между ГФ РФ и Комиссией Европейской фармакопеи проведена работа по переводу и адаптации тех СТ Европейской фармакопеи (ЕФ), которые широко используются в отечественной фармакопейной практике. Данная работа является не просто еще одним шагом в сторону гармонизации терминологического аппарата ГФ РФ и ЕФ, но и позволит заявителям использовать более корректные формулировки в рамках формирования материалов регистрационного досье при подачи заявок на регистрацию лекарственных средств в Российской Федерации.

База СТ по своей структуре состоит из введения, правил пользования, хронологической истории обновления базы СТ, непосредственно базы СТ на различных языках и подробной информации о каждом термине. Информация, детально представленная для каждого термина, приведена в таблице 1.

После поля «Definition» (Определение) в базе СТ приведены переводы каждого СТ на национальные языки стран-членов Комиссии Европейской фармакопеи и стран-наблюдателей. Колонка «Revised»

Таблица 1

СВЕДЕНИЯ О СТАНДАРТНОМ ТЕРМИНЕ

№ п/п	Обозначение строки-термина	Примечание
1	ID number	Индивидуальный номер термина
2	English	Английское наименование термина
3	Created on	Дата создания термина
4	Ph.Eur. monograph	Ссылка на монографию ЕФ, в которой используется данный термин
5	Status	Статус конкретного термина, который может принимать следующие значения: «Current» — термин актуален для использования; «Deprecated» — термин, не рекомендован для использования, но сохранен в базе данных для справочных целей (в поле «Definition», в подобном случае, приводится ссылка на рекомендуемый термин); «Rejected» — термин отклонен и не используется, однако сохранен в терминологической базе, дабы избежать его повторного внесения.
6	Domain	Область использования термина («Н» — если термин употребляется в связи с лекарственными средствами для применения у человека, «V» — если термин используется в ветеринарии, «Н+V» — если термин используется в обеих областях)
7	Definition	Описательное определение термина

Language	Term	Revised
ID number	50065000	
English	Tablet and powder for oral solution	
Created on	before 5 March 2009	
Status	Current	
Domain	H+V	
French	Comprimé et poudre pour solution buvable	20/07/2009
Italian		
Spanish	Comprimido y polvo para solución oral	05/10/2006
Portuguese	Comprimido e pó para solução oral	26/11/2008
Romanian	Comprimat și pulbere pentru soluție orală	11/08/2006
German		
Dutch	Tablet en oplosmiddel voor drank	13/08/2009
Danish	Tablet og pulver til oral opløsning	10/11/2012
Norwegian	Tablett og pulver til mikstur, oppløsning	27/04/2007
Icelandic	Tafla og mixtúruft, lausn	24/07/2006
Swedish	Tablett och pulver till oral lösning	21/03/2007
Finnish	Tabletti ja jauhe oraaliuosta varten	03/07/2008
Estonian	Suukaudse lahuse tablett ja pulber	18/02/2009
Turkish	Oral çözelti tableti ve tozu	12/01/2007
Kazakh	Оральдік ерітіндіге арналған таблетка және ұнтақ	01/06/2010
Hungarian	Tabletta és por belsőleges oldathoz	22/08/2006
Czech	Tableta a prášek pro perorální roztok	06/10/2006
Slovak	Tableta a prášok na perorálny roztok	01/08/2006
Slovene	Tableta in prašek za peroralno raztopino	19/01/2007
Croatian	Tableta i prašak za oralnu otopinu	24/04/2008
Serbian	Tableta i prašak za oralni rastvor	02/08/2006
Polish	Tabletka i proszek do sporządzania roztworu doustnego	11/06/2007
Lithuanian	Tabletė ir milteliai geriamajam tirpalui	13/09/2006
Latvian		
Russian		
Ukrainian	Таблетка та порошок для орального розчину	04/04/2013
Bulgarian	Таблетка и прах за перорален разтвор	13/06/2006
Macedonian		
Greek	Δισκίο και κόκκοι για πόσιμο διάλυμα	26/07/2007
Albanian	Tabletë dhe pluhur për tretësirë që merret nga goja	01/12/2008
Maltese	Pillola u trab għal soluzzjoni orali	04/07/2006
Chinese		

Рис. 1. Терминологическая статья «Таблетки и порошки для приготовления раствора для приема внутрь»

(Пересмотр) указывает на дату пересмотра того или иного термина на национальном языке. Пример терминологической статьи для «Таблеток и порошков для приготовления раствора для приема внутрь» приведен на рисунке 1.

Все термины в базе СТ ЕФ разделены на пять основных категорий:

- лекарственные формы (ЛФ);
- краткие термины (термины, понятные пациенту)
- пути и способы введения ЛС в организм;
- контейнеры, укупорочные элементы и устройства для введения ЛС в организм;
- комбинированные термины.

В разделе «Лекарственные формы» приведены термины, характеризующие как наиболее распространенные, так и ряд нетрадиционных ЛФ, в виде

которых могут быть зарегистрированы ЛС. Так, помимо Tablet (таблетка), Eye drops (капли глазные), Granules (гранулы), в списке ЛФ приведены Rectal tampon (тампон ректальный), Implantation tablet (таблетка для имплантации) и Medicated sponge (медицинская губка), а также ряд других форм, отсутствующих на отечественном рынке.

На примере раздела, посвященного ЛФ, можно продемонстрировать основные принципы построения СТ. Так, помимо непосредственного обозначения ЛФ, в терминологическую единицу может быть включен путь введения ЛС, технологические особенности получения ЛФ, а также возможные пути трансформации одной ЛФ в другую. Принцип построения терминологических единиц для ЛФ «таблетки» приведен в таблице 2.

Сходные принципы используются при построении терминов, относящихся к другим категориям. Необходимо отметить последовательность используемых терминологических конструкций, что является залогом единообразия оформления нормативной документации при регистрации ЛС, а также при его стандартизации, маркировке и реализации.

Во втором разделе приведен перечень кратких терминов, обозначающих различные ЛФ. Так как раздел ориентирован на пациентов, то приводимые в нем термины являются упрощенными и доступными для понимания широким кругом неспециалистов. Краткие термины могут также использоваться при маркировке ЛС, поскольку практически всегда объем информации, требуемый для маркировки, существенно меньше, нежели вносимый в инструкции по медицинскому применению и регистрационные документы на лекарственные препараты.

Термины, указывающие на возможные пути введения ЛС в организм, представлены в третьем разделе базы СТ. Необходимо отметить, что каждый термин обозначает только один путь введения; если лекарственный препарат можно ввести несколькими путями, то соответствующий термин автоматически попадает в категорию «комбинированных терминов» и соответствующая терминологическая единица должна содержать в себе все необходимые элементы, указывающие на его возможные пути введения. В качестве примера можно привести термин «Ear/eye drops, solution» (т.е. капли, предназначенные как для введения в слуховой проход, так и для офтальмологического применения) — в русском переводе ему будет соответствовать комбинированный термин «капли ушные/глазные, раствор».

Таблица 2

ПРИНЦИП ПОСТРОЕНИЯ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ ЕДИНИЦ БАЗЫ СТ ЕФ НА ПРИМЕРЕ ЛФ «ТАБЛЕТКА»

	Основа термина	+ путь введения	+ особенность ЛФ	+ трансформация ЛФ
Английский термин	Tablet	Buccal tablet	Muco-adhesive buccal tablet	Tablet for vaginal solution
Русский термин	Таблетка	Таблетка защежная	Таблетка защежная мукоадгезивная	Таблетка для получения раствора вагинального

Отдельную группу составляют термины, относящиеся к области первичной упаковки, укупорочным средствам, а также устройствам, предназначенным для введения ЛС в организм пациента.

В последний раздел базы СТ включены комбинированные термины, которые состоят из нескольких терминологических единиц из предыдущих групп. Наличие данной группы терминов обусловлено необходимостью приведения дополнительной информации, чтобы наиболее полно охарактеризовать ту или иную ЛФ. К примеру, термин, обозначающий лекарственные препараты, представляющие собой раствор для инъекций в предварительно заполненных шприцах (Solution for injection in pre-filled syringe), является комбинацией термина «раствор для инъекций» (Solution for injection) и термина, обозначающего первичную упаковку данной ЛФ — «шприц, предварительно заполненный» (Pre-filled syringe). Аналогичная схема образования комбинированных терминов используется в том случае, если препарат находится под давлением, или же применяется как компонент различных устройств для введения, или в первичной упаковке, снабженной различными системами дозирования. В том случае, если лекарственный препарат может вводиться несколькими путями или способами, то в комбинированных терминах для их разделения используется «/» (косая черта), например:

- solution for injection/infusion (раствор для инъекций/инфузий);
- nasal/oromucosal solution (раствор назальный/оромукозный).

В результате анализа терминологических единиц, относящихся к ЛФ, проведенного с опорой на ГФ РФ и ЕФ 8 изд., было установлено, что для большинства терминов существуют корректные русскоязычные аналоги [4–6]. Также были выделены три группы терминов, относящихся прежде всего к ЛФ, при адекватном переводе которых возникли определенные сложности:

- ЛФ, обозначающие не непосредственно ЛФ, а конечную физическую форму доставки ЛС в организм пациента;
- ЛФ с устаревшими наименованиями;
- несколько англоязычных терминов, имеющих один русскоязычный аналог или не имеющие такового.

К первой группе терминов относятся, в частности, ЛФ, обозначаемые в базе как «Inhalation vapour, powder», «Inhalation vapour, capsule», «Inhalation vapour, solution», «Inhalation vapour, tablet», «Inhalation vapour, ointment». В данном случае традиционные ЛФ (порошок, капсула, таблетка и др.) растворяются в горячей воде для получения пара, который за-

тем вдыхается пациентом. В ГФ РФ для обозначения данных ЛФ используются, в частности, термины «порошок для приготовления раствора для ингаляции», «лиофилизат для приготовления раствора для ингаляций», однако сам пар, получаемый в результате растворения ЛФ, как отдельная лекарственная форма рассматриваться не может. Таким образом, при переводе терминов вида «Inhalation vapour, [ЛФ]» целесообразно использовать терминологическую конструкцию «[ЛФ] для приготовления раствора для ингаляции», либо, если ЛФ непосредственно используется для ингаляции — «[ЛФ] для ингаляции».

Ко второй группе можно отнести «Cachet» (крахмальные капсулы, облатки) — твердые ЛФ, представляющие собой дискообразную оболочку, внутри которой заключено действующее вещество. В настоящее время в ГФ РФ данная лекарственная форма не представлена, однако в базе СТ ЕФ она по-прежнему присутствует.

К третьей группе терминов можно отнести, например, «Impregnated pad» — кусочек абсорбирующего материала, пропитанный жидким ЛС, и «Impregnated plug» — кусочек твердого материала (например, полиэтилена), обычно пористого, в который введено жидкое, мягкое или твердое ЛС. Если первый из указанных терминов можно адекватно перевести на русский язык как «Тампон с пропиткой», то в отношении второго термина в базе СТ приведено указание, что «impregnated plug» не является имплантатом, губкой, подушечкой (pad) или тампоном. Таким образом, смысловой перевод данного термина как «тампон с пропиткой» невозможен, так как явно присутствует указание на то, что это две разные ЛФ. Дословный перевод «plug» как «пробка», «затычка», «заглушка» не является корректным ни по стилю, ни по смыслу. Таким образом, корректный перевод данного термина остается пока под вопросом.

Вышеприведенные примеры еще раз демонстрируют сложность и неоднозначность перевода фармацевтической терминологии. В дополнение, проведенная работа указывает на необходимость гармонизации наименований ЛФ между отечественной Фармакопеей и зарубежными фармакопеями, в частности ЕФ. Отмечая активную терминологическую работу Комиссии Европейской фармакопеи, в состав которой входит соответствующая рабочая группа, необходимо подчеркнуть, что русскоязычный перевод СТ ЕФ является не только дополнительным вкладом в решение проблемы переводной фармацевтической терминологии, но и еще одним шагом ГФ РФ на пути к общемировой гармонизации фармакопейных стандартов качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ. Собрание законодательства 2010; 16: ст. 1815.
2. Миронов АН, Бунятян НД, Саканян ЕИ, Губарева ОН, Матюшин АА. К вопросу о гармонизации фармацевтической терминологии.

REFERENCES

1. On circulation of medicines: Federal Law of 12.04.2010 № 61-FZ. Laws comp., 2010; 16: art. 1815 (in Russian).
2. Mironov AN, Bunyatyan ND, Sakanyan EI, Gubareva ON, Matyshin AA. On harmonization of pharmaceutical terminology. Vedomosti Nauchnogo

- Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 2: 33-37.
- Standard terms [Интернет]. Available from: <http://www.edqm.eu/en/standard-terms-590.html>.
 - European Pharmacopoeia: EDQM. 8th Edition. [Интернет]. Available from: <http://online6.edqm.eu/ep801/#>
 - Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2008.
 - Государственная Фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина; 1991.

ОБ АВТОРАХ:

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

Сакаева Ирина Вячеславовна. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Саканян Елена Ивановна. Директор Центра фармакопей и международного сотрудничества, д-р фарм. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Первый заместитель генерального директора, д-р мед. наук.

Матюшин Алексей Аркадьевич. Начальник отдела международного сотрудничества, канд. фарм. наук.

Губарева Ольга Николаевна. Заместитель начальника отдела международного сотрудничества.

Шемерянкина Татьяна Борисовна. Начальник отдела государственной фармакопей и фармакопейного анализа, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Матюшин Алексей Аркадьевич; Matyushin@expmed.ru

Статья поступила 12.03. 2014 г.

tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2013; 2: 33-37 (in Russian).

- Standard terms [Internet]. Available from: <http://www.edqm.eu/en/standard-terms-590.html>.

- European Pharmacopoeia: EDQM. 8th Edition. [Интернет]. Available from: <http://online6.edqm.eu/ep801/#>

- State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th ed. Moscow: Nauchny tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya; 2008 (in Russian).

- State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. Vol. 1, 2. Moscow: Meditsina; 1991 (in Russian).

AUTHORS:

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

Sakaeva IV. Deputy Director General for the expertise of drugs. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Sakanyan EI. Director of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Merkulov VA. First Deputy Director General. Doctor of Medical Sciences.

Matyushin AA. Head of the Department of international cooperation. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Gubareva ON. Deputy head of the Department of international cooperation.

Shemeryankina TB. Head of the Department of State Pharmacopoeia and pharmacopoeia analysis. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 10.04 2014 г.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2014 ГОДА



Оформить подписку на журнал

«ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»

можно в любом почтовом отделении России.

Индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» «Газеты. Журналы» на второе полугодие 2014 года – **25122**

Стоимость подписки на второе полугодие 2014 года

- два номера журнала – **400 руб.**
- один номер журнала – **200 руб.**

Развитие фармакоэкономического анализа в соответствии с современными требованиями системы здравоохранения Российской Федерации

Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик, М.В. Проценко, Н.Г. Голоенко

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

Резюме: Оценена роль фармакоэкономического анализа при принятии решений в области системы здравоохранения Российской Федерации. В настоящее время разработана адекватная условиям отечественной системы здравоохранения методология фармакоэкономического анализа и накоплен значительный объем российских исследований в этой области. Требование фармакоэкономической оценки при подаче заявления о включении лекарственных препаратов в программы лекарственного обеспечения (перечни) присутствовало лишь в одном нормативно-правовом документе (приказ Минздравсоцразвития от 15 февраля 2006 года № 93) и не было детализировано. В настоящее время разработан и находится на этапе принятия проект Постановления Правительства Российской Федерации «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов», который содержит, в том числе требования, предъявляемые к фармакоэкономическим оценкам лекарственных препаратов. Принятие данного документа обеспечит системное внедрение фармакоэкономического анализа в процедуру принятия решений о включении/исключении лекарственных препаратов в программы лекарственного обеспечения (перечни). В этом аспекте авторами рассмотрены требования и подходы к интерпретации фармакоэкономической оценки лекарственного препарата при подаче заявления на его включение/исключение в государственные программы лекарственного обеспечения, содержащихся в актуальной версии проекта Постановления Правительства Российской Федерации.

Ключевые слова: фармакоэкономика; система здравоохранения; перечни лекарственных средств; правила включения/исключения; анализ «влияния на бюджет»; анализ «затраты—эффективность».

Библиографическое описание: Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ, Проценко МВ, Голоенко НГ. Развитие фармакоэкономического анализа в соответствии с современными требованиями системы здравоохранения Российской Федерации. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 56–61.

DEVELOPMENT OF PHARMACOECONOMIC ANALYSIS ACCORDING TO CURRENT REQUIREMENTS OF HEALTH CARE SYSTEM IN THE RUSSIAN FEDERATION

R.I. Yagudina, A.Yu. Kulikov, V.G. Serpik, M.V. Protsenko, N.G. Golovenko

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

Abstract: The role of pharmacoeconomic analysis in the field of decision-making in the health care system of the Russian Federation was evaluated. At the moment the methodology of pharmacoeconomic analysis which is adequate to the national health care system is elaborated and the considerable amount of national research in this field is gathered. The requirement to perform pharmacoeconomic evaluation when applying for including a drug in the Drug Supply Program (lists) has been only presented in a single legal document (the Order of the Ministry of Health and Social Development of February 15, 2006 № 93) and has not been detailed. At the moment the draft Resolution of the Russian Government «On the approval of regulations for the formation of drug lists» is elaborated and is undergoing the adoption procedure, it includes the requirements for pharmacoeconomic evaluations of drugs. The adoption of the mentioned document will provide a comprehensive implementation of pharmacoeconomic analysis in decision-making procedure for the purpose of inclusion/exclusion of a drug in the Drug Supply Program (lists). In this aspect, the authors consider the requirements and the approaches to the interpretation of drug pharmacoeconomic evaluation when applying for its inclusion/exclusion in government programs of drug supply, which are presented in the current version of the draft Resolution of the Russian Government.

Key words: pharmacoeconomics; health care system; drug lists; requirements for including/excluding procedure; «budget impact analysis»; «cost-effectiveness» analysis.

Bibliographic description: Yagudina RI, Kulikov AY, Serpik VG, Protsenko MV, Golovenko NG. Development of pharmacoeconomic analysis according to current requirements of health care system in the Russian Federation. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 56–61.

В настоящий момент система здравоохранения России проходит этап активного развития. В частности, в соответствии с возможностями происходит расширение программ лекарственного обеспечения, направленное на увеличение доступа граждан к инновационным, высокоэффективным препаратам. В то же время, включение указанных препаратов в го-

сударственные программы лекарственного обеспечения может сопровождаться значительным повышением нагрузки на бюджет системы здравоохранения в связи с их высокой стоимостью.

В этих условиях, учитывая ограниченные возможности финансирования, возрастает роль принятия оптимальных решений при вопросе о включении (ис-

ключении) лекарственных препаратов в государственные программы лекарственного обеспечения. Указанные решения систематически могут приниматься ответственными лицами лишь при предоставлении им релевантной и достоверной информации о рассматриваемых лекарственных средствах, характеризующей их с позиции ключевых аспектов организации системы здравоохранения — клинических и экономических последствий. Одним из наиболее распространенных и эффективных подходов, используемых в международной практике для обеспечения лиц, принимающих решения (ЛПР), соответствующими данными о лекарственных препаратах, является фармакоэкономический анализ [2]. В настоящее время в развитых и многих развивающихся странах, в т.ч. стран Восточной Европы и Латинской Америки, наличие эффективного фармакоэкономического профиля лекарственного препарата является обязательным условием его включения в программы лекарственного обеспечения, финансируемые государством. При этом, основываясь на анализе зарубежного опыта, можно выделить несколько этапов внедрения фармакоэкономического анализа в практику принятия решений [2, 7, 8]:

- начальный этап, который характеризуется рекомендательным характером предоставления фармакоэкономической оценки;
- базовый этап, при котором требование о предоставлении фармакоэкономических заключений закреплено в нормативно-правовой базе и носит обязательный характер;
- продвинутый этап, отражающий переход к комплексной оценке лекарственных препаратов — оценке технологии здравоохранения (ОТЗ).

Рассматривая историю развития фармакоэкономического анализа в России, можно отметить, что проведение первых исследований на основе фармакоэкономической методологии началось в начале 2000 годов, а уже в 2006 году рекомендации к предоставлению результатов фармакоэкономической оценки препаратов при их подаче в программы лекарственного обеспечения были оформлены законодательно:

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития от 15 февраля 2006 года № 93 «Об организации работы по формированию Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи»:

«... 2. Перечень формируется с учетом предложений субъектов обращения лекарственных средств, органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, ученых и специалистов в сфере здравоохранения, содержащих сведения :

...

— результаты фармакоэкономических исследований».

Одновременно с этим происходило развитие и методологической базы фармакоэкономического анализа применительно к особенностям отечественных условий, что позволяло получать более точные и востребованные данные фармакоэкономических оценок использования лекарственных препаратов в Российской Федерации. Это стало возможным благодаря росту научного потенциала данного направления: формировались научные центры, занимающиеся задачей проведения фармакоэкономических исследований и имплементацией полученных оценок в практику принятия решений в области здравоохранения; подготавливались специалисты данного профиля и т.п. Повышение актуальности и востребованности фармакоэкономики в Российской Федерации нашло свое отражение в увеличении числа тематических конференций, конгрессов, появлении специализированных научных изданий. Необходимо отметить, что на базе возникших научных центров были разработаны соответствующие образовательные программы, по которым стало проводиться обучение фармакоэкономике специалистов в области здравоохранения, в т.ч. и ЛПР.

При этом, описывая развитие фармакоэкономического анализа в Российской Федерации, представляется важным выделить его особенности. В частности, первостепенное внимание ЛПР уделяют информации о фармакоэкономических последствиях применения препарата, имеющих денежное выражение, что предопределило высокую востребованность такого вида фармакоэкономического анализа как анализ «влияния на бюджет» наряду, конечно же, с анализом «затраты—эффективность». Анализ «влияния на бюджет» основан на расчете разности суммы совокупных затрат, связанных с использованием сравниваемых ЛС и позволяет определить результат сравнения: будет достигнута экономия или нужны дополнительные ресурсы. Другими словами, анализ «влияния на бюджет» позволяет определить, достаточен ли бюджет данной конкретной системы здравоохранения для внедрения рассматриваемого ЛС, оперируя в отличие от анализа «затраты—эффективность» не интегрированными оценками эффективности использования вложенных средств, а соотнося локальный реальный (имеющийся) объем финансирования с затратами на применение ЛС и количеством пациентов, которым в рамках данного бюджета должна быть оказана помощь [1, 3, 5, 6].

С другой стороны, субъекты, составляющие Российскую Федерацию, имеют выраженные различия по целому ряду признаков, учитываемых при принятии решений в сфере здравоохранения: уровню экономического развития, эпидемиологической ситуации, демографическим характеристикам и т.п. — что в свою очередь может найти свое отражение в том, что фармакоэкономическая приемлемость одного и того же препарата может различаться от региона к региону. В этой связи при выполнении фармакоэкономического

ческого анализа как для федеральных программ лекарственного обеспечения, так и для региональных, требуется учет приведенных выше особенностей, что подразумевает проведение индивидуальной фармакоэкономической оценки для каждого региона. Существенно облегчает проведение фармакоэкономической оценки для отдельных субъектов Российской Федерации фармакоэкономическое моделирование — инструмент фармакоэкономики, который расширяет возможности фармакоэкономического анализа, позволяя прогностически оценить отдаленные фармакоэкономические последствия применения лекарственного препарата, а также получить фармакоэкономические заключения в режиме настоящего времени на основе введенных локальных (в т.ч. региональных) данных о системе здравоохранения [4].

Но вместе с тем, до недавнего времени проведение фармакоэкономической оценки лекарственных средств, а равно как и использование полученной информации ЛПР при ответе на вопрос о целесообразности включения лекарственных препаратов в программы лекарственного обеспечения носило точечный (приказ Минздравсоцразвития от 15 февраля 2006 года № 93) характер. В этой связи, учитывая наличие сформированной научной методологической базы фармакоэкономического анализа, а также международный опыт, основным направлением развития фармакоэкономики стала работа по созданию общих правил по использованию фармакоэкономических данных при включении (исключении) лекарственных препаратов в программы лекарственного обеспечения в рамках системы здравоохранения Российской Федерации. Результатом этой работы в настоящий момент является проект Постановления Правительства РФ «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов», который предлагает единые правила формирования перечней лекарственных средств для государственных программ лекарственного обеспечения в России, и в том числе регламентирующий использование фармакоэкономических данных.

Описываемый проект Постановления Правительства РФ распространяет свои требования на формирование следующих перечней лекарственных средств:

- перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее — перечень ЖНВЛП);
- перечня закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (далее — перечень лекарственных препаратов по дорогостоящим нозологиям);
- перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных

препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (далее — перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан).

Формирование перечня ЖНВЛП, перечня лекарственных препаратов по дорогостоящим нозологиям, перечня лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан (далее — перечни лекарственных препаратов) должно осуществляться Комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее — Комиссия), положение и состав которой утверждаются Министерством здравоохранения Российской Федерации. В состав Комиссии входят представители Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее — Министерство), Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, Министерства финансов Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты населения Российской Федерации, Министерства регионального развития Российской Федерации, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей, Федерального медико-биологического агентства, Федеральной антимонопольной службы, Федерального агентства научных организаций, государственных образовательных медицинских организаций, государственных образовательных фармацевтических организаций, государственных научно-исследовательских медицинских организаций, государственных научно-исследовательских фармацевтических организаций.

В документе содержатся требования к форме предоставления и объему информации о клинической эффективности, безопасности и фармакоэкономической (клинико-экономической) эффективности препаратов, а также описывается предполагаемый регламент проводимой экспертизы. Учитывая заявленную тему, в настоящей статье рассматриваются только те положения проекта, которые характеризуют требования к предоставлению и интерпретации фармакоэкономических (клинико-экономических) данных.

При подаче препарата на включение в государственные программы лекарственного обеспечения (форма «Предложение о включении лекарственного препарата в перечень лекарственных препаратов» — приложение 1 проекта Постановления Правительства РФ) или исключение из них (форма «Предложение об исключении лекарственного препарата из перечней лекарственных препаратов» — приложение 2 проекта Постановления Правительства РФ) соответственно в подпунктах 5.4. для формы включения и 5.2. для формы исключения должны быть представлены данные о клинико-экономических (фармакоэкономических) характеристиках лекарственного препарата, включая: полнотекстовые версии клинико-экономических исследований (статьи, отчеты на русском языке или переведенные на русский язык, заверенные заявителем), указываются сведения об авторах, названии

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Критерии оценки	Результат оценки		Шкала оценки
1. Представленные затраты на курс или год терапии лекарственным препаратом	Выше затрат на терапию препаратом сравнения, имеющимся в перечне, по расчетной цене	выше на 100% и более	-10
		выше на 80%	-8
		выше на 60%	-6
		выше на 40%	-4
		выше на 20%	-2
		выше на 10%	-1
	Соответствуют затратам на терапию препаратом сравнения, имеющимся в перечне, по расчетной цене	не отличается более чем на 10%	0
	Ниже затрат на терапию препаратом сравнения, имеющимся в перечне, по расчетной цене	ниже на 10 %	+1
		ниже на 20 %	+2
		ниже на 40 %	+4
ниже на 60 %		+6	
	ниже на 80 % и более	+8	
Итого по шкале оценки представленных затрат			
2. Преимущества по экономической эффективности лекарственного препарата в сравнении с препаратами сравнения (по каждому из представленных или найденных самостоятельно исследований)	Применение лекарственного препарата приводит к снижению общих затрат (указать отдельно – прямых и непрямых) в сфере здравоохранения (влияние на бюджет)	до 20%	+ 2
		от 21 до 40%	+4
		от 41 до 60%	+6
		от 61 до 80%	+8
		более 80%	+10
	Применение лекарственного препарата не требует увеличения общих затрат (указать отдельно – прямых и непрямых) на здравоохранение (влияние на бюджет)		0
	Применение лекарственного препарата требует увеличения общих затрат (указать отдельно – прямых и непрямых) в сфере здравоохранения (влияние на бюджет)	до 20%	-2
		от 21 до 40%	-4
		от 41 до 60%	-6
		от 61 до 80%	-8
		более 80%	-10
	Оценка затраты/эффективность (соотношение показателя вносимого препарата по сравнению с включенными лекарственными препаратами)	Снижение показателя	+1
		Повышение показателя	-1

исследования, ссылки на исследование, дизайн исследования (ретроспективное, проспективное, моделирование¹), вид анализа, сведения о лекарственных препаратах, которые использовались для сравнения с предлагаемым лекарственным препаратом, затраты, которые учитывались в исследовании, и количественные значения затрат в рублях, эффективность сравниваемых лекарственных препаратов (критерии оценки эффективности и количественные значения), результаты исследования, список литературы по схеме: автор, название исследования, выходные данные)².

¹ При использовании математического моделирования представляются в электронном виде все разработанные модели, а также допущения для разработки соответствующих моделей и формулы расчетов, использованные в моделях.

² С учетом положений части 6 статьи 18 Федерального закона

После направления сформированного пакета данных, характеризующих клиническую эффективность, безопасность и фармакоэкономическую эффективность лекарственного препарата, Комиссия в установленный срок (15 рабочих дней с даты поступления пакета данных) проводит документальную экспертизу предложения о включении (исключении) лекарственного препарата в перечни лекарственных препаратов / минимальный ассортимент и предоставляет заключение по ее результатам (приложение 3 проекта Постановления Правительства РФ). При документальной экспертизе проверяется надлежащее оформление предложения в соответствии с требованиями, содержащимися в форме приложения 3 проекта По-

«Об обращении лекарственных средств» и части 3 статьи 13 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Критерии оценки	Результат оценки		Шкала оценки
1. Представленные затраты на курс или год терапии лекарственным препаратом	Выше затрат на терапию препаратом сравнения, имеющимся в перечне, по расчетной цене	выше на ____%	
	Соответствует затратам на терапию препаратом сравнения, имеющимся в перечне, по расчетной цене	не отличается более, чем на 10%	
	Ниже затрат на терапию препаратом сравнения, имеющимся в перечне, по расчетной цене	ниже на ____%	
Итого по шкале оценки представленных затрат			
2. Преимущества по клинико-экономической эффективности лекарственного препарата в сравнении с препаратами сравнения (по каждому из представленных или найденных самостоятельно исследований)	Применение лекарственного препарата приводит к экономии (прямых и косвенных) затрат в сфере здравоохранения (влияние на федеральный и /или субъектов бюджет)	до ____%	
	Применение лекарственного препарата не требует увеличения (прямых и косвенных) затрат на здравоохранение (влияние на федеральный и /или субъектов бюджет)		
	Применение лекарственного препарата требует увеличения общих затрат (прямых и косвенных) в сфере здравоохранения (влияние на федеральный и /или субъектов бюджет)	до ____%	
Итого средняя оценка по шкале оценки преимуществ лекарственного препарата по клинико-экономической эффективности = $\sum$ баллов по каждому исследованию/ количество исследований			
Итоговая оценка = $\sum$ оценки представленной стоимости + средняя оценка по шкале оценки преимуществ лекарственного препарата по клинико-экономической эффективности			

становления Правительства РФ, полнота и достоверность представленной информации, в том числе ее соответствие Государственному реестру лекарственных средств для медицинского применения.

В случае соответствия направленного на экспертизу пакета документов требованиям согласно представленной ниже табл. 1 (приложение 4 проекта Постановления Правительства РФ) происходит количественная балльная оценка лекарственного препарата с позиции фармакоэкономики. Как следует из табл. 1, требования описываемого документа подразумевают помимо проведенного анализа затрат при оценке препарата также осуществление анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты—эффективность», при этом значение первых двух видов анализа имеют больший вес при интегральной оценке.

Минимальным условием включения препарата в государственные программы лекарственного обеспечения по критерию фармакоэкономической оценки согласно описываемому проекту Постановления Правительства РФ является сумма баллов для оцени-

ваемого препарата по всем фармакоэкономическим критериям не менее +4.

После проведения экспертизы Комиссией представляется соответствующее заключение (форма «Заключение по результатам проведения научной экспертизы предложения о включении (исключении) лекарственного препарата в перечни лекарственных препаратов» приложение 5 проекта Постановления Правительства РФ), пункт 6. которого содержит результаты количественной балльной оценки по фармакоэкономическим критериям (табл. 2).

Таким образом, в соответствии с вызовами и задачами, стоящими перед современной системой здравоохранения Российской Федерации, фармакоэкономический анализ, адаптированный к национальным условиям, находится на заключительном этапе системного внедрения на государственном уровне в процесс принятия решения в области лекарственного обеспечения, будучи представлен в полном объеме в проекте Постановления Правительства РФ «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриев РУ, Куликов АЮ, Аринина ЕЕ. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина; 2011.
2. Хабриев РУ, Ягудина РИ, Правдюк НГ. Оценка технологий здравоохранения. М.: Медицинское информационное агентство; 2013.
3. Ягудина РИ, Серпик ВГ, Сороковиков ИВ. Методологические основы анализа «затраты—эффективность». Фармакоэкономика 2014; 2(2): 23–27.

REFERENCES

1. Habriev RU, Kulikov AYU, Arinina EE. Methodological basis of the pharmacoeconomic analysis. Moscow: Meditsina; 2011 (in Russian).
2. Habriev RU, Yagudina RI, Pravdyuk NG. Health technology assessment. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013 (in Russian).
3. Yagudina RI, Serpik VG, Sorokovikov IV. Methodological basis of the analysis «cost—effectiveness». Farmakoekonomika 2014; 2(2): 23–27 (in Russian).

4. Куликов АЮ, Литвиненко ММ. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов. *Фармакоэкономика* 2014; 2(2): 9–15.
5. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Rodriguez Barrios JM, Wen-Yi Shau. Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012. Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value In Health* 2014; 17: 5–14.
6. Mullins D, Seal B, Seoane-Vazquez E, Sankaranarayanan J, Asche CV, Jayadevappa R, Won Chan Lee, Romanus DK, Junling Wang, Hay JW, Smeeding J. Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost-Effectiveness Analyses: Medicare, Medicaid and Other US Government Payers Perspectives. The ISPOR Drug Cost Task Force Report. Part IV. *Value In Health* 2010; 13: 18–24.
7. Danko D. Health technology assessment in middle-income countries: recommendations for a balanced assessment system. *Journal of Market Access & Health Policy* 2014, 2: 23181.
8. Davey P, Price N, Lees M, Makino K, Birinyi-Strachan L, Frost M. Comparison of Reimbursement Systems of Various Countries in Central and Eastern Europe, Africa, Middle East and Asia. *ISPOR Connections* 2005; 11(1): 4–5.
4. Kulikov AYU, Litvinenko MM. Methodological basis of the modeling during pharmacoeconomic studies: different levels of complexity and different values of the results. *Farmakoeconomika* 2014; 2(2): 9–15 (in Russian).
5. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Rodriguez Barrios JM, Wen-Yi Shau. Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012. Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value In Health* 2014; 17: 5–14.
6. Mullins D, Seal B, Seoane-Vazquez E, Sankaranarayanan J, Asche CV, Jayadevappa R, Won Chan Lee, Romanus DK, Junling Wang, Hay JW, Smeeding J. Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost-Effectiveness Analyses: Medicare, Medicaid and Other US Government Payers Perspectives. The ISPOR Drug Cost Task Force Report. Part IV. *Value In Health* 2010; 13: 18–24.
7. Danko D. Health technology assessment in middle-income countries: recommendations for a balanced assessment system. *Journal of Market Access & Health Policy* 2014, 2: 23181.
8. Davey P, Price N, Lees M, Makino K, Birinyi-Strachan L, Frost M. Comparison of Reimbursement Systems of Various Countries in Central and Eastern Europe, Africa, Middle East and Asia. *ISPOR Connections* 2005; 11(1): 4–5.

ОБ АВТОРАХ:

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

Ягудина Роза Исмаиловна. Директор Центра образовательных программ, д-р фарм. наук.

Куликов Андрей Юрьевич. Старший преподаватель отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ, канд. мед. наук.

Серпик Вячеслав Геннадьевич. Старший преподаватель отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ, канд. фарм. наук.

Голоенко Наталья Григорьевна. Старший преподаватель отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ, канд. фарм. наук.

Проценко Марина Валерьевна. Старший преподаватель отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ.

AUTHORS:

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

Yagudina RI. Director of the Center for Educational Programs. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Kulikov AU. Senior lecturer of the Center for Educational Programs. Candidate of Medical Sciences.

Serpik VG. Senior lecturer of the Center for Educational Programs. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Goloenko HG. Senior lecturer of the Center for Educational Programs. Candidate of Pharmaceutical Science.

Protsenko MV. Senior lecturer of the Center for Educational Programs.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ягудина Роза Исмаиловна; Yagudina@exrmed.ru

Статья поступила 14.07.2014 г.

Принята к печати 07.08.2014 г.

Программа международных тренингов Фармакопейной конвенции США, 2014 (Роквилль, США)

Фармакопейная конвенция США (The U.S. Pharmacopeial Convention, USP) является научной некоммерческой организацией, которая устанавливает стандарты, регламентирующие подлинность, качество, чистоту и эффективность лекарственных средств (ЛС) и лекарственных препаратов, пищевых продуктов. USP осуществляет сотрудничество с учеными, практиками и регуляторными органами более чем 140 стран, чтобы помочь защитить общественное здоровье во всем мире. Она является одной из самых авторитетных и влиятельных фармакопейных организаций в мире, а ее стандарты качества действуют не только в США, но и используются в 42 странах.

В 2012 году с целью создания дискуссионной площадки для научного и руководящего персонала из разных стран была организована Международная программа тренингов USP (ITP). При содействии научно-технического персонала USP программа тренингов также дает возможность участникам повысить квалификацию в фармакопейной (компендиальной) и смежных сферах.

31 марта – 8 апреля 2014 года в городе Роквилль (штат Мэриленд, США) в рамках Международной программы тренингов USP состоялся тренинг, организованный Фармакопейной конвенцией США, в котором приняли участие представители регуляторных и фармакопейных организаций из 12 стран мира, в том числе из России.

Семидневная программа тренинга включала в себя углубленное изучение многих тем, в том числе различных аспектов деятельности USP:

- USP и законодательная система;
- USP и организация управления;
- Синтетические ЛС;
- Биологические ЛС;
- ЛС растительного происхождения;
- Пищевые ингредиенты;
- Диетические добавки;
- Вспомогательные вещества;
- Разработка стандартных образцов;
- Обеспечение качества лекарственных средств и пищевых продуктов;
- Упаковка и дистрибуция;
- Программы проверок;
- Библиотека спектров;
- Микробиология;
- Публикации USP.

Тренинг открыла Dr. Angela Long с докладом об истории USP, ее организационной структуре, а также международных проектах. Подробно о структуре Фармакопеи США и Национального Формуляра, ее миссии, экспертном составе рассказал Dr. V. Srinivasan. Dr. Todd Cecil дополнил его доклад сообщением о перспективах модернизации Фармакопеи США и Национального формуляра и текущей деятельности в данном направлении.

Далее был представлен ряд докладов о различных группах лекарственных средств, включая безрецептурные и синтетические препараты. Так, Dr. Jon Clark подробно описал процессы, регламентированные разработки и утверждение монографий, требования к спонсорам, а также процедуры пересмотра и обновления монографий.

Dr. Maura Kibby осветила в своем докладе такую важную тему как подходы USP к анализу биологических и биотехнологических препаратов. Она подробно остановилась на структуре экспертных советов USP по данной проблематике, существующих стандартах и руководствах, показателях качества. Отдельно были рассмотрены методы анализа моноклональных антител и вакцин.

В продолжение темы об обеспечении качества ЛС докладчики подробно остановились на разделе «Упаковка и маркировка», затронув такие вопросы, как надлежащая маркировка различных групп ЛС, возможность вторичного использования упаковочной тары, упаковка и маркировка опасных ЛС, а также экстермпоральных ЛС.

Особый интерес участников тренинга вызвала группа докладов о стандартных образцах USP. Dr. Mark Pitluck представил общие сведения о количестве и структуре монографий на стандартные образцы, привел полную схему разработки и внедрения стандартных образцов, обратил внимание на обеспечении их качества, включая подтверждение пригодности для использования и хранения. После доклада состоялась экскурсия в Лабораторию стандартных образцов, где участники смогли увидеть большинство освещенных в докладе процессов.

В завершение необходимо отметить, что тренинг USP, проведенный на высоком организационном уровне, является важным и актуальным мероприятием, предоставляющим возможность обмена опытом и повышения квалификации специалистов, работающих в сфере контроля качества и регистрации лекарственных средств.

Т.В. Косарева

Владимир Григорьевич Кукес (к 80-летию со дня рождения)

8 сентября 2014 г. исполняется 80 лет со дня рождения Владимира Григорьевича Кукеса.

Кукес Владимир Григорьевич — доктор медицинских наук с 1970 г., профессор с 1974 г., член-корреспондент РАМН с 1993 г., академик РАМН с 1999 г., заслуженный деятель науки РФ с 1995 г., академик РАН (с 2014 г.), заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, директор Центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России.

В.Г. Кукес родился 8 сентября 1934 г. в г. Ленинграде в семье служащих. В 1957 г. окончил лечебный факультет I-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. С 1961 по 1964 гг. прошел аспирантуру на кафедре пропедевтической терапии у зав. кафедрой В.Х. Василенко. С 1961 по 1960 гг. прошел курсы повышения квалификации по клинической фармакологии у Б.Е. Вотчала в Центральном институте усовершенствования врачей (ныне Российской академии последиplomного образования). Свою профессиональную деятельность В.Г. Кукес начал в качестве врача Магаданской областной больницы (1957–1960 гг.), куда был направлен по распределению после окончания института. После защиты кандидатской диссертации работал ассистентом кафедры пропедевтической терапии 1964–1971 гг. I ММИ им. И.М. Сеченова под руководством И.И. Сивкова. В 1979 г. В.Г. Кукес, возглавив отдел клинической фармакологии I ММИ им. И.М. Сеченова, создал экспериментальный курс клинической фармакологии, который в 1985 г. был реорганизован в кафедру клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, которую он возглавляет по настоящее время.

В.Г. Кукес является одним из основоположников клинической фармакологии в России. В 1971 г. по его инициативе в I ММИ им. И.М. Сеченова был организован отдел клинической фармакологии, который явился первым подразделением клинической фармакологии в СССР. Под руководством В.Г. Кукеса были созданы учебные программы и методические разработки по преподаванию этой дисциплины в медицинских ВУЗах страны, написаны учебник «Внутренние болезни» (1981, 1986) на русском и испанском языках, учебник для лечебных факультетов



«Клиническая фармакология», который выдержал 5 переизданий (1991, 1999, 2003, 2006, 2008, 2014), учебник для фармацевтических факультетов «Клиническая фармакология и фармакотерапия» (2003, 2008, 2013), Практикум по клинической фармакологии (2011, 2013), подготовлено «Положение о специалисте—клиническом фармакологе».

Под руководством В.Г. Кукеса выполнено 25 докторских и 113 кандидатских диссертаций. Некоторые из его учеников возглавляют ведущие кафедры страны и ближнего зарубежья, работают клиническими фармакологами во многих странах

СНГ, В.Г. Кукес подготовил блестящую плеяду учеников, в число которых входят доктора медицинских наук, профессора — Стародубцев А.К., Цой А.Н., Ших Е.В., Раменская Г.В., Журавлева М.В., Сулейманов С.Ш., Сычев Д.А., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., Игонин А.А. и многие другие, под руководством которых, в свою очередь, были выполнены и защищены более 60 кандидатских и 10 докторских диссертаций. Среди специалистов, подготовленных В.Г. Кукесом и его учениками, есть граждане стран ближнего (страны СНГ) и дальнего зарубежья (Китай, Тайвань, Иран, Марокко).

Основные научно-исследовательские работы В.Г. Кукеса носят фундаментально-прикладной характер и посвящены наиболее приоритетным проблемам клинической фармакологии. Впервые в стране им предложено изучение комплексных вопросов клинической фармакологии, включающее исследование фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия и побочного действия лекарственных средств, разработаны и внедрены методы определения концентрации отечественных и зарубежных лекарственных средств в различных биологических средах организма, доказана необходимость проведения острого лекарственного теста для подбора эффективной и безопасной дозы препарата, прогнозирования его клинического эффекта и риска возможного побочного действия. Под его руководством и при непосредственном участии впервые в стране стали изучаться метаболизм и биоритмология лекарственных средств, методы гено- и фенотипирования ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, их клиническое значение для оптимизации фармакотерапии, лежащих в основе клинической фармакогенетики, молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных препаратов, клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых

каналов, бета-адреноблокаторов, антидепрессантов, витаминов в комплексных лекарственных препаратах и биологических жидкостях.

В настоящее время В.Г. Кукес активно развивает методологию персонализированной медицины с позиции клинической фармакологии: использование фармакогенетического тестирования, оценки активности изоферментов цитохрома Р-450 и транспортеров лекарственных средств для персонализации фармакотерапии пациентов с социально значимыми заболеваниями. Под руководством В.Г. Кукеса активно ведется разработка методологических основ поиска и оценки лекарственных средств, модулирующих активность систему элиминации ксенобиотиков и других функциональных систем.

В.Г. Кукес внес большой вклад в развитие отечественной фарминдустрии, принимая участие в разработке оригинальных отечественных лекарственных средств: форидона, ортофена, метиоприла, квидитена, этмозина, этагизина, в изучении фармакокинетики и фармакодинамики арбидола, небинтана, проксадолла, этоксилола и ряда других лекарственных препаратов. Эти разработки позволили пациентам получить препараты мирового уровня по доступным ценам.

В.Г. Кукес является автором более 400 научных публикаций, 45 из которых опубликованы в зарубежных журналах. Под его непосредственным руководством выпущено 21 монография, 8 учебников, 52 методических и учебных пособий для студентов медицинских ВУЗов и практических врачей. В.Г. Кукес — автор 16 изобретений и патентов.

Награды. Государственная премия СССР (1980 г.), премия Совета Министров Латвийской ССР (1990 г.).

В 1978 г. Президиум АМН СССР за монографию «Хроническая недостаточность кровообращения» присудил В.Г. Кукесу Премию им. Г.Ф. Ланга. В 1999 г. за большой вклад в развитие фармакологии В.Г. Кукес был награжден памятной медалью академика А.А. Лихачева. В 2004 г. стал лауреатом премии мэра города Москвы в области медицины за разработку нового оригинального отечественного лекарственного средства продетоксан для лечения наркомании, а в 2008 г. лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники. В 2008 году стал лауреатом Премии РАМН им. Н.П. Кравкова за лучшую работу в области фармакологии и токсикологии. В 2006 г. получил Почетное звание профессора ММА им. И.М. Сеченова. В.Г. Кукес награжден медалью за «Трудовую доблесть» в 1982 г., в 2005 г. Орденом Почета. В 2009 г. Лигой малочисленных народов и этнических групп награжден почетным знаком и медалью «За заслуги перед малочисленными народами России». В 2008 г. В.Г. Кукесу присвоено звание Почетного жителя муниципального образования Таганское в городе Москве.

Следует отметить не только высочайший профессионализм Владимира Григорьевича как ученого, врача, педагога, руководителя, но и его человеческие качества. Владимир Григорьевич помог очень многим людям в жизненных ситуациях, нет человека, который обратился бы к нему и кому он бы отказал в помощи в любой ситуации. Неравнодушие Владимир Григорьевича к делу и своим коллегам вызывает восхищение.

Дорогой Владимир Григорьевич! Коллективы, которые Вы возглавляете, Ваши ученики и друзья, от всей души поздравляют Вас с Юбилеем, желаем крепкого здоровья Вам и Вашим близким и удачи во всем.