

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

№ 4 2014

ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Е.Б. Нечаева, А.С. Осипов, О.А. Победин, И.В. Сакаева

Применение хроматографических колонок с фенильными сорбентами для анализа координационных соединений платины 3

О.В. Гунар, Н.Г. Сахно, М.В. Рощина, В.Э. Григорьева, В.А. Меркулов

Оценка микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств и видового спектра микроорганизмов-контаминантов 7

А.С. Осипов, Е.Б. Нечаева, О.А. Победин

Применение обращенно-фазовой хроматографии для анализа бензотония хлорида в глазных каплях 12

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Д.П. Ромодановский, А.П. Соловьева, А.С. Насонов, И.В. Кокин

Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности эндогенных веществ на примере мелатонина 17

В.В. Городецкий, Г.И. Городецкая, Е.В. Ших, Р.Е. Казаков, В.В. Смирнов

Возможности медикаментозной модуляции изоферментов цитохрома Р-450, метаболизирующих препараты сульфонилмочевины 22

И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Н.А. Озерецковский, Б.К. Романов, А.Н. Миронов

Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе 27

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, В.В. Дудченко, Н.Д. Бунятян, А.Н. Яворский

Рациональный выбор наименования как элемент системы оценки эффективности и безопасности лекарственных средств 32

А.А. Спасов, В.Ю. Федорчук, Н.А. Гурова, Н.И. Чепляева, Е.В. Резников

Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте. 39

В.А. Петросянц, А.В. Козлов

Влияние автоматизированных лабораторных информационных систем на изменение алгоритмов работы экспертного учреждения 46

Е.В. Ших, В.М. Булаев, О.А. Демидова, Н.Д. Бунятян

О гомеопатических лекарственных средствах, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации. 50

А.В. Козлов, В.А. Петросянц

Практика создания системы согласования документов организации с помощью электронной цифровой подписи 55

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Р.И. Ягудина, Е.Е. Аринина, Б.Б. Кондратьева, Н.И. Королева, В.А. Меркулов

Международный опыт и перспективы развития оценки технологий здравоохранения. . . . 59

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. Боковикова
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. Лепахин
Н.В. Медуницын
А.А. Мовсисянц
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)



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

E.B. Nechaeva, A.S. Osipov, O.A. Pobedin, I.V. Sakaeva

Chromatographic columns with phenyl sorbents for the analysis of platinum coordination complexes 3

O.V. Gunar, N.G. Sakhno, M.V. Roshchina, V.E. Grigorieva, V.A. Merkulov

Assessment of microbiological purity of non-sterile drugs and species spectrum of microbial contaminants 7

A.S. Osipov, E.B. Nechaeva, O.A. Pobedin

Reverse phase chromatography for the analysis of benzethonium chloride in eye drops 12

CLINICAL PHARMACOLOGY

D.P. Romodanovskiy, A.P. Solovieva, A.S. Nasonov, I.V. Kokin

The features of planning and assessment of bioequivalence research of endogenous substances as exemplified by melatonin 17

V.V. Gorodetskiy, G.I. Gorodetskaya, E.V. Shikh, R.E. Kazakov, V.V. Smirnov

Opportunities for pharmacological modulation cytochrome P450 isoenzymes metabolizing sulfonyleurea derivatives 22

I.I. Snegireva, K.E. Zatolochina, N.A. Ozeretskovsky, B.K. Romanov, A.N. Mironov

Vaccine pharmacovigilance in Russia: legal and regulatory framework, current stage of development 27

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

A.N. Mironov, I.V. Sakaeva, V.V. Dudchenko, N.D. Bunyatyan, A.N. Yavorskiy

Rational choice of a drug name as a part of the quality and safety assessment system 32

A.A. Spasov, V.U. Fedorchuk, N.A. Gurova, N.I. Cheplyaeva, E.V. Reznikov

Methodological approach to researching neuroprotective activity in experiment 39

V.A. Petrosyants, A.V. Kozlovich

The influence of automated laboratory information systems on the changes in operating procedures of an expert institution 46

E.V. Shikh, V.M. Bulayev, O.A. Demidova, N.D. Bunyatyan

On homeopathic medicines allowed for medical use in the Russian Federation 50

A.V. Kozlovich, V.A. Petrosyants

The development of the coordination system for organizational documents using electronic digital signature 55

PHARMACOECONOMICS

R.I. Yagudina, E.E. Arinina, B.B. Kondratieva, N.I. Koroleva, V.A. Merkulov

International experience and prospects for development of health technology assessment .. 59



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 12.11.2014.

Format 60×90/8.

Printed sheets: 8,0

Enamel-paper. Offset printing.

Order № 328.

Circulation of 200 copies

Printed by LLC «Asmin Print»

390029, Ruazan, Chkalova 19

Применение хроматографических колонок с фенильными сорбентами для анализа координационных соединений платины

Е.Б. Нечаева, А.С. Осипов, О.А. Победин, И.В. Сакаева

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

Резюме: Проведены исследования возможности применения хроматографических колонок с фенильными сорбентами для анализа координационных соединений платины. Установлено, что хроматографические колонки с фенильными сорбентами могут быть применены для анализа карбоплатина и оксалиплатина в лекарственных препаратах. Разделение компонентов анализируемой смеси на колонках с фенильными сорбентами осуществляется по обращенно-фазовому механизму в соответствии с возрастанием гидрофобности анализируемых соединений. Несмотря на то, что исследованные колонки в достаточной степени отличаются по своим свойствам, результаты хроматографирования на них координационных соединений платины сходны. Исследованные колонки с фенильными фазами отличаются при анализе координационных соединений от колонок с амино и диольными фазами. На амино и диольных колонках применяют подвижные фазы с содержанием ацетонитрила 90–95%. На фенильных колонках разделение компонентов анализируемой смеси происходит только при содержании ацетонитрила в подвижной фазе не более 3–5%.

Ключевые слова: ВЭЖХ; оксалиплатин; карбоплатин.

Библиографическое описание: Нечаева ЕБ, Осипов АС, Победин ОА, Сакаева ИВ. Применение хроматографических колонок с фенильными сорбентами для анализа координационных соединений платины. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 3–6.

CHROMATOGRAPHIC COLUMNS WITH PHENYL SORBENTS FOR THE ANALYSIS OF PLATINUM COORDINATION COMPLEXES

E.B. Nechaeva, A.S. Osipov, O.A. Pobedin, I.V. Sakaeva

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 provides the results of studying the possibility of using chromatographic columns with phenyl sorbents for the analysis of platinum coordination complexes. It was shown that chromatographic columns with phenyl sorbents can be used for the analysis of carboplatin and oxaliplatin in medicines. Separation of individual components of a test mixture on columns with phenyl sorbents is performed by reversed-phase mechanism in accordance with the hydrophobicity increase of the test compounds. Although the examined columns sufficiently differ in their properties, the results of platinum coordination complexes chromatography are similar. Columns with phenyl phases differ from the columns with amino- and diol bonded phases when analyzing coordination complexes. In amino and diol columns mobile phases containing 90 to 95% acetonitrile are being used. In phenyl columns the separation of test mixture components takes place only if the content of acetonitrile in mobile phase does not exceed 3–5%.

Key words: HPLC; oxaliplatin; carboplatin.

Bibliographic description: Nechaeva EB, Osipov AS, Pobedin OA, Sakaeva IV. Chromatographic columns with phenyl sorbents for the analysis of platinum coordination complexes. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 3–6.

Координационные соединения платины (II) применяют в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний [1]. В настоящее время из лекарственных средств данной фармакологической группы применяют в основном препараты, содержащие цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин. Для контроля качества этих препаратов по показателям «количественное определение» и «определение посторонних примесей» применяют обращенно-фазовую и различные варианты ион-парной хроматографии на колонках с сорбентами C18. При этом содержание ацетонитрила в подвижных фазах варьирует от 1–2% (обращенно-фазовая) до 10–20% (варианты ион-парной хроматографии). Для контроля посторонних примесей в цисплатине используют

хроматографию на ионообменных колонках. В Американской и Японской фармакопеях [2, 3] для количественного определения цисплатина применяют хроматографирование на колонках с амино сорбентом с использованием подвижной фазы: этилацетат – метанол – диметилформамид – вода (25:16:5:5). В соответствующей монографии Британской фармакопеи [4] для количественного определения цисплатина на колонке с амино сорбентом Lichrosorb NH2 250×4,6 мм приведена подвижная фаза иного состава: ацетонитрил – вода (90:10). Для количественного определения и определения хроматографической чистоты в субстанции и лекарственной форме карбоплатина применяют колонки аналогичного типа и подвижную фазу: ацетонитрил – вода (87:13). Столь

большое содержание ацетонитрила в подвижных фазах указывает, что при анализе соединений платины на амино сорбентах имеет место нормально-фазовый механизм хроматографии.

Следует отметить, что применение хроматографических колонок других типов для анализа координационных соединений платины (II) в ведущих зарубежных фармакопеях не описано.

Цель исследования: показать возможность применения колонок с фенильными сорбентами для анализа координационных соединений платины, а также уточнить механизм их хроматографического разделения на данных колонках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили с использованием хроматографа «Agilent», серия 1100 (Agilent Technologies, США). Использовали колонки: Ace 3 Phenyl 150×4,6 мм, 3 мкм (Advanced Chromatography Technologies, Шотландия), Luna Phenyl – Hexyl 150×4,6 мм, 5 мкм (Phenomenex, США), Discovery HS F5 150×4,6 мм, 3 мкм (Supelco, США). Детектирование проводили при 220 нм. Скорость потока элюента – 1 мл/мин. Ввод образцов в объеме 5 мкл. В работе использовали стандартные образцы цисплатина, оксалиплатина и карбоплатина Американской фармакопеи. Подготовка проб: стандартные образцы растворяли в смеси ацетонитрил – вода (1:2) до концентрации действующих веществ 1 мг/мл, затем полученные растворы разводили смесью ацетонитрил – вода (5:95) до концентрации 0,2 мг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для анализа координационных соединений платины наряду с колонками с амино сорбентами также могут быть использованы хроматографические колонки с диольным сорбентом [5, 6]. Разделение компонентов анализируемой смеси на этих колонках возможно как в условиях обращенно-фазовой (при содержании ацетонитрила или метанола в подвижной 3–5%), так и в условиях нормально-фазовой хроматографии гидро-

фильных взаимодействий, HILIC (содержание ацетонитрила 90–96%). Разделение координационных соединений платины в условиях нормально-фазовой хроматографии лучше, чем в условиях обращенно-фазовой хроматографии [9]. На рис. 1 приведен пример разделения смеси стандартных образцов в условиях нормально-фазовой хроматографии. В этих условиях с увеличением содержания ацетонитрила в подвижной фазе увеличивается время удерживания анализируемых соединений. В отличие от этого при разделении в условиях обращенно-фазовой хроматографии с уменьшением содержания ацетонитрила в подвижной фазе увеличивается время удерживания соединений платины. При высоком содержании ацетонитрила в подвижных фазах сорбция соединений платины на диольных и амино колонках обусловлена специфическими координационными взаимодействиями между атомом платины и амино или диольными группами сорбента. При низком содержании ацетонитрила и, соответственно, высоком содержании воды в подвижных фазах атомы платины анализируемых соединений полностью гидратированы молекулами воды. В этом случае, сорбция координационных соединений осуществляется за счет гидрофобных взаимодействий лигандов данных соединений и алкильными группировками, расположенными на поверхности сорбента.

Некоторые результаты хроматографирования на фенильных колонках приведены в табл. 1. Сорбент колонки Ace 3 Phenyl представляет традиционный фенильный сорбент. В сорбенте колонки Luna Phenyl – Hexyl фенильная группа связана с алкильной группировкой C6. В отличие от указанных колонок, сорбент колонки Discovery HS F5 содержит пентафторфенильную группу. Следует отметить, что хотя исследованные колонки в достаточной степени отличаются по своим свойствам, результаты хроматографирования на них координационных соединений платины сходны. В отличие от колонок с амино и диольными фазами [5, 6], уверенное разделение компонентов анализируемой смеси происходит только при содержании ацетонитрила в подвижной фазе не более

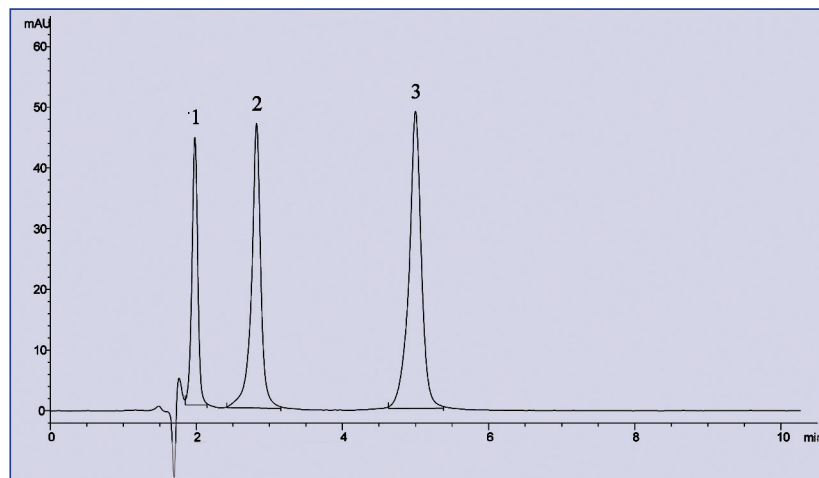


Рис. 1. Хроматограмма разделения смеси стандартных образцов координационных соединений платины на колонке Nucleosil 100-5 OH 125×3,0 мм (5 мкм). Условия анализа: подвижная фаза – ацетонитрил – вода (9:1); скорость потока – 0,45 мл/мин; детектирование при 220 нм. 1 – цисплатин, 2 – оксалиплатин, 3 – карбоплатин

Таблица 1

**ВРЕМЕНА УДЕРЖИВАНИЯ (Т) КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ
И РАЗРЕШЕНИЕ МЕЖДУ ПИКАМИ КАРБОПЛАТИНА
И ОКСАЛИПЛАТИНА НА КОЛОНКАХ С ФЕНИЛЬНЫМИ СОРБЕНТАМИ**

Наименование колонки; скорость потока; состав подвижной фазы	Т мин цисплатина	Т мин карбоплатина	Т мин оксалиплатина	Разрешение между пиками карбоплатина и оксалиплатина
Discovery HS F5 150×4,6 мм, 3 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (3:95)	—	2,83	4,09	9,24
Discovery HS F5 150×4,6 мм, 3 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (5:95)	1,93	2,46	3,36	8,42
Discovery HS F5 150×4,6 мм, 3 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (10:90)	1,84	1,97	2,49	6,20
Luna Phenyl – Hexyl 150×4,6 мм, 5 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (5:95)	1,85	2,51	4,68	14,95
Luna Phenyl – Hexyl 150×4,6 мм, 5 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (10:90)	1,78	1,92	2,80	8,06
Ace 3 Phenyl 150×4,6 мм, 3 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (5:95)	1,98	2,57	4,58	17,80
Ace 3 Phenyl 150×4,6 мм, 3 мкм; 1 мл/мин; ацетонитрил – вода (10:90)	1,94	2,10	2,94	6,87

3–5%. Необходимо отметить, что при увеличении содержания ацетонитрила или метанола в подвижной фазе до 90–95% не удастся достичь разделения координационных соединений платины.

При содержании ацетонитрила в подвижной фазе менее 5% не формируется пик правильной формы цисплатина, а при содержании ацетонитрила менее 3% – пик карбоплатина. Эффективность всех протестированных колонок по пикам карбоплатина и оксалиплатина варьирует от 8600 до 14400 теоретических тарелок в зависимости от типа колонки и состава подвижной фазы. Порядок элюирования компонен-

тов анализируемой смеси осуществляется в соответствии с возрастанием гидрофобности анализируемых соединений по механизму обращенно-фазовой хроматографии (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Хроматографические колонки с фенильными сорбентами могут быть использованы для анализа карбоплатина и оксалиплатина в лекарственных препаратах. Разделение компонентов анализируемой смеси на колонках с фенильными сорбентами осуществляется по обращенно-фазовому механизму.

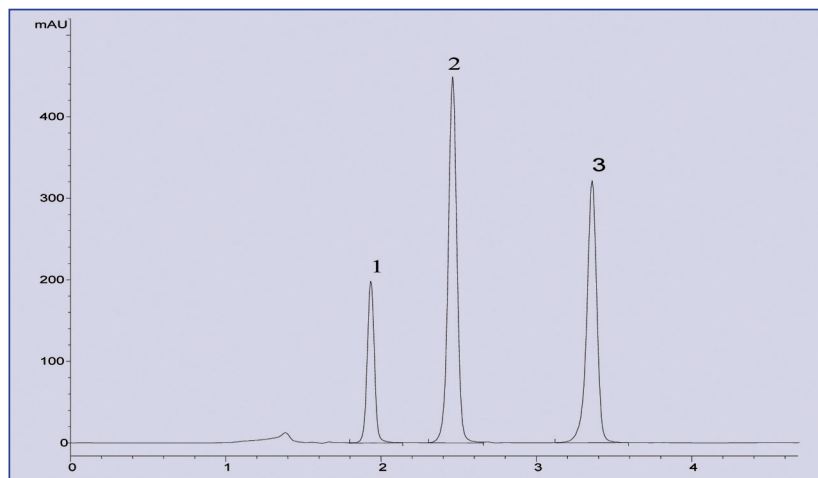


Рис. 2. Хроматограмма разделения смеси стандартных образцов координационных соединений платины на колонке Discovery HS F5 150×4,6 мм, 3 мкм. Условия анализа: подвижная фаза – ацетонитрил – вода (5:95); скорость потока – 1 мл/мин; детектирование при 220 нм. 1 – цисплатин, 2 – карбоплатин, 3 – оксалиплатин

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский МД. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна; 2010.
2. United State Pharmacopoeia 37. Monograph: Cisplatin for Injection.
3. Japanese Pharmacopoeia 2007. Monograph: Cisplatin.
4. British Pharmacopoeia 2009. Monograph: Cisplatin Injection.
5. European Pharmacopoeia edition 7.2. Monograph: Carboplatin.
6. United State Pharmacopoeia 34. Monograph: Carboplatin for Injection.
7. British Pharmacopoeia 2009. Monograph: Carboplatin Injection.
8. Осипов АС, Бобылев ПВ, Нечаева ЕБ и др. Применение ВЭЖХ для анализа соединений платины в лекарственных препаратах. Биомедицина 2010; (5): 107–109.
9. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Победин ОА. Применение хроматографической колонки с диольным сорбентом для анализа координационных соединений платины. Химико-фармацевтический журнал 2013; 47(6): 51–53.

ОБ АВТОРАХ:

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

Нечаева Екатерина Борисовна. Заместитель начальника Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Осипов Алексей Сергеевич. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2, канд. биол. наук.

Победин Олег Александрович. Ведущий эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2, канд. фарм. наук.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Осипов Алексей Сергеевич; Osipov@expmed.ru

Статья поступила 07.07.2014 г.

REFERENCES

1. Mashkovsky MD. The Medicines. 16th ed. Moscow: Novaya volna; 2010 (in Russian).
2. United State Pharmacopoeia 37. Monograph: Cisplatin for Injection.
3. Japanese Pharmacopoeia 2007. Monograph: Cisplatin.
4. British Pharmacopoeia 2009. Monograph: Cisplatin Injection.
5. European Pharmacopoeia edition 7.2. Monograph: Carboplatin.
6. United State Pharmacopoeia 34. Monograph: Carboplatin for Injection.
7. British Pharmacopoeia 2009. Monograph: Carboplatin Injection.
8. Osipov AS, Bobylev PV, Nechaeva EB et al. Application of HPLC analysis of platinum compounds in medicaments. Biomeditsina 2010; (5): 107–109 (in Russian).
9. Osipov AS, Nechaeva EB, Pobedin OA. Application of the chromatographic column for analysis of diol sorbent platinum coordination compounds. Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal 2013; 47(6): 51–53 (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.

Nechaeva EB. Deputy chief of Test center of quality expertise of medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Osipov AS. Chief expert of laboratory of chemical and pharmaceutical products № 2. Candidate of Biological Sciences.

Pobedin OA. Leading expert of laboratory of chemical and pharmaceutical products № 2. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

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

Принята к печати 10.08.2014 г.

Оценка микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств и видового спектра микроорганизмов-контаминантов

О.В. Гунар, Н.Г. Сахно, М.В. Рощина, В.Э. Григорьева, В.А. Меркулов

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

Резюме: Представлен анализ результатов фармацевтической экспертизы качества нестерильных лекарственных средств (НЛС), проведенной в лаборатории микробиологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период 2012–2013 гг. по показателю «Микробиологическая чистота». За указанный период проанализировано 3162 серии НЛС отечественного и зарубежного производства, значительную часть из которых составили твердые лекарственные формы (69%), субстанции (21%), мягкие и жидкие лекарственные формы – по 5%. Определен видовой состав микроорганизмов, которыми были контаминированы НЛС, поступившие на фармацевтическую экспертизу, установлена частота встречаемости бактерий и грибов в них. Большинство выявленных микроорганизмов относились к семействам *Micrococcaceae*, *Sphingomonadaceae*, *Enterobacteriaceae*. После анализа данных литературы представлены возможные источники микробиологического загрязнения НЛС и потенциальная опасность выделенных контаминантов для здоровья человека.

Ключевые слова: экспертиза качества лекарственных средств; нестерильные лекарственные средства; микробиологическая чистота; микроорганизмы-контаминанты.

Библиографическое описание: Гунар ОВ, Сахно НГ, Рощина МВ, Григорьева ВЭ, Меркулов ВА. Оценка микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств и видового спектра микроорганизмов-контаминантов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 7–11.

ASSESSMENT OF MICROBIOLOGICAL PURITY OF NON-STERILE DRUGS AND SPECIES SPECTRUM OF MICROBIAL CONTAMINANTS

O.V. Gunar, N.G. Sakhno, M.V. Roshchina, V.E. Grigorieva, 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 present article describes the analysis of the results of pharmaceutical expert evaluation of non-sterile drugs quality (NSD), performed in the Laboratory of microbiology of the FSBI «SCEMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation for the period of 2012–2013 yrs. in terms of «Microbiological purity». During the mentioned period 3162 batches of non-sterile domestic and foreign drugs were analyzed, a significant part of which were solid dosage forms (69%), substances (21%), semisolid and liquid dosage forms – 5% each. The species spectrum of contaminants in non-sterile drugs applied for pharmaceutical expert evaluation was defined. The frequency of bacteria and fungi contamination was also evaluated. Most of the identified contaminants belong to the family *Micrococcaceae*, *Sphingomonadaceae*, *Enterobacteriaceae*. Based on the analysis of the literature data, the possible sources of drug microbiological contamination and the potential danger to human health were described.

Key words: drug quality expert evaluation; non-sterile drugs; microbiological purity; microbial contaminants.

Bibliographic description: Gunar OV, Sakhno NG, Roshchina MV, Grigorieva VE, Merkulov VA. Assessment of microbiological purity of non-sterile drugs and species spectrum of microbial contaminants. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 7–11.

Одним из основных параметров, характеризующих качество и безопасность нестерильных лекарственных средств (НЛС), является микробиологическая чистота. Испытание по данному показателю включает количественное определение бактерий и грибов, общее число которых в образце лимитировано требованиями ГФ XII изд., а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в НЛС.

Микробной контаминации могут быть подвержены НЛС, такие как субстанции и готовые лекарственные формы (ЛФ): твердые (таблетки, порошки, капсулы), жидкие (растворы, микстуры, настои, капли), мягкие (кремы, мази, пасты, линименты, суппозитории).

Согласно данным Ленгелера и Люка в твердых ЛФ условия для роста и размножения микроорганизмов минимальны, в отличие от жидких и мягких ЛФ. Это связано с высоким содержанием воды, растительных масел в последних. Содержание в составе мазей антимикробных веществ (консервантов) не всегда гарантирует требуемый уровень микробной чистоты препаратов. Размножение микроорганизмов влияет на консистенцию мазевых основ, вызывает их прогоркание, появление специфического запаха и т.д. Метаболиты, появляющиеся в результате микробного роста, могут изменить химический состав жидких ЛС или привести к образованию токсичных продуктов [1, 2].

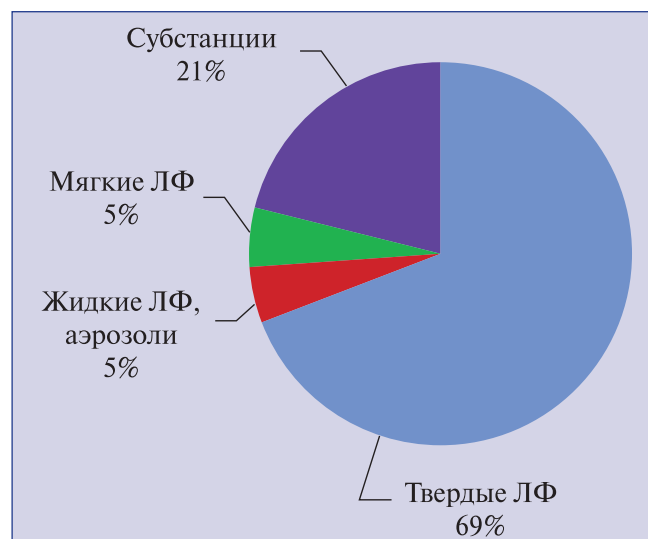


Рис. 1. Количество субстанций и различных ЛФ нестерильных препаратов, проанализированных в период 2012–2013 гг. в рамках фармацевтической экспертизы качества



Рис. 2. Результаты анализа НЛС по показателю «Микробиологическая чистота»

Помимо ухудшения качества ЛС под влиянием микроорганизмов и их метаболитов, контаминированные препараты могут быть крайне опасны для здоровья пациентов. Основными отрицательными последствиями использования НЛС, не соответствующих нормативным требованиям по показателю «Микробиологическая чистота», могут быть: снижение или

отсутствие терапевтического эффекта, возникновение заболеваний, неблагоприятных явлений, а также передача и распространение резистентных форм микроорганизмов. Особому риску подвержены новорожденные, дети, больные пожилого, старческого возраста и люди с хроническими заболеваниями [3].

На сегодняшний день качество ЛС по микробиологическим показателям – это часть фармацевтической системы качества, установленная в соответствии с материалами Международной конференции по гармонизации требований к регистрации лекарственных средств для человека ICH Q10 [4].

Целью настоящей работы является анализ результатов фармацевтической экспертизы качества ЛС по показателю «Микробиологическая чистота» и определение состава выделенных микроорганизмов-контаминантов.

Были определены следующие задачи исследования:

- 1) выявить ЛФ, наиболее подверженные микробному загрязнению;
- 2) определить состав микроорганизмов-контаминантов;
- 3) провести анализ данных литературы относительно потенциальной опасности выявленных контаминантов для здоровья человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования мы использовали данные фармацевтической экспертизы качества ЛС по показателю «Микробиологическая чистота» 3162 серий НЛС (1682 и 1480 серий – в 2012 и 2013 гг. соответственно), 57,6% из них российского производства.

Испытание качества проводили в соответствии с нормативными документами на ЛС согласно ОФС 42-0067-07 ГФ XII изд., ч. 1, с. 160–194 [1].

Идентификацию выделенных бактерий и грибов проводили с помощью бактериологического автоматического анализатора Vitek™ 2 Compact 30, производства фирмы «Biomerieux», Франция, в соответствии с инструкцией производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Значительную часть ЛС, поступивших на фармацевтическую экспертизу в 2012–2013 гг. составляли твердые ЛФ (69%) и субстанции (21%), количество мягких и жидких ЛФ не превышало 5% каждая (рис. 1).

Большую часть из всех представленных для испытания образцов составляли таблетки (45,8%), субстанции (19,6%) и капсулы (10,6%). При этом наиболее подвержены микробной контаминации были твердые ЛФ (таблетки, капсулы), субстанции, жидкие ЛФ (растворы) и лекарственное растительное сырье.

Анализ полученных результатов показал, что большинство НЛС (82,13%), прошедших фармацевтическую экспертизу, не содержало контаминантов; из 17,3% ЛС были выделены микроорганизмы в количе-

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА НЛС ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА»

Лекарственная форма	Количество серий ЛС					
	1		2		3	
	ОП	ЗП	ОП	ЗП	ОП	ЗП
Твердые ЛФ	898	703	280	126	14	0
Жидкие ЛФ	269	65	39	3	0	1
Мягкие ЛФ	91	44	9	1	0	0
Субстанции	187	340	31	58	2	1
Итого	2597 (82,13%)		547 (17,3%)		18 (0,57%)	

Обозначения: 1 — микроорганизмов не обнаружено; 2 — количество обнаруженных микроорганизмов находится в пределах требований ГФ XII изд.; 3 — количество выявленных микроорганизмов не удовлетворяет требованиям ГФ XII изд.; ОП — ЛС отечественного производства; ЗП — ЛС зарубежного производства.

Таблица 2

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СЕМЕЙСТВ МИКРООРГАНИЗМОВ В ЛС

Семейство	Твердые ЛФ	Жидкие ЛФ	Мягкие ЛФ	Субстанции	Всего
<i>Micrococcaceae</i>	13	4	1	5	23
<i>Sphingomonadaceae</i>	3	4	0	2	9
<i>Enterobacteriaceae</i>	6	1	0	1	8
<i>Bacillaceae</i>	0	5	0	0	5
<i>Rhizobiaceae</i>	2	0	0	2	4
<i>Pseudomonadaceae</i>	4	0	0	0	4
<i>Aeromonadaceae</i>	2	0	0	2	4
<i>Moraxellaceae</i>	2	1	0	0	3
<i>Methylobacteriaceae</i>	2	0	0	0	2
<i>Leuconostocaceae</i>	0	2	0	0	2
<i>Saccharomycetales</i>	1	0	0	0	1
<i>Rhodotorula spp., incertae sedis</i>	1	0	0	0	1
<i>Enterococcaceae</i>	0	1	0	0	1
<i>Burkholderiaceae</i>	0	0	1	0	1

стве, не превышающем установленные нормативные требования. Не соответствующими были признаны 18 серий ЛС, что составляло 0,57% от общего числа. При этом в 2012 г. превышенное количество микроорганизмов содержали 0,54% ЛС, в 2013 г. — 0,61% (табл. 1, рис. 2).

2. Для решения второй задачи было проведено изучение всех выделенных контаминантов НЛС (при этом количество микроорганизмов в образце могло как находиться в пределах, установленных ГФ XII изд., так и превышать их). Полученные данные были обобщены и систематизированы. Результаты, показывающие частоту встречаемости различных

семейств микроорганизмов в субстанциях и ЛФ препаратов, представлены в табл. 2.

Так например, при исследовании контаминированных препаратов в твердой ЛФ (по данным табл. 1 это количество составляет 420 серий), в 13 случаях были выделены микроорганизмы, относящиеся к семейству *Micrococcaceae*, в 3 случаях — к *Sphingomonadaceae*, в 6 — к *Enterobacteriaceae* и т.д.

Согласно данным табл. 2, НЛС наиболее подвержены контаминации микроорганизмами, относящимися к следующим семействам:

- *Micrococcaceae*: *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus homi-*

nis, *Staphylococcus haemolyticus*, *Kocuria varians*, *Kocuria kristinae*, *Kocuria rosea*;

- *Sphingomonadaceae*: *Sphingomonas paucimobilis*;
- *Enterobacteriaceae*: *Enterobacter cloacae* complex, *Serratia plymuthica*, *Serratia ficaria*, *Serratia fonticola*, *Klebsiella oxytoca*.

Таким образом, видовой состав контаминантов представлен микроорганизмами, различными по своим морфологическим и тинкториальным свойствам, питательным потребностям, наиболее вероятным местом обитания и степенью патогенности для человека.

3. Проведен анализ данных литературы с целью выявления возможных источников контаминации и потенциальной опасности для здоровья человека.

Согласно данным табл. 3 наиболее вероятными причинами микробной контаминации НЛС могут быть: неудовлетворительное качество используемой воды, загрязненный воздух производственных помещений и персонал [11].

Большинство микроорганизмов-контаминантов способны вызывать нозокомиальные инфекции (оппортунистические заболевания человека в иммунодефицитном состоянии, катетер-ассоциированные

инфекции кровотока и мочеполовой системы, инфекции респираторной системы). Некоторые бактерии (*Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Kocuria kristinae*, *Klebsiella oxytoca*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas putida*, *Staphylococcus haemolyticus*) могут вызывать такие заболевания как сепсис, пневмония, перитонит, агрессивный эндокардит [6–10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При испытании качества НЛС по показателю «Микробиологическая чистота» не удовлетворяли требованиям ГФ XII изд. 0,57% образцов, большинство из которых представляли собой препараты в твердой лекарственной форме.

2. Определен видовой спектр микроорганизмов, которыми были контаминированы представленные ЛС. Установлено, что чаще всего они содержали бактерии, относящиеся к семействам *Micrococcaceae* (33,8%), *Sphingomonadaceae* (13,2%), *Enterobacteriaceae* (11,8%).

3. По данным литературы установлено, что многие из выделенных микроорганизмов являются потенциально опасными для здоровья человека (особенно при наличии иммунного дефицита у пациента и др.).

Таблица 3

ВОЗМОЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ЛС И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА ВЫДЕЛЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ-КОНТАМИНАНТОВ [6–11]

Семейство микроорганизмов	Источники контаминации	Возможная опасность
<i>Aeromonadaceae</i>	Сырье природного происхождения	Диарея, бактериемия
<i>Bacillaceae</i>	Сырье природного происхождения, почва	Не патогенен
<i>Burkholderiaceae</i>	Вода, сырье природного происхождения	Пневмония (противопоказание к пересадке легких), инфекции мочевых путей, менингит, перитонит, снижение функции легких, смерть
<i>Enterobacteriaceae</i>	Вода, человек, сырье природного происхождения	Оппортунистические инфекции, инфекции мочеполовой и респираторной систем, пневмония с деструкцией легочной ткани и образованием абсцессов, фиброзный плеврит, перикардит, конъюнктивит, менингит, сепсис
<i>Enterococcaceae</i>	Вода	Инфекции мочевых путей, бактериемия, бактериальный эндокардит, дивертикулит, менингит
<i>Rhodotorula spp., incertae sedis</i>	Вода, воздух	Инфекции кровотока
<i>Leuconostocaceae</i>	Сырье природного происхождения	Не патогенен
<i>Methylobacteriaceae</i>	Вода	Раневая инфекция
<i>Micrococcaceae</i>	Вода, человек, сырье природного происхождения, почва	Нозокомиальные инфекции, катетер-ассоциированные инфекции, сепсис, перитонит, абсцессы внутренних органов, остеомиелит, артрит, раневая инфекция, агрессивный эндокардит, эндовазкулярные инфекции
<i>Moraxellaceae</i>	Вода, человек	Нозокомиальные инфекции, катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей, пневмония
<i>Pseudomonadaceae</i>	Вода, сырье природного происхождения, почва, оборудование	Кожные инфекции, бактериемия, абсцессы, сепсис, лихорадка, пневмония, инфекции мочевых путей

Семейство микроорганизмов	Источники контаминации	Возможная опасность
<i>Rhizobiaceae</i>	Почва	Нозокомиальные инфекции
<i>Saccharomycetales</i>	Человек, вода	Поражения кожи и глаз, кандидоз
<i>Sphingomonadaceae</i>	Вода	Септический шок, септический артрит, остеомиелит

ЛИТЕРАТУРА

1. Ленгелер Й. Современная микробиология: прокариоты. Т. 2. М.: Мир; 2005.
2. Люк Э. Консерванты в пищевой промышленности. 3-е изд. СПб.: ГИОРД; 2003.
3. Гунар ОВ, Булгакова ГМ, Колбикова АС. Результаты лабораторной экспертизы качества лекарственных средств по микробиологическим показателям. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (1): 7–13.
4. Guidance for Industry. Q10 Pharmaceutical quality system. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073517.pdf>
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Ч. 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2007.
6. Инфекции, вызываемые *Burkholderia cepacia*. База знаний по биологии человека. Available from: http://humbio.ru/humbio/infect_har/001b6e25.htm
7. Stöppler MC. Staph Infection (*Staphylococcus aureus*). Available from: http://www.medicinenet.com/staph_infection/article.htm.
8. Салыхов ВВ. Характеристика биологических свойств бактерий рода *Serratia*, выделенных при инфекционных процессах различной локализации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оренбург; 2005.
9. Инфекции, вызванные *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*. Available from: <http://www.rusmedserver.ru/razdel13/17.html>
10. Емцев ВТ. Микробиология: учебник для вузов. 5-е изд. М.: Дрофа; 2005.
11. Галынкин ВА, Заикина НА, Кочеровец ВИ, Потехина ТС. Фармацевтическая микробиология. М.: Арнебия, 2003.

ОБ АВТОРАХ:

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

Гунар Ольга Викторовна. Начальник лаборатории микробиологии, д-р фарм. наук.

Сахно Надежда Геннадьевна. Ведущий эксперт лаборатории микробиологии, канд. фарм. наук.

Рощина Марина Владимировна. Микробиолог лаборатории микробиологии. Григорьева Виктория Эдуардовна. Эксперт 2-й категории лаборатории микробиологии.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Гунар Ольга Викторовна; Gunar@expmed.ru.

Статья поступила 01.07.2014 г.

REFERENCES

1. Lengeler J. Modern microbiology: prokaryotes. V 2. Moscow: Mir; 2005 (in Russian).
2. Luk E. Conserving agents in food industry. 3rd ed. Saint Petersburg: GIORД; 2003 (in Russian).
3. Gunar OV, Bulgakova GM, Kolbikova AS. The results of drug microbiological quality expert evaluation in laboratory. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2013; (1): 7–13 (in Russian).
4. Guidance for Industry. Q10 Pharmaceutical quality system. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073517.pdf>
5. The State Pharmacopoeia of Russian Federation. 12th ed. V. 1. Moscow: Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2007 (in Russian).
6. Infections caused by *Burkholderia cepacia*. Knowledge base on human biology. Available from: http://humbio.ru/humbio/infect_har/001b6e25.htm (in Russian).
7. Stöppler MC. Staph Infection (*Staphylococcus aureus*). Available from: http://www.medicinenet.com/staph_infection/article.htm
8. Salyahov VV. Characteristics of biological properties of bacteria of the genus *Serratia*, isolated in infectious processes of different localization. Cand.Med.Sci [thesis]. Orenburg; 2005 (in Russian).
9. Infections caused by *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*. Available from: <http://www.rusmedserver.ru/razdel13/17.html> (in Russian).
10. Emtsev VT. Microbiology: a textbook for high schools. 5th ed. Moscow: Drofa; 2005 (in Russian).
11. Galinkin VA, Zaikina NA, Kocherovets VB, Potekhina TC. Pharmaceutical Microbiology. M.: Arnebia, 2003 (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.

Gunar OV. Head of Laboratory of microbiology. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Sakhno NG. Leading expert of Laboratory of microbiology. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Roshchina MV. Microbiologist of Laboratory of microbiology.

Grigorieva VE. 2nd category expert of Laboratory of microbiology.

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

Принята к печати 04.08.2014 г.

Применение обращенно-фазовой хроматографии для анализа бензэтония хлорида в глазных каплях

А.С. Осипов, Е.Б. Нечаева, О.А. Победин

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

Резюме: Исследована возможность применения подвижных фаз с триэтиламином для количественного определения бензэтония хлорида в глазных каплях. Подвижные фазы представляют собой смесь ацетонитрила или метанола и 0,3% триэтиламмония фосфата (рН 3,0) в соотношении от 50:50 до 65:35. Наряду с колонками C8 хроматографические колонки с нитрильными и фенильными сорбентами также могут быть применены для количественного определения бензэтония хлорида. Наилучшие результаты хроматографирования бензэтоний хлорида были получены на нитрильной колонке Zorbax Eclipse XDB–CN 150×4,6 мм (5 мкм) и на фенильной колонке ACE 3 Phenyl 150×4,6 мм (3 мкм). Эффективность колонок по пику бензэтония составила 6570–11200 т.т. Применение подвижных фаз, содержащих триэтиламмоний фосфат, по сравнению с подвижными фазами с тетрабутиламмонием гидросульфатом, позволит существенно снизить себестоимость аналитической работы по определению бензэтония хлорида.

Ключевые слова: ВЭЖХ; глазные капли; бензэтоний хлорид; триэтиламин.

Библиографическое описание: Осипов АС, Нечаева ЕБ, Победин ОА. Применение обращенно-фазовой хроматографии для анализа бензэтония хлорида в глазных каплях. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 12–16.

REVERSE PHASE CHROMATOGRAPHY FOR THE ANALYSIS OF BENZETHONIUM CHLORIDE IN EYE DROPS

A.S. Osipov, E.B. Nechaeva, O.A. Pobedin

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 possibility of using mobile phases with triethylamine for the assay of benzethonium chloride in eye drops was studied. Mobile phases are the mixtures of acetonitrile or methanol and 0.3% triethylammonium phosphate (pH 3.0) in a ratio of 50:50 to 65:35. Along with C8 columns nitrile and phenyl sorbet chromatographic columns can be used for the assay of benzethonium chloride. Best results when performing benzethonium chloride chromatography were obtained on a nitrile column Zorbax Eclipse XDB–CN 150×4,6 mm (5 micron) and on a phenyl column ACE 3 Phenyl 150×4,6 mm (3 microns). The effectiveness of the columns to the peak of benzethonium was 6570–11200 theoretical plates. The use of mobile phases, containing triethylammonium phosphate, compared with mobile phases with tetrabutylammonium hydrogensulfate, will significantly reduce the cost of analytical work to identify benzethonium chloride.

Key words: HPLC; eye drops; benzethonium chloride; triethylamine.

Bibliographic description: Osipov AS, E.B. Nechaeva EB, O.A. Pobedin OA. Reverse phase chromatography for the analysis of benzethonium chloride in eye drops. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 12–16.

Бензэтоний хлорид применяется в офтальмологической практике как антисептическое средство. Кроме того, бензэтоний хлорид обладает некоторыми другими фармакологическими свойствами [1–4]. Бензэтоний хлорид, обладая высокой гидрофобностью и четвертичной аминогруппой является достаточно трудным объектом для хроматографирования (рис. 1) по причине склонности к образованию мицелл в водных и водно-органических растворах. Препарат и его лекарственные формы описаны в Британской и Американской фармакопеех [5–7], однако методики анализа бензэтония хлорида с помощью метода ВЭЖХ в них до последнего времени не были приведены. Только в последней редакции монографии Американской фармакопеи (37 изд.) на субстанцию бензэтония хлорида приведена методика количественного определения препарата с помощью метода ВЭЖХ [8]. Для определения препарата рекомендовано использовать

хроматографическую колонку Zorbax Eclipse XDB–CN 150×4,6 мм (5 мкм). В качестве подвижной фазы используют смесь ацетонитрила и буферного раствора в соотношении 42:58. Буферный раствор представляет собой 2% раствор триэтиламина в воде, доведенный до значения рН 3,0 фосфорной кислотой (буферный раствор триэтиламмония фосфата). По литературным данным, наиболее часто для определения бензэтония хлорида в лекарственных препаратах применяют хроматографирование на колонках с сорбентами C18 при использовании подвижных фаз, состоящих из смесей метанола и водных растворов аммония ацетата или 0,1% уксусной кислоты [9–11]. Известно применение ЯМР-спектроскопии для определения бензэтония хлорида в экстракте семян грейпфрута [12].

В глазных каплях отечественного производства количественное содержание бензэтоний хлорида либо не определяют совсем (только лишь подтверждают при-

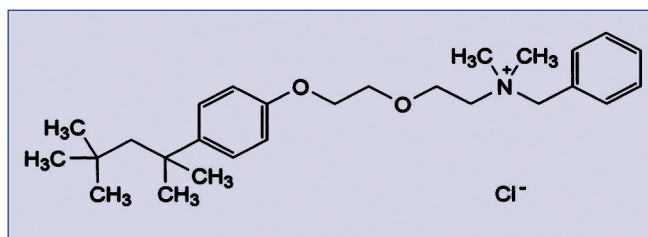


Рис. 1. Структурная формула бензэтония хлорида

существование бензэтония хлорида в составе лекарственной формы методом ТСХ), либо для этого используют хроматографирование испытуемых образцов на колонке с немодифицированным силикагелем (подвижная фаза: метанол — гексан — триэтиламин — уксусная кислота 800:200:5:1). В этой связи необходимо отметить, что подготовка водной пробы для нормально-фазовой хроматографии достаточно длительна и трудоемка, при этом существует возможность неконтролируемых потерь анализируемого образца. Впоследствии для определения бензэтоний хлорида в глазных каплях стали использовать хроматографирование на колонках с сорбентами С8. При этом применяют подвижную фазу, представляющую собой смесь 0,3% натрия додецилсульфата (рН 3,0) в воде и ацетонитрила в соотношении (35:65). Следует отметить, что полная отмывка хроматографической колонки от применявшегося в составе подвижной фазы детергента проблематична. Не полностью удаленный с колонки натрий додецилсульфат будет оказывать влияние на результат хроматографирования при переходе на иные условия анализа. Фактически, данная колонка может быть использована только с подвижными фазами, содержащими натрий додецилсульфат, что не всегда удобно в повседневной практике. В этой связи, по причине легкости отмывки хроматографической колонки от компонентов буферных растворов, применение подвижных фаз, содержащих триэтиламмоний фосфат, обладает очевидным преимуществом.

Ранее на колонках с сорбентами С8, нитрильной колонке Zorbax SB CN, а также на фенильной колонке «Диасфер Фенил» была показана перспективность применения ион-парного реагента тетрабутиламмония гидросульфата (ТБА) для анализа бензэтоний хлорида в составе подвижных фаз, содержащих метанол или ацетонитрил [14–16]. При этом содержание метанола или ацетонитрила в подвижных фазах было сравнительно большое, соответственно 75% и 65%. Кроме того, определенным недостатком предложенной методики является использование ион-парного реагента ТБА. Следует отметить, что ион-парные реагенты квалификации для ВЭЖХ имеют высокую стоимость. С целью сокращения стоимости анализа было бы рационально уменьшить содержание органических модификаторов и исключить ТБА из состава подвижных фаз. В этой связи, следует отметить, что триэтиламин имеет существенно меньшую стоимость, чем ТБА и другие ион-парные реагенты.

Цель работы: Адаптация методики количественного определения бензэтония хлорида в фармакопейных субстанциях к условиям определения данного детергента в глазных каплях. Кроме того, целью работы также было исследование возможности применения хроматографических колонок с нитрильными и фенильными сорбентами для анализа бензэтоний хлорида в лекарственных препаратах с использованием подвижных фаз с триэтиламмоний фосфатом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на хроматографе «Agilent», серия 1100 (Agilent Technologies, США). Использовали колонки: Zorbax Eclipse XDB-CN 150×4,6 мм, 5 мкм, Zorbax Rx C8 150×4,6 мм, 5 мкм, Zorbax SB CN 150×4,6 мм, 5 мкм (Agilent Technologies, США), Ace 3 Phenyl 150×4,6 мм, 3 мкм (Advanced Chromatography Technologies, Шотландия) и «Дисфер-110-Фенил» 150×4,6 мм, 5 мкм (БиоХимМак, Россия). Детектирование проводили при длине волны 230 нм. Скорость потока элюента — 1,0 мл/мин. Температура колонки — 25°C. Ввод образцов в объеме 20 или 10 мкл. В качестве рабочего стандартного образца применяли бензэтоний хлорид производства (ФГУП «ЦХЛС—ВНИХФИ», Россия). Анализировали два противоглаукомных препарата в виде глазных капель: препарат № 1 (клофелин+проксодолол) и препарат № 2 (пилокарпин+проксодолол) [13] производства ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия. Пробы перед анализом разводили 1:1 подвижными фазами, либо вводили в прибор без разведения. Испытуемые растворы перед введением в хроматограф фильтровали через мембранный капроновый фильтр с диаметром пор 0,2 мкм (БиоХимМак, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что концентрация бензэтоний хлорида в глазных каплях невелика — 0,1 мг/мл, а среди компонентов препаратов, способных удерживаться на обращенно-фазовой колонке, бензэтоний хлорид составляет по массе 0,815% в препарате № 1 и лишь 0,497% в препарате № 2. Однако, пик бензэтония в глазных каплях при применении подвижных фаз, содержащих триэтиламмоний фосфат, уверенно детектируется (рис. 2 и 3). В большей части исследованных условий хроматографирования эффективность колонок по пику бензэтония составляла свыше 5000 теоретических тарелок (т.т.).

Хроматографирование препарата № 1 проводилось более детально. Некоторые результаты хроматографирования препарата приведены в табл. 1, объем ввода образца в хроматограф — 20 мкл. Подвижные фазы были подобраны таким образом, чтобы время удерживания бензэтония составляло около 4–5 мин. Это обусловлено не только целью сокращения времени анализа. По причине низкой концентрации бензэтония хлорида в лекарственных препаратах, с целью

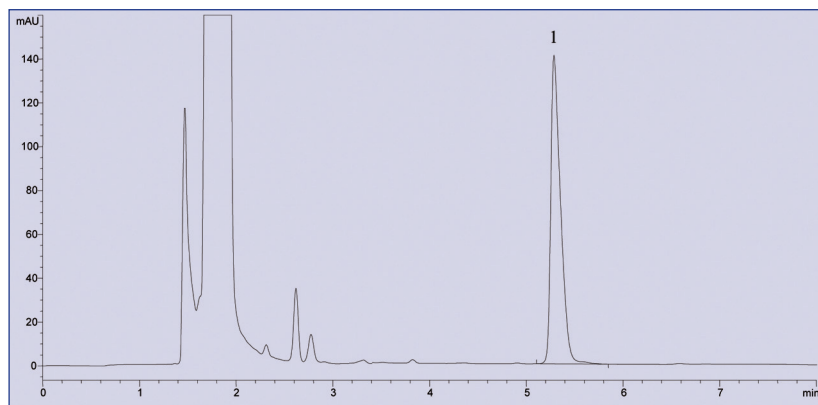


Рис. 2. Хроматограмма глазных капель — препарат № 1.

Условия анализа: колонка ACE 3 Phenyl 150×4,6 мм (3 мкм); подвижная фаза: ацетонитрил — 0,3% триэтиламина фосфат в воде, pH 3,0 (60:40); скорость потока — 1,0 мл/мин; детектирование при 230 нм.
1 — бензэтоний хлорид

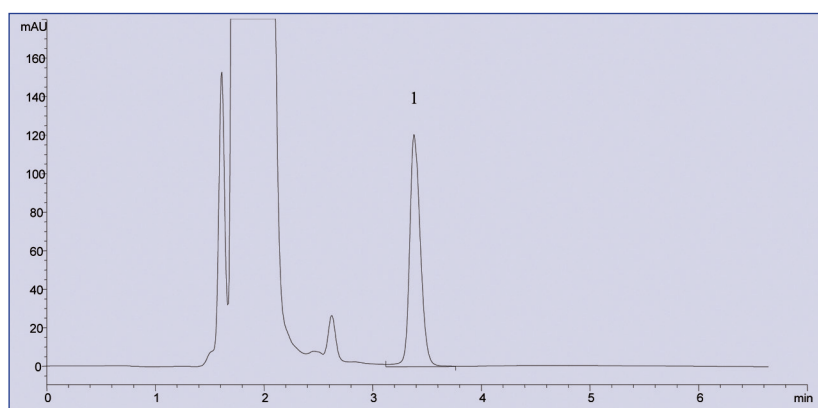


Рис. 3. Хроматограмма глазных капель — препарат № 2. Условия анализа: колонка Zorbax Eclipse XDB—CN 150×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза: метанол — 0,3%, триэтиламина фосфат в воде, pH 3,0 (64:35); скорость потока — 1,0 мл/мин; детектирование при 230 нм.
1 — бензэтоний хлорид

повышения точности измерений, желательно, чтобы высота пика бензэтония была больше.

Хроматографирование препарата № 1 проводилось более детально. Некоторые результаты хроматографирования препарата приведены в табл. 1, объем ввода образца в хроматограф — 20 мкл. Подвижные фазы были подобраны таким образом, чтобы время удерживания бензэтония составляло около 4–5 мин. Это обусловлено не только целью сокращения времени анализа. По причине низкой концентрации бензэтония хлорида в лекарственных препаратах, с целью повышения точности измерений, желательно, чтобы высота пика бензэтония была больше.

Наилучшие результаты хроматографирования бензэтоний хлорида были получены на нитрильной колонке Zorbax Eclipse XDB—CN и на фенильной колонке ACE 3 Phenyl, эффективность колонок по пику бензэтония составила 6570–11200 т.т. В отличие от этого, при анализе глазных капель на колонке Zorbax SB CN не происходило образование пика бензэтония правильной формы (пик «раздваивался»). Повышение температуры хроматографирования до 40°C улучшает форму пика бензэтония, однако эффективность колонки остается низкой (табл. 1). Необходимо отметить, что при анализе глазных капель на колонке Zorbax SB CN с использованием подвижных фаз с ТБА всегда формировались пики бензэтония правильной формы, и эффективность колонки была выше 6000 т.т. [16].

Следует отметить, что ввод образцов глазных капель без разведения в хроматограф закономерно по-

вышал площадь пика бензэтония в два раза, однако при этом эффективность колонки сокращалась на 42–47% в зависимости от типа колонки и состава подвижной фазы. С сокращением доли органического модификатора в подвижной фазе и, соответственно, с увеличением времени удерживания бензэтония различие в эффективности колонок, вызванное разным способом введения образца, уменьшалось. Также повышало эффективность хроматографических колонок по пику бензэтония уменьшение объема ввода образца препаратов без разведения с 20 до 10 мкл. При вводе образцов без разведения в объеме 10 мкл, эффективность хроматографических колонок была лишь на 19–23% меньше, чем при вводе образцов с разведением 1:1 подвижными фазами.

ВЫВОДЫ

1. Применение подвижных фаз, содержащих триэтиламмоний фосфат, по сравнению с подвижными фазами с тетрабутиламмонием гидросульфатом, позволит существенно снизить себестоимость аналитической работы по определению бензэтония хлорида.

2. Наряду с колонками C8 хроматографические колонки с нитрильными и фенильными сорбентами также могут быть применены для количественного определения бензэтония хлорида. Кроме того, анализ на хроматографических колонках с нитрильными сорбентами позволяет уменьшить содержание ацетонитрила или метанола в подвижных фазах, что также снижает себестоимость проведения измерений.

Таблица 1

**ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПИКА БЕНЗЭТОНИЯ ПРИ АНАЛИЗЕ ПРЕПАРАТА
«ПРОКСОФЕЛИН», ПОЛУЧЕННЫЕ НА РАЗЛИЧНЫХ КОЛОНКАХ**

Наименование колонки; скорость потока; состав подвижной фазы	Время удерживания (минуты)	Эффективность колонки (в теоретиче- ских тарелках)	Коэффициент асимметрии пика
<i>Zorbax Rx C8</i> 150×4,6 мм (5 мкм); 1,0 мл/мин; ацетонитрил – 0,3%, триэтиламина фосфат в воде pH 3,0 (60:40)	4,35	4100	1,46
<i>Zorbax Rx C8</i> 150×4,6 мм (5 мкм); 1,0 мл/мин; метанол – 0,3%, триэтиламина фосфат в воде pH 3,0 (75:25)	5,47	4770	1,46
<i>Zorbax Eclipse XDB–CN</i> 150×4,6 мм (5 мкм); 1,0 мл/мин; ацетонитрил – 0,3% триэтиламина фосфат в воде pH 3,0 (50:50)	3,97	7890	1,11
<i>Zorbax Eclipse XDB–CN</i> 150×4,6 мм (5 мкм); 1,0 мл/мин; метанол – 0,3% триэтиламина фосфат в воде pH 3,0 (65:35)	3,40	6570	1,02
<i>Zorbax CB–CN</i> 150×4,6 мм (5 мкм); 1,0 мл/мин; ацетонитрил – 0,3%, триэтиламина фосфат в воде, pH 3,0 (55:45), 40°C	4,05	2160	1,31
<i>ACE 3 Phenyl</i> 150×4,6 мм (3 мкм) 1,0 мл/мин; ацетонитрил – 0,3%, триэтиламина фосфат в воде, pH 3,0 (60:40)	4,71	9850	1,19
<i>ACE 3 Phenyl</i> 150×4,6 мм (3 мкм) 1,0 мл/мин; метанол – 0,3%, триэтиламина фосфат в воде, pH 3,0 (80:20)	4,74	11200	1,06
Диасфер–110–Фенил 150×4,6 мм (5 мкм); 1,0 мл/мин; ацетонитрил – 0,3%, триэтиламина фосфат в воде pH 3,0 (60:40)	4,94	7350	1,05
Диасфер–110–Фенил 150×4,6 мм (5 мкм); 1,0 мл/мин; ацетонитрил – 0,3%, триэтиламина фосфат в воде pH 3,0 (65:35)	4,47	5840	1,09

ЛИТЕРАТУРА

- Lang E, Jilani K, Zelenak C, Pasham V, Bobbala D, Qadri SM, Lang F. Stimulation of suicidal erythrocyte death by benzethonium. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2011; 28 (2): 347–54.
- Zaman Z, Speeleveld E, Sneyers L, Desmet K. Inhibition of acetylcholine esterase and choline esterase by benzethonium chloride and avoidance of the benzethonium chloride carry-over inhibitory effect. *European Journal Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1997; 35(8): 603–607.
- Pitaro J Mood ZA, Daniel SJ. Ototoxicity of aluminum acetate/benzethonium chloride otic solution in the chinchilla animal model. *The Laryngoscope* 2013; 123(10): 2521–25.
- Coates KM, Flood P. Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant alpha7 and alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes. *British Journal of Pharmacology* 2001; 134(4): 871–9.
- British Pharmacopoeia 2009. Monograph: Benzethonium Chloride.
- United State Pharmacopoeia 36 ed. Monograph: Benzethonium Chloride.
- United State Pharmacopoeia 36 ed. Monograph: Benzethonium Chloride Tincture.
- United State Pharmacopoeia 37 ed. Monograph: Benzethonium Chloride.
- Wang H, Del Grosso AV, May JC. Determination of benzethonium chloride in anthrax vaccine adsorbed by HPLC. *Biologicals* 2006; 34 (4): 257–63.
- Antoniou CG, Markopoulou CK, Kouskoura MG, Koundourellis JE. Study and development of reversed-phase HPLC systems for the determination of 2-imidazolines in the presence of preservatives in pharmaceutical preparations. *Journal of AOAC International* 2011; 94(3): 703–12.
- Avula B, Dentali S, Khan A. Simultaneous identification and quantification by liquid chromatography of benzethonium chloride, methyl paraben and triclosan in commercial products labeled as seed extract. *Pharmazie* 2007; 62(3): 593–6.
- Bekiroglu S, Myrberg O, Ostman K, Ek M, Arvidsson T, Rundlöf T et al. Validation of a quantitative NMR method for suspected counterfeit products exemplified on determination of benzethonium chloride in grape-

REFERENCES

- Lang E, Jilani K, Zelenak C, Pasham V, Bobbala D, Qadri SM, Lang F. Stimulation of suicidal erythrocyte death by benzethonium. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2011; 28 (2): 347–54.
- Zaman Z, Speeleveld E, Sneyers L, Desmet K. Inhibition of acetylcholine esterase and choline esterase by benzethonium chloride and avoidance of the benzethonium chloride carry-over inhibitory effect. *European Journal Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1997; 35(8): 603–607.
- Pitaro J Mood ZA, Daniel SJ. Ototoxicity of aluminum acetate/benzethonium chloride otic solution in the chinchilla animal model. *The Laryngoscope* 2013; 123(10): 2521–25.
- Coates KM, Flood P. Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant alpha7 and alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes. *British Journal of Pharmacology* 2001; 134(4): 871–9.
- British Pharmacopoeia 2009. Monograph: Benzethonium Chloride.
- United State Pharmacopoeia 36 ed. Monograph: Benzethonium Chloride.
- United State Pharmacopoeia 36 ed. Monograph: Benzethonium Chloride Tincture.
- United State Pharmacopoeia 37 ed. Monograph: Benzethonium Chloride.
- Wang H, Del Grosso AV, May JC. Determination of benzethonium chloride in anthrax vaccine adsorbed by HPLC. *Biologicals* 2006; 34 (4): 257–63.
- Antoniou CG, Markopoulou CK, Kouskoura MG, Koundourellis JE. Study and development of reversed-phase HPLC systems for the determination of 2-imidazolines in the presence of preservatives in pharmaceutical preparations. *Journal of AOAC International* 2011; 94(3): 703–12.
- Avula B, Dentali S, Khan A. Simultaneous identification and quantification by liquid chromatography of benzethonium chloride, methyl paraben and triclosan in commercial products labeled as seed extract. *Pharmazie* 2007; 62(3): 593–6.
- Bekiroglu S, Myrberg O, Ostman K, Ek M, Arvidsson T, Rundlöf T et al. Validation of a quantitative NMR method for suspected counterfeit products exemplified on determination of benzethonium chloride in grapefruit seed

- fruit seed extracts. Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis 2008; 47(4–5): 958–61.
13. Машковский МД. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна; 2010.
 14. Орлов ЕН, Осипов АС. Применение ион-парной хроматографии для анализа бензетония хлорида. В кн.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». Выпуск 67. Пятигорск; 2012.
 15. Осипов АС, Орлов ЕН. Применение метода ВЭЖХ для анализа бензетония хлорида в глазных каплях. Химико-фармацевтический журнал 2012; 46(11): 41–43.
 16. Осипов АС, Нечаева ЕБ, Победин ОА, Орлов ЕН. Применение ион-парной хроматографии для анализа бензетония хлорида в глазных каплях. Разработка и регистрация лекарственных средств 2014; (2): 86–90.

ОБ АВТОРАХ:

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

Осипов Алексей Сергеевич. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2, канд. биол. наук.

Нечаева Екатерина Борисовна. Заместитель начальника Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Победин Олег Александрович. Ведущий эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 2, канд. фарм. наук.

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.

Osipov AS. Chief expert of laboratory of chemical and pharmaceutical products № 2. Candidate of Biological Sciences.

Nechaeva EB. Deputy chief of Test center of quality expertise of medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Pobedin OA. Leading expert of laboratory of chemical and pharmaceutical products № 2. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Осипов Алексей Сергеевич; Osipov@exrmed.ru

Статья поступила 05. 09.2014 г.

Принята к печати 10. 10.2014 г.

Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности эндогенных веществ на примере мелатонина

Д.П. Ромодановский, А.П. Соловьева, А.С. Насонов, И.В. Кокин

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

Резюме: Проведен анализ требований Европейского агентства по лекарственным средствам и Администрации по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США к проведению исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов аналогов эндогенных веществ («эндогенных препаратов»). Проанализированы данные научной литературы по вопросам проведения сравнительных фармакокинетических исследований *in vivo* (исследований биоэквивалентности) эндогенных препаратов. На основании результатов проведенного анализа и отечественного опыта проведения исследований биоэквивалентности эндогенных препаратов предложены рекомендации для планирования исследований биоэквивалентности препаратов мелатонина и предоставления полученных результатов.

Ключевые слова: биоэквивалентность; сравнительные фармакокинетические клинические исследования *in vivo*; эндогенные соединения; эндогенные лекарственные препараты; мелатонин.

Библиографическое описание: Ромодановский ДП, Соловьева АП, Насонов АС, Кокин ИВ. Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности эндогенных веществ на примере мелатонина. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 17–21.

THE FEATURES OF PLANNING AND ASSESSMENT OF BIOEQUIVALENCE RESEARCH OF ENDOGENOUS SUBSTANCES AS EXEMPLIFIED BY MELATONIN

D.P. Romodanovskiy, A.P. Solovieva, A.S. Nasonov, I.V. Kokin

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 the requirements of the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration of the United States for conducting bioequivalence studies of medicinal products, which are the analogs of endogenous substances («endogenous drugs») was performed. The scientific data on comparative pharmacokinetic *in vivo* studies (bioequivalence studies) of endogenous agents was analyzed. Based on the results of the analysis and the national experience in the sphere of conducting bioequivalence studies of endogenous drugs certain recommendations on planning bioequivalence studies of melatonin preparations and providing the results were offered.

Key words: bioequivalence; comparative pharmacokinetic *in vivo* clinical trials; endogenous compounds; endogenous drugs; melatonin.

Bibliographic description: Romodanovskiy DP, Solovieva AP, Nasonov AS, Kokin IV. The features of planning and assessment of bioequivalence research of endogenous substances as exemplified by melatonin. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 17–21.

По данным ряда отечественных авторов российский фармацевтический рынок развивается преимущественно за счет воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП), доля которых составляет от 78 до 95% [1]. По объему воспроизведенных ЛП, доступных на рынке, Россия занимает третье место после Китая и Индии [2, 3]. Структура рынка ряда зарубежных стран по количеству воспроизведенных ЛП формируется следующим образом: в США – 12%, в Японии – 30%, в Германии – 35%, во Франции – 50%, в Англии – 55%, в Италии – 60%, в Канаде – 64% [4]. Такое значительное превосходство по количеству воспроизведенных ЛП по сравнению с оригинальными на международном и российском фармацевтическом рынке требует правильной и тщательной оценки их эквивалентности по качеству, безопасности и эффективности оригинальным ЛП, что включает фармацевтическую, фармакокинетическую (ФК) и терапевтическую эквивалентность.

В данной работе мы остановимся на особенностях оценки ФК эквивалентности *in vivo* в рамках исследований биоэквивалентности (БЭ), так как это является основным требованием при регистрации воспроизведенных ЛП [5].

В настоящее время как за рубежом, так и в Российской Федерации разработаны специальные руководства по выбору дизайна, оценке и интерпретации результатов сравнительных ФК исследований БЭ *in vivo* [6–8].

Оценка БЭ определенных воспроизведенных и оригинальных ЛП осложняется присутствием в организме базовых эндогенных концентраций (БЭК) указанных соединений (например, ионы, витамины, гормоны и так далее); в некоторых случаях БЭК могут быть более или менее постоянными, в некоторых случаях значительно варьируемыми (например, из-за различных эндогенных процессов, циркадных ритмов и др.), в некоторых ситуациях БЭК может оста-

ваться без изменений при приеме исследуемого ЛП в крови, но концентрация соединения увеличивается в другом компартменте организма, например в моче. Общие принципы проведения и оценки результатов таких исследований описаны в соответствующих руководствах [6–8], однако они не дают полного представления о том, как адекватно разработать дизайн подобного исследования. В частности, такие общие рекомендации не учитывают природу каждого отдельного эндогенного вещества, поэтому является актуальным не только создание общих рекомендаций, но и частных, на примере имеющегося научного опыта.

Цель настоящей статьи — предложить рекомендации по разработке дизайна исследований БЭ лекарственных препаратов, действующие вещества которых присутствуют в организме как эндогенные соединения (ЭС-ЛП), примере мелатонина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ данных зарубежной литературы по БЭ ЭС-ЛП, изучены соответствующие нормативные руководства Соединенных Штатов Америки (США), Европейского союза (ЕС) и Российской Федерации (РФ), проанализирован опыт проведенных экспертиз ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (при рассмотрении материалов дел с целью проведения сравнительных ФК исследований БЭ *in vivo* и государственной регистрации ЛП). Итогом проведенного анализа стали обобщающие рекомендации по проведению и оценке исследований БЭ ЭС-ЛП на примере мелатонина. Эта работа не является исчерпывающим анализом всех имеющихся в настоящее время данных по вопросам БЭ ЭС-ЛП, а обобщает лишь зарубежный опыт, опыт экспертиз ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и ключевых публикаций в этой области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Зарубежные рекомендации по вопросам БЭ ЭС-ЛП. В США Администрация по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA) рекомендует определять БЭК вещества в плазме крови на каждом этапе исследования и вычитать ее из общей концентрации измеряемого соединения (проводить коррекцию на БЭК) для каждого субъекта. Если соединение синтезируется в организме и БЭК имеет вариабельность, то рекомендуется проводить несколько измерений исходных концентраций эндогенного соединения и учитывать среднюю БЭК. Если эндогенное соединение поступает к тому же с пищей, необходим строгий контроль содержания соединения в пище до начала исследования и на всем его протяжении. Если коррекция на БЭК приводит к отрицательному значению, это значение необходимо принимать за «0» до расчета скорректированной AUC. Статистическую обработку данных следует проводить и для скорректированных и не скорректированных данных [7].

В ЕС Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) [5] рекомендует измерять ФК па-

раметры с поправкой на его БЭК. Если в научных публикациях отсутствуют данные, что прием ЛП повышает концентрацию соединения в крови, это необходимо установить либо в пилотном исследовании, либо в рамках одного из этапов основного исследования БЭ с использованием различных доз ЛП сравнения. Допускается применение сверхтерапевтических доз при приемлемом профиле безопасности. Метод, используемый для поправки на БЭК, должен быть заранее определен и подробно описан в Протоколе клинического исследования (КИ). Наиболее предпочтительным методом является стандартное вычитание: вычитается либо средняя концентрация эндогенного вещества, определенная до приема ЛП, либо средняя AUC. Если концентрация исследуемого вещества после приема ЛП существенно превышает БЭК, поправка на БЭК вещества не требуется. Также наличие БЭК требует более строгого подхода к выбору периода отмывки (периода «отмывания») — должен учитываться и БЭК соединения с ее возможной вариацией, и период полувыведения синтетического аналога соединения.

В РФ краткие рекомендации изложены в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» [8] и соответствуют европейским [6].

Публикации по вопросам биоэквивалентности ЭС-ЛП. В настоящее время в литературе встречается множество научных публикаций в отношении сравнительных ФК КИ *in vivo* ЭС-ЛП, таких как соматотропин [9], фолликулостимулирующий гормон [10], левотироксин [11], эстрадиол [12], *L*-карнитин [13], препаратов калия [14], мелатонин [15] и др. В каждом из таких КИ имеются свои преимущества и недостатки, что было отражено в 2010 году Sanjeeva Dissanayake [16]. В данной работе был опубликован анализ доступных в литературе результатов ФК КИ *in vivo* некоторых ЭС-ЛП. Анализ продемонстрировал, что в настоящее время применяется множество подходов к проведению исследований БЭ *in vivo* ЭС-ЛП, однако ни один из них не является полностью приемлемым. На основании проведенного анализа были выработаны некоторые ключевые положения, которые следует в обязательном порядке учитывать при проведении сравнительных ФК КИ *in vivo*. Подробно с ними можно ознакомиться в соответствующей статье [16]. Можно отметить только некоторые из них:

- во всех случаях необходимо определять БЭК соединения до приема исследуемых ЛП (для каждого добровольца, на каждом этапе исследования);
- в большинстве случаев следует использовать подход «коррекции/поправки на БЭК» (метод вычитания стандартных исходных значений). Исключение — случаи, когда концентрация соединения после приема ЛП значительно превышает БЭК;
- при применении метода коррекции на БЭК может возникнуть «гиперкоррекция» (когда из-за вариабельной БЭК могут получиться отрицательные значения, особенно в случае если ЭС-ЛП может влиять

на продукцию эндогенного соединения), ее риск может быть снижен при использовании перекрестного дизайна исследований БЭ, а также при определении БЭК, как среднего из трех или более измерений;

- потребность в коррекции полученных значений на БЭК может быть устранена невключением пациентов с ненулевыми БЭК соединения на рандомизации или при ФК анализе; если БЭК выше нуля, рекомендуется заранее определить критерии рандомизации на основании конкретного диапазона значений БЭК (нижняя/верхняя границы) для невключения/исключения добровольцев. Неприемлемо делать предположения о незначительности эндогенной секреции вещества во время КИ, несмотря на ненулевые БЭК (низкие концентрации соединения) и включать добровольца в КИ, если критерием включения/невключения является «нулевое» значение БЭК;

- потребление эндогенных соединений должно строго контролироваться и быть стандартизированным, необходимо учитывать циркадные ритмы;

- при разработке дизайна КИ необходимо принимать во внимание гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию эндогенных соединений, включая механизмы выведения соединений;

- в некоторых случаях можно рассматривать дизайн КИ в сверхтерапевтических дозах, чтобы в большей степени разграничить эндогенную концентрацию от концентрации, обусловленной приемом ЛП;

- необходимо учитывать линейность ФК, так как зачастую такие ЭС-ЛП обладают нелинейной ФК в диапазоне терапевтических доз.

Опыт проведения экспертизы ЭС-ЛП на примере мелатонина. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период с 2011 года прошли экспертизу для получения разрешения на проведение КИ (исследования БЭ) нескольких ЛП, содержащих в качестве действующего вещества мелатонин.

Практически во всех случаях дизайн КИ и соответственно Протоколы КИ имели недостатки. В ряде случаев не учитывалось, что мелатонин является эндогенным соединением и требует индивидуального подхода к разработке дизайна КИ, учитывая его ФК и фармакодинамические особенности, а также особые рекомендации к проведению исследований БЭ таких ЛП.

Так, в ряде случаев в протоколе не была учтена БЭК мелатонина, которая может варьировать в течение суток и искажать оценку искомых параметров, отсутствовало обоснование достаточности длительности забора крови для определения БЭК мелатонина, не был описан способ разграничения введенного мелатонина и эндогенного мелатонина в крови, особенно с учетом суточного колебания последнего в плазме крови (например, применение большей дозировки с учетом безопасности ЛП).

При предоставлении отчета с результатами проведенного КИ в ряде случаев отсутствовало обоснование выбора методики количественного определения мела-

тонина в плазме крови, отсутствовали данные о количестве базового эндогенного содержания мелатонина.

Был обобщен зарубежный и отечественный опыт проведения исследований БЭ ЭС-ЛП и предложены ключевые рекомендации для планирования и представления результатов исследований БЭ ЛП мелатонина.

В первую очередь при разработке дизайна КИ необходимо учитывать фармакологические свойства мелатонина.

1. Так как концентрация мелатонина в организме незначительна днем (1–3 пг/мл) и начинает возрастать только за два часа до времени отхода ко сну (если нет яркого света), при выключенном свете она увеличивается (до 100–300 пг/мл) [17], при планировании исследования БЭ необходимо использовать максимально чувствительный метод определения мелатонина в крови. КИ должно проводиться в светлое время суток, освещенность помещения, в котором находятся добровольцы, должна быть одинаковой на всем протяжении отбора проб крови.

2. Возраст добровольцев должен быть в диапазоне от 18 до 40–45 лет, так как в этом возрасте синтез мелатонина остается примерно на одном уровне [18].

3. Мелатонин имеет короткий период полувыведения (в среднем 45 минут), что позволяет проводить забор крови в исследовании в течение до 12 часов.

4. Эндогенный уровень индивидуален для каждого человека [17], поэтому БЭК мелатонина рекомендуется определять у каждого добровольца перед каждым этапом приема исследуемых ЛП. У всех добровольцев в КИ необходимо проводить забор крови для определения БЭК мелатонина не менее 3 раз в течение не менее чем 2 часов до приема ЛП (но желательно определять БЭК мелатонина в течение времени, соответствующего длительности забора образцов крови (в тот же временной промежуток дня)).

5. При разработке дизайна КИ необходимо принимать во внимание гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию мелатонина, включая механизмы выведения, чтобы ограничить влияние потенциальных факторов, искажающих результаты.

6. Перед КИ и во время его проведения необходимо учитывать содержание в пище триптофана, так как последний является предшественником мелатонина. А именно, соблюдать диету с невысоким содержанием триптофана (не принимать или ограничить прием продуктов, богатых триптофаном, таких как сыр, творог, грибы, овес, бананы, финики, арахис, кунжут, кедровый орех, молоко, йогурт).

7. Возможно, проводить КИ в максимальной суточной дозировке мелатонина (6 мг, например, 2 таблетки 3 мг) с учетом безопасности для добровольцев, чтобы в большей степени разграничить БЭК мелатонина от концентрации, обусловленной приемом ЛП.

При составлении отчета по проведенному КИ необходимо всесторонне описывать полученные результаты, включая предоставление отчета по валидации аналитического метода и не менее 20% получен-

ных хроматограмм, включая хроматограммы, подтверждающие БЭК соединения и подробные расчеты поправки на нее.

ВЫВОДЫ

При разработке протоколов сравнительных ФК исследований *in vivo* ЭС-ЛП необходимо всесторонне оценить всю имеющуюся информацию о фармакологических свойствах изучаемого соединения и руковод-

ствоваться имеющимися в настоящее время рекомендациями по проведению подобных исследований, а также опытом уже проведенных исследований.

Учитывая имеющийся обобщенный зарубежный и отечественный опыт проведения исследований БЭ мелатонина, предложенные рекомендации могут быть полезными для планирования исследований БЭ мелатонина и представления отчетности по ним.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юргель НВ. Анализ состояния фармацевтического рынка России. Ремедиум 2009; 2: 7.
2. Давыдова КС. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Фармация 2011; (3): 51–54.
3. Давыдова КС, Шохин ИЕ, Раменская ГВ, Кукес ВГ. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике. Вісник фармації 2010; 63(3): 66–68.
4. Талибов ОБ. Генерики и эквивалентность лекарственных препаратов. Здоровье Украины 2008; (5): 12–16.
5. Миронов АН, Васильев АН, Гавришина ЕВ, Ниязов РР. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы. Ремедиум 2013; (10): 7–18.
6. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency [internet]. [cited 2013 Sept 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
7. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration [internet]. [cited 2013 Sept 27]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.
8. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.
9. Jacobsen LV, Rolan P, Christensen MS, Knudsen KM, Rasmussen MH. Bioequivalence between ready-to-use recombinant human growth hormone (rhGH) in liquid formulation and rhGH for reconstitution. Growth Horm IGF Res 2000; (10): 93–8.
10. Voortman G, van de Post J, Schoemaker RC, van Gerven JM. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon(R)) by Pen-injector and syringe. Hum Reprod 1999; (14): 1698–702.
11. Blakesley VA. Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate. AAPS J 2005; (7): E42–6.
12. Gisclon LG, Bowen AJ, O'Reilly TE, Lakewold D, Curtin CR, Larson KL, Palmer SA, Natarajan J, Wong FA. Bioequivalence of a newly developed 17 beta-estradiol tablet vs. an identical reference formulation. Arzneimittelforschung 2000; (50): 910–4.
13. Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED, Hoppel CL, Cabana BE. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of l-carnitine 330-mg tablet vs. 1-g chewable tablet vs. enteral solution in healthy adult male volunteers. J Pharm Sci 1995; (84): 627–33.
14. Potassium Chloride Modified-Release Tablets and Capsules: in Vivo Bioequivalence and in Vitro Dissolution Testing. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [internet]. [cited 2014 May 14]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/02d-0307-gdl0002.pdf>.
15. López-Gamboa M, Canales-Gómez JS, Sandoval TJC, Tovar EN, Mejía MA, et al. Bioavailability of Long Acting Capsules of Melatonin in Mexican Healthy Volunteers. J Bioequiv Availab 2010; 2(5): 116–19.
16. Sanjeeva Dissanayake. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. Br J Clin Pharmacol 2010; (69): 238–44.
17. Ковальзон ВМ. Мелатонин – без чудес. Природа 2004; (2): 12–19.
18. Мендель ВЭ, Мендель ОИ. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. Русский медицинский журнал [serial online] 2010 [cited 2014 May 14]. Available from: http://www.rmj.ru/articles_7027.htm.

REFERENCES

1. Yurgel NV. Analysis of the condition of the pharmaceutical market in Russia. Remedium 2009; (2): 7 (in Russian).
2. Davydova KS. Evaluation of equivalence of generic drugs. Farmatsiya 2011; (3): 51–54 (in Russian).
3. Davydova KS, Shohin IE, Ramenskaya GV, Kukes VG. Approaches for assessing the equivalence of generic drugs in contemporary pharmaceutical practice. Visnik farmatsii 2010; 63(3): 66–68 (in Russian).
4. Talibov OB. Generics and the equivalence of medicines. Zdorovie Ukrainy 2008; (5): 12–16 (in Russian).
5. Mironov AN, Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR. Interchangeability of medicines: international experience, obstacles and conditions of formation of concepts in Russia, the role of scientific expertise. Remedium 2013; (10): 7–18 (in Russian).
6. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency [internet]. [cited 2013 Sept 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
7. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration [internet]. [cited 2013 Sept 27]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.
8. Mironov AN, ed. Manual on expertise of medicines. V. I. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).
9. Jacobsen LV, Rolan P, Christensen MS, Knudsen KM, Rasmussen MH. Bioequivalence between ready-to-use recombinant human growth hormone (rhGH) in liquid formulation and rhGH for reconstitution. Growth Horm IGF Res 2000; (10): 93–8.
10. Voortman G, van de Post J, Schoemaker RC, van Gerven JM. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon(R)) by Pen-injector and syringe. Hum Reprod 1999; (14): 1698–702.
11. Blakesley VA. Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate. AAPS J 2005; (7): E42–6.
12. Gisclon LG, Bowen AJ, O'Reilly TE, Lakewold D, Curtin CR, Larson KL, Palmer SA, Natarajan J, Wong FA. Bioequivalence of a newly developed 17 beta-estradiol tablet vs. an identical reference formulation. Arzneimittelforschung 2000; (50): 910–4.
13. Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED, Hoppel CL, Cabana BE. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of l-carnitine 330-mg tablet vs. 1-g chewable tablet vs. enteral solution in healthy adult male volunteers. J Pharm Sci 1995; (84): 627–33.
14. Potassium Chloride Modified-Release Tablets and Capsules: in Vivo Bioequivalence and in Vitro Dissolution Testing. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [internet]. [cited 2014 May 14]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/02d-0307-gdl0002.pdf>.
15. López-Gamboa M, Canales-Gómez JS, Sandoval TJC, Tovar EN, Mejía MA, et al. Bioavailability of Long Acting Capsules of Melatonin in Mexican Healthy Volunteers. J Bioequiv Availab 2010; 2(5): 116–19.
16. Sanjeeva Dissanayake. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. Br J Clin Pharmacol 2010; (69): 238–44.
17. Kovalzon VM. Melatonin – without miracles. Priroda 2004; (2): 12–19 (in Russian).
18. Mendel VE, Mendel OI. Melatonin: role in the body and therapeutic opportunities. Experience with the drug melaxen in Russian medical practice. Russkiy meditsinskiy zhurnal [serial online] 2010 [cited 2014 May 14]. Available from: http://www.rmj.ru/articles_7027.htm (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.

Соловьева Анна Петровна. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Насонов Александр Сергеевич. Ведущий эксперт управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. биол. наук.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Статья поступила 02.07.2014 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.

Solovieva AP. 1st category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Nasonov AS. Leading expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate 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.

Принята к печати 12.08.2014 г.

Возможности медикаментозной модуляции изоферментов цитохрома Р-450, метаболизирующих препараты сульфонилмочевины

В.В. Городецкий, Г.И. Городецкая, Е.В. Ших, Р.Е. Казаков, В.В. Смирнов

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

Резюме: Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) занимают лидирующее место в лечении сахарного диабета (СД) 2 типа. Из группы ПСМ наиболее часто назначают глибенкламид, гликлазид или глимепирид. Элиминация ПСМ из организма осуществляется путем их биотрансформации с участием изоферментов цитохрома Р-450 (CYP450): CYP2C9 и CYP2C19. ПСМ, в частности глибенкламид, способны истощать резервы метаболизирующих их изоферментов с угрозой развития гипогликемии. Среди других факторов риска нужно назвать генетически детерминированную низкую метаболическую активность CYP2C9 и CYP2C19. Такие больные имеют повышенный риск развития сульфонилмочевинно-ассоциированной гипогликемии. В статье приводится разработанный алгоритм исследования возможности использования гепатопротекторов для восстановления активности CYP450 при ее приобретенном или генетически обусловленном снижении. Целью исследования, установленной в данном протоколе, является изучение модулирующего влияния гепатопротекторов на активность изофермента CYP2C9 при обратимых стадиях неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и оценка эффективности и безопасности применения этих ЛС у данного контингента больных. Приводятся образцы постановки диагноза, дифференциального диагноза, критерии диагностики стадиях неалкогольной жировой болезни печени на фоне СД 2 типа и метаболического синдрома. План исследования включает: формирование группы исследуемых больных, критерии включения, критерии невключения, критерии исключения (выведения) из исследования, метод распределения пациентов на группы, методы исследования. Критерии эффективности и безопасности включают оценку эффективности и оценку безопасности.

Ключевые слова: глибенкламид; метаболизм; активность цитохрома 2C9; гипогликемия; неалкогольная жировая болезнь печени.

Библиографическое описание: Городецкий ВВ, Городецкая ГИ, Ших ЕВ, Казаков РЕ, Смирнов ВВ. Возможности медикаментозной модуляции изоферментов цитохрома Р-450, метаболизирующих препараты сульфонилмочевины. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 22–26.

OPPORTUNITIES FOR PHARMACOLOGICAL MODULATION CYTOCHROME P450 ISOENZYMES METABOLIZING SULFONYLUREA DERIVATIVES

V.V. Gorodetskiy, G.I. Gorodetskaya, E.V. Shikh, R.E. Kazakov, V.V. Smirnov

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: Sulfonylureas are the leaders in the treatment of diabetes mellitus (DM) type 2. The most commonly prescribed preparation of the whole group of sulfonylureas are glibenclamide, gliclazide or glimepiride. Sulfonylureas eliminate from a body out by biotransformation involving cytochrome P-450 (CYP450): CYP2C9 and CYP2C19. Sulfonylureas, especially glibenclamide are able to deplete the reserves of metabolizing isoenzymes causing a threat of hypoglycemia. Among the other risk factors one should mention genetically deterministic low metabolic activity of CYP2C9 and CYP2C19. This type of patients have an increased risk of sulfonylurea-associated hypoglycemia. The article presents a project of the study protocol developed by a group of authors regarding the possibility of using hepatoprotectors for recovering the activity of CYP450 whether it's reduction is acquired or genetically conditioned. The purpose of the study described in the protocol was to study the modulating influence of hepatoprotectors on the activity of CYP2C9 isoenzyme in reversible stages of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes and evaluate the efficacy and safety of these drugs in the mentioned group of patients. It describes the examples of diagnosing, differential diagnosis, diagnostic criteria stages of non-alcoholic fatty liver disease on the background of type 2 diabetes and metabolic syndrome. The study design includes the following: forming a group of patients studied, inclusion criteria, exclusion criteria, disregard criteria (removal) from the study, method of dividing patients into groups, test methods. Efficacy and safety criteria include the efficacy and safety assessment.

Key words: glibenclamide; metabolism; cytochrome 2C9 activity; hypoglycemia; non-alcoholic fatty liver disease.

Bibliographic description: Gorodetskiy VV, Gorodetskaya GI, Shikh EV, Kazakov RE, Smirnov VV. Opportunities for pharmacological modulation cytochrome P450 isoenzymes metabolizing sulfonylurea derivatives. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 22–26.

Сахарный диабет (СД) рассматривается сегодня как системное заболевание обмена веществ. По определению ВОЗ [1], СД — это группа метаболиче-

ских (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия

инсулина или обоих этих факторов. По данным Международной Диабетической Федерации к ноябрю 2012 года в мире насчитывалось 371 млн больных СД, из которых более чем у 95% имелся СД 2 типа [2].

В соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД (2011) [3] отсутствие абсолютного дефекта секреции инсулина позволяет обычно в лечении СД 2 типа долгое время использовать пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), ведущая роль среди которых до сих пор принадлежит лекарственным средствам (ЛС) из группы производных сульфонилмочевины (ПСМ).

ПСМ прочно заняли лидирующее место в лечении СД 2 типа. Наиболее часто (более чем в 70% случаев) больные получают глибенкламид, гликлазид или глимепирид [4], при этом в половине случаев ПСМ используются как монопрепараты для монотерапии, а в половине — комбинируются с другими ЛС, в том числе и в виде комбинированных препаратов [5].

Стимулируя эндогенную секрецию инсулина, ПСМ способны вызывать гипогликемии, вплоть до тяжелых, требующих для купирования внутривенного введения глюкозы или глюкагона. Частота гипогликемий на фоне приема глимепирида в 6,5 раз ниже, чем при использовании глибенкламида [6]. Еще безопаснее оказывается гликлазид: гипогликемии при его приеме возникали в 4,2% случаев против 12,2% случаев на фоне глимепирида [7].

Таким образом, глибенкламид, наиболее часто используемый в нашей стране ПСМ, в связи с высокой активностью и эффективностью оказывается самым небезопасным ЛС в этой группе препаратов.

Элиминация ПССП из организма осуществляется путем их биотрансформации в печени с участием различных изоферментов цитохрома Р-450 (СYP450), а метаболиты могут экскретироваться с мочой и желчью.

Участие в метаболизме ПСМ изофермента СYP2C9 уже не требует доказательств [8], при этом глибенкламид метаболизируется им почти полностью с образованием двух активных метаболитов — 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида, которые экскретируются почками и печенью примерно поровну [9, 10]. СYP2C9 является основным ферментом первой фазы биотрансформации не только ПСМ, но и многих других ЛС: нестероидных противовоспалительных препаратов, фенитоина, непрямых антикоагулянтов (варфарин, аценокумарол) и пр. [11]. Он представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, и продуцируется в основном в клетках печени [12].

Активность СYP2C9 зависит от ряда эндогенных и экзогенных факторов. Изменение активности СYP будет закономерно приводить к накоплению или ускоренному метаболизму ПСМ с увеличением их эффекта с угрозой гипогликемии или с утратой эффекта с угрозой гипергликемии.

К эндогенным факторам относится полиморфизм гена СYP2C9, кодирующего этот изофермент. Лучшие

всего изучены однонуклеотидные «медленные» аллельные варианты СYP2C9*2 и СYP2C9*3. У носителей этих аллельных вариантов низкая активность СYP2C9 приводит к уменьшению скорости биотрансформации глибенкламида и повышению его концентрации в плазме крови. К «медленным» метаболитам по СYP2C9 относятся как гомозиготы СYP2C9*2/*2 и СYP2C9*3/*3, так и гетерозиготы СYP2C9*1/*2 и СYP2C9*1/*3 [11].

Таким образом, генотипирование по СYP2C9 может быть полезным для прогнозирования развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) ПСМ [13]. Однако имеются данные о том, что в рамках одного и того же генотипа могут наблюдаться различия в активности изоферментов СYP450, что обусловлено внутренними факторами, например, состоянием печени, или внешними факторами, например, полипрагмазией, табакокурением, применением других ксенобиотиков.

Для обеспечения безопасного применения ПССП возможно будет эффективным не только гено-, но и фенотипирование [13]. Это позволит решить вопрос о модуляции соответствующего изофермента.

Для этого разработан протокол научного исследования модуляции изоферментов цитохрома Р-450 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне СД 2 типа, находящихся на терапии ПСМ.

ПРОТОКОЛ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ эффективности и безопасности применения гепатопротекторов для управления активностью СYP2C9, участвующего в биотрансформации глибенкламида, при неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа

1. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить модулирующее влияние гепатопротекторов на активность изофермента СYP2C9 при обратимых стадиях НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и оценить у данного контингента больных эффективность и безопасность применения этих ЛС.

2. ДИАГНОЗ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НАЖБП НА ФОНЕ СД 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Скрининговое обследование при доклинических проявлениях включает:

- анамнез — наследственность, образ жизни, пищевые традиции, физические нагрузки;
- антропометрические данные — индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), индекс ОТ/ОБ);
- мониторинг артериального давления (АД); ЭКГ-исследование;
- изучение уровня липидов плазмы крови — общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ТГ;

- показатели синдромов цитолиза и холестаза (см. выше);
- определение уровня гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и уровня гликированного гемоглобина;
- уровень инсулина крови натощак с расчетом индекса НОМА;
- УЗИ печени.

Диагностический поиск проводится в связи с выявлением синдрома цитолиза; наличие СД 2 типа, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и нарушения липидного обмена свидетельствует о высокой вероятности НАЖБП. Постановка этого диагноза достаточно сложна ввиду необходимости исключения всех других причин, цитолиза, макроцикулярного стеатоза и воспалительно-деструктивных изменений.

Критерии поражения печени:

- данные осмотра — гепатомегалия, спленомегалия, телеангиоэктазии, пальмарная эритема, желтуха, симптом «голова медузы», асцит;
- клинический анализ крови — тромбоцитопения, анемия;
- биохимический анализ крови — АсАТ, АлАТ, индекс АсАТ/АлАТ, γ -ГТ, ЩФ, общий и прямой билирубин, общий белок и его фракции, протромбиновое время;
- УЗИ печени — гепатомегалия, степень стеатоза, портальная гипертензия.

Вместо выполнения биопсии печени для оценки степени риска прогрессирования НАЖБП с развитием гепатита и фиброза можно использовать предикторы, которые были получены в результате статистической обработки результатов большого количества наблюдений. К таким предикторам относятся: возраст старше 45 лет, женский пол, ожирение (ИМТ более 28 кг/м²), увеличение активности АлАТ в 2 раза и более, уровень ТГ более 1,7 ммоль/л, наличие артериальной гипертензии, СД 2 типа, индекс инсулинорезистентности (НОМА) более 5.

Более 2 критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени.

3. ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Формирование группы исследуемых больных

Наблюдаемый контингент. Планируется обследовать и наблюдать в течение 24 недель 4 группы пациентов с НАЖБП на фоне СД 2 типа по 25 больных каждая. Всего в исследование будет включено 100+10 человек с учетом неизбежного выбывания наблюдаемых. Половина включенных в исследование пациентов (см. критерии включения и невключения), в том числе лица с впервые выявленным СД, в соответствии с Национальными стандартами оказания медицинской помощи больным СД (2011 г.) будут получать метформин; после рандомизации одна группа начнет получать гепатопротектор (первая основная группа или группа I), другая группа составит первую группу сравнения (группа II). III группа (вторая основная

группа) и IV группа (вторая группа сравнения) будут формироваться по тем же принципам, однако сахароснижающая терапия будет проводиться комбинацией метформина с глибенкламидом.

3.1.1. Критерии включения:

- пациенты обоего пола с диагнозом неалкогольной жировой болезни печени на фоне СД 2 типа;
- возраст старше 45 лет;
- невыраженные признаки синдрома цитолиза;
- невыраженные признаки холестатического синдрома;
- УЗИ-признаки диффузной жировой инфильтрации печени;
- отрицательный тест на беременность у фертильных женщин и надежная негормональная контрацепция;
- информированное согласие.

3.1.2. Критерии невключения:

- индивидуальная непереносимость планируемых к назначению препаратов;
- гепатит В или С;
- возраст до 45 лет;
- тяжелые поражения печени;
- тяжелый синдром цитолиза;
- выраженный внутрипеченочный холестаз, холестаз обструктивного типа или камни желчевыводящих путей без холестаза;
- признаки цирроза печени и портальной гипертензии;
- признаки печеночной недостаточности;
- заболевания ЖКТ, сопровождающиеся нарушениями всасывания: синдром мальабсорбции при илеоюнальном анастомозе, билиарно-панкреатической стоме, гастропластике по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки;
- неспецифический язвенный колит;
- быстрое похудание;
- длительное (свыше 2-х недель) парентеральное питание, не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров;
- синдром избыточного бактериального обсеменения кишечника (на фоне дивертикулеза тонкой кишки);
- злокачественные новообразования;
- сопутствующие тяжелые психоневрологические, кардиоваскулярные и почечные расстройства;
- прием гепатотоксичных лекарственных средств или лекарств, являющихся субстратами (за исключением глибенкламида), индукторами или ингибиторами CYP2C9 (амиодарон, варфарин, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, метотрексат, тетрациклин, НПВС и др.);
- прием лекарственных средств с гепатопротективным эффектом;
- гормональная терапия у постменопаузальных женщин;
- злоупотребление алкоголем;
- курение.

3.1.3. Критерии исключения (выведения) из исследования:

- развитие серьезных нежелательных реакций, представляющих опасность для жизни пациента;
- возникновение необходимости приема гепатотоксичных лекарственных средств или лекарств, являющихся субстратами (за исключением глибенкламида), индукторами или ингибиторами CYP2C9;
- ухудшение течения сопутствующих заболеваний;
- неудовлетворительный результат терапии основного заболевания, требующий изменения схемы лечения;
- нарушение пациентом протокола исследования и/или соответствующего режима;
- отказ пациента участвовать в исследовании.

3.1.4. Метод распределения пациентов на группы

Рандомизация пациентов, получающих два варианта терапии, на группы — две основные и две сравнения, будет проведена по плану рандомизации из специальной таблицы.

При каждом варианте терапии (исходное число пациентов — по 55) лица, попавшие в подгруппы «А», составят основные группы и будут получать в процессе исследования гепатопротектор. Подгруппы «В» составят группы сравнения.

3.1.5. Методы исследования

Методы диагностики НАЖБП (см. п. 2)

Генотипирование по CYP2C9 методом полимеразной цепной реакции — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ) после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови.

Фенотипирование изофермента CYP2C9 с помощью лозартановой пробы: лозартан (Лозап, Zentiva, Словацкая Республика) в дозе 50 мг, которая запивается 250 мл воды. Прием пищи разрешается через 2 часа после приема лозартана. В течение 8 часов проводится сбор мочи, из которой отбирается образец объемом 15 мл для определения концентраций основного вещества и его метаболита Е-3174. В течение 8 часов каждый час также проводится контроль общего состояния пациентов — сбор жалоб, контроль АД и ЧСС. По прошествии 8 часов заполняется адресная анкета неблагоприятных побочных реакций, состав-

ленная по методу В.М. Цветова на основании нежелательных побочных эффектов, перечисленных в типовой клинико-фармакологической статье препарата

4. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

4.1. Оценка эффективности

Эффективность проводимой терапии в основных группах и группах сравнения оценивается по динамике клинических симптомов во время каждого визита, а также по динамике лабораторных данных соответственно плану проведения исследования.

- Первичные параметры эффективности: а) лабораторные данные (дважды АсАТ, АлАТ, γ -ГТ, билирубин, ЩФ, углеводного обмена); б) инструментальные данные (трижды УЗИ печени).

- Вторичные параметры эффективности: клинические проявления НАЖБП (неспецифические субъективные симптомы из дневниковых записей, изменения размеров печени при каждом визите).

4.2. Оценка безопасности

Оценка безопасности заключается в мониторинге и регистрации (при контрольных визитах, посредством анализа дневниковых записей и информации во время телефонных контактов) всех нежелательных явлений, включая серьезные нежелательные явления, на протяжении всего исследования.

Параметры безопасности: физиологические (АД и ЧСС в положении сидя) — регистрируются в течение визитов 0–3; физикальное обследование всех органов и систем проводится в течение визитов 0–3; лабораторные исследования; индивидуальная регистрационная карта пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный алгоритм исследования возможности использования гепатопротекторов для восстановления активности CYP450 при ее приобретенном или генетически обусловленном снижении позволит оценить модулирующее влияние гепатопротекторов на активность изофермента CYP2C9 при обратимых стадиях неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повысить эффективность и безопасность применения рассматриваемых ЛС у данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1999; 23 (Suppl. 1): S4–19.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2012 [http://www.idf.org/diabetesatlas/].
3. Шестакова МВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет 2011; (3): 72.
4. Шведова АМ. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике. Международный эндокринологический журнал 2007; 4(10) [www.mif-ua.com/archive/issue-2870/article-2875/].
5. Шестакова МВ. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». Сахарный диабет 2011; (4): 75–80.

REFERENCES

1. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1999; 23 (Suppl. 1): S4–19.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2012 [http://www.idf.org/diabetesatlas/].
3. Shestakova MV. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. Saharny diabet 2011; (3): 72 (in Russian).
4. Shvedova AM. Pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic evaluation of oral hypoglycemic therapy of diabetes type 2 in ambulatory practice. Mezhdunarodny endokrinologicheskyy zhurnal 2007; 4(10). Available from: www.mif-ua.com/archive/issue-2870/article-2875/ (in Russian).
5. Shestakova MV. Actual clinical practice of treatment of type 2 diabetes in the Russian Federation according to an open prospective observational program «DIA-CONTROL». Saharny diabet 2011; (4): 75–80 (in Russian).
6. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus

6. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(6): 467–73.
7. Scherthaner G, Grimaldi A, Di-Mario U et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(8): 535–42.
8. Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.aspx>
9. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of 14C-labelled HB 419. *Horm Metab Res* 1969; Suppl. 1: 51–54.
10. Rieutord A, Stupans I, Shenfield GM, Gross AS. Gliclazide hydroxylation by rat liver microsomes. *Xenobiotica* 1995; 25(12): 1345–54.
11. Кукес ВГ, Грачев СВ, Сычев ДА, Раменская ГВ. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
12. Woolf TF, ed. Handbook of drug metabolism. New York: Dekker; 1999.
13. Ragia G, Petridis I, Tavridou A et al. Presence of CYP2C9*3 allele increases risk for hypoglycemia in Type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Pharmacogenomics* 2009; 10(11): 1781–7.
- glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(6): 467–73.
7. Scherthaner G, Grimaldi A, Di-Mario U et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(8): 535–42.
8. Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.aspx>
9. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of 14C-labelled HB 419. *Horm Metab Res* 1969; Suppl. 1: 51–54.
10. Rieutord A, Stupans I, Shenfield GM, Gross AS. Gliclazide hydroxylation by rat liver microsomes. *Xenobiotica* 1995; 25(12): 1345–54.
11. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolism of drugs: scientific basis of personalized medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
12. Woolf TF, ed. Handbook of drug metabolism. New York: Dekker; 1999.
13. Ragia G, Petridis I, Tavridou A et al. Presence of CYP2C9*3 allele increases risk for hypoglycemia in Type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Pharmacogenomics* 2009; 10(11): 1781–7.

ОБ АВТОРАХ:

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

Городецкий Виталий Вениаминович. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Городецкая Галина Ивановна. Научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Ших Евгения Валерьевна. Профессор, д-р мед. наук.

Казаков Руслан Евгеньевич. Начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики, канд. биол. наук.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Казаков Руслан Евгеньевич; elmed@yandex.ru.

Статья поступила 18.03.2014 г.

AUTHORS:

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

Gorodetsky VV. Leading researcher of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Medical Sciences.

Gorodetskaya GI. Researcher of Clinical Pharmacology Center.

Shikh EV. Professor. Doctor of Medical Sciences.

Kazakov RE. Head of Department of personalized medicine and clinical pharmacogenetics. Candidate of Biological Sciences.

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

Принята к печати 10.04.2014 г.

Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе

И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Н.А. Озерецковский, Б.К. Романов, А.Н. Миронов

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

Резюме: Представлено современное состояние организации фармаконадзора за побочным действием вакцин. Авторы отмечают, что в связи с реорганизацией системы государственного надзора за качеством иммунобиологических лекарственных препаратов, включающей и мониторинг их побочного действия, практически не может функционировать система оперативного реагирования при возникновении поствакцинальных осложнений (ПВО): Роспотребнадзор теряет свою ведущую роль в данном направлении, а Росздравнадзор ограничивает свою деятельность сбором информации, которая при современном состоянии расследования случаев ПВО и подтверждения сигналов не во всех случаях является достоверной. В последние годы от участия в расследовании случаев ПВО были фактически отстранены предприятия-производители вакцин. Учитывая высокую значимость постоянного наблюдения за безопасностью вакцин, современную общемировую тенденцию применения многокомпонентных препаратов, прогрессирующее увеличение вакцин, применяемых в рамках Национального календаря профилактических прививок, а также широкое внедрение новых технологий их конструирования, авторами обосновывается необходимость восстановления ранее действовавшей централизованной системы фармаконадзора за побочным действием вакцин.

Ключевые слова: фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; побочное действие; иммунобиологические лекарственные средства; вакцины; поствакцинальные осложнения.

Библиографическое описание: Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России, нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 27–31.

VACCINE PHARMACOVIGILANCE IN RUSSIA: LEGAL AND REGULATORY FRAMEWORK, CURRENT STAGE OF DEVELOPMENT

I.I. Snegireva, K.E. Zatolochina, N.A. Ozeretskovsky, B.K. Romanov, 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: The article presents the current status of vaccine pharmacovigilance for the purpose of detecting adverse events. The authors note that for the reason of reorganizations in the system for state supervision over the quality of immunobiological preparations, including monitoring of adverse effects, it is almost impossible to operate the system of rapid response in case of postvaccinal adverse events (PAE): the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) loses its leading role in the mentioned sphere, and the Federal Service on Surveillance in Healthcare of the Russian Federation (Roszdravnadzor) limits its activities to collecting information which is not in all cases reliable at the present stage of investigation of PAE cases and confirmation of signals. In fact in the recent years vaccine manufacturers were suspended from participating in investigation of PAE cases. Taking into account the high importance of continuous vaccine safety monitoring, modern global trend for multicomponent preparations and constant increase of the vaccines used in National Immunization Program Schedule, as well as the widespread introduction of new technologies of their design, the authors have justified the need of restoring the former centralized system for pharmacovigilance of vaccine adverse events.

Key words: pharmacovigilance; drug safety; adverse events; immunobiological preparations; vaccines; postvaccinal adverse events.

Bibliographic description: Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 27–31.

Многолетний мировой опыт вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний свидетельствует о том, что не существует вакцин, введение которых не приводило бы к развитию реакций и осложнений у отдельных людей [16]. В связи с этим неотъемлемыми компонентами деятельности в области вакцинопрофилактики являются выявление, оценка и предотвращение неблагоприятных событий после иммунизации [13].

Мониторинг поствакцинальных реакций и осложнений представляет собой систему постоянного на-

блюдения за безопасностью иммунобиологических лекарственных препаратов в условиях их практического применения.

Целью этого мониторинга является получение материалов, свидетельствующих о безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) и совершенствование системы мероприятий по предупреждению осложнений после их применения.

К задачам мониторинга относят надзор за безопасностью ИЛП, выявление поствакцинальных ослож-

нений (ПВО), развившихся после применения отечественных и импортных ИЛП, определение характера и частоты ПВО для каждого препарата, факторов, способствующих их развитию, в том числе демографических, климатических, географических, социально-экономических и экологических, а также обусловленных индивидуальными особенностями привитого, подготовка рекомендаций о внесении изменений в инструкцию по медицинскому применению, разработка рекомендаций по профилактике ПВО [6].

Особенностью российского фармаконадзора вакцин на современном этапе является существование двух систем мониторинга безопасности вакцин, осуществляемых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) и Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), нормативно-правовая база, регулирующая фармаконадзор вакцин в России, представлена комплексом взаимосвязанных документов.

Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» устанавливает приоритет государственного контроля безопасности, качества и эффективности ЛС при их обращении [1]. Другим ключевым документом, регламентирующим фармаконадзор в Российской Федерации, является Федеральный закон № 157-ФЗ от 17.09.1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», ст. 4 которого относит иммунопрофилактику к государственной политике страны [2].

С сентября 2010 г. в России функция мониторинга безопасности и контроля качества лекарственных препаратов (ЛП), в том числе и вакцин, возложена на Росздравнадзор, который осуществляет мониторинг с помощью метода спонтанных сообщений (метод «желтой карты») — основного метода получения информации в работе служб фармаконадзора всех стран мира и ВОЗ [10]. Экономическую доступность, простоту в реализации и возможность контролировать безопасность ЛС в течение всего периода его пребывания на фармацевтическом рынке с целью быстрого выявления новых, непредвиденных, серьезных и редких нежелательных событий после иммунизации относят к существенным преимуществам данного метода.

Система спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на вакцины в нашей стране так же, как и во многих других странах (Великобритания, Швеция, Франция, Австралия, Новая Зеландия), объединена с мониторингом неблагоприятных реакций на фармацевтические лекарственные средства [12, 14, 15, 17, 18]. Порядок осуществления мониторинга безопасности ЛП для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций (НР), непредвиденных НР при применении ЛП для медицинского применения регламентирован Приказом Минздравсоцразвития России и Информационным письмом Росздравнадзора [4, 5].

Эти документы предлагают управлениям здравоохранения РФ, управлениям Росздравнадзора по РФ и руководителям лечебно-профилактических и фармацевтических учреждений РФ обращать пристальное внимание на работу подведомственных учреждений по выявлению и направлению информации о НР лекарственных препаратов в Росздравнадзор.

Все субъекты обращения ЛС обязаны в течение 15 календарных дней (со дня, когда стала известна соответствующая информация) сообщить в Росздравнадзор о серьезных нежелательных реакциях (СНР) и непредвиденных нежелательных реакциях (НР) на ЛП (в том числе вакцины), и об особенностях взаимодействия ЛП с другими ЛП, которые были выявлены при их применении. Предпочтительным форматом направления информации о НР является «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», размещенное на интернет-сайте Росздравнадзора. Данные, собранные по форме специальной карты-извещения, включают информацию о пациенте, лекарственном средстве (ЛС), побочном эффекте и лице, сообщившем о событии [9].

Кроме того, для формирования, усиления и проверки «сигналов» о НР в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России используется международная база данных ВОЗ VigiBase, доступ к которой осуществляется через программу VigiLyze, имеющую сервис для проведения статистического анализа.

До 2010 г. система регистрации осложнений вакцинации в России была организована в рамках эпиднадзора. Данная система продолжает функционировать и в настоящее время и ведет только учет ПВО. Ранее эта уникальная система не только учитывала поствакцинальные осложнения и реакции, но и осуществляла расследование случаев ПВО для подтверждения или исключения связи с вакцинацией. На наш взгляд, ранее существовавшая система является наиболее приемлемой для регистрации и расследования побочных проявлений после иммунизации (ПППИ).

Принятый в 1998 году в РФ Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» предусматривает государственный статистический учет ПВО [2], а порядок осуществления их мониторинга регламентирован методическими указаниями МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика», МУ 3.3.1879-04 «Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Расследование поствакцинальных осложнений» и Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ № 11, где предусмотрено направление управлениями Роспотребнадзора в субъектах РФ внеочередных донесений о поствакцинальных осложнениях в Роспотребнадзор [6, 7, 8, 11].

Мониторинг ПВО проводится на всех уровнях регионального медицинского обслуживания населения. При установлении диагноза ПВО, подозрении на ПВО, необычной реакции после вакцинации в

процессе активного наблюдения в вакцинальном периоде или при обращении за медицинской помощью внеочередное донесение передается в территориальные органы Роспотребнадзора и в муниципальный орган управления здравоохранением.

Особенностью системы фармаконадзора вакцин в рамках эпиднадзора является расследование ПВО органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор в субъекте Российской Федерации и направление соответствующей документации в Роспотребнадзор.

Оценка случаев НР на местах возникновения не только специалистами в области эпиднадзора, но и профильными специалистами, в особенности врачами-педиатрами и комиссией специалистов, с использованием всех клинических и диагностических методов, по сути, приближает метод стимулированных сообщений к методу активного мониторинга в стационаре, не ограничивая его при этом такими недостатками, как необходимость отдельных штатных сотрудников для проведения постоянного мониторинга и небольшое число наблюдений, в связи с включением в исследование только одного или нескольких стационаров.

После завершения расследования ПВО на местах составляется акт расследования каждого случая, как потребовавшего, так и не потребовавшего госпитализации (в последнем случае с копией истории болезни), который направляется в Центр экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Государственный НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича до 2010 г.).

Акт расследования ПВО, как и карта-извещение о случае НР на ЛС Росздравнадзора, включает информацию о пациенте, вакцине, побочном эффекте и лице, сообщившем о событии. Акт также содержит дополнительную информацию, которая необходима для подтверждения (или отсутствия) связи нежелательного явления (НЯ) с вакцинацией. Данные о количестве препарата, полученного в регионе, сообщившем о ПВО, количестве привитых, наличии у них реакций и осложнений дают возможность оценить частоту риска развития НР и ее связь с прививкой. В акт расследования ПВО вносятся также сведения об условиях хранения вакцины и проведения вакцинации для исключения так называемых «программных ошибок». Сведения о состоянии здоровья привитого характеризуют индивидуальные особенности пациента на момент проведения вакцинации, подробное описание клинического течения поствакцинального осложнения или реакции позволяют сделать однозначное заключение о связи ПВО с вакцинацией.

Кроме того до 2010 г. при необходимости ГИСК им. Л.А. Тарасевича мог дополнительно запрашивать медицинскую документацию, а в случае летального исхода — протокол вскрытия, гистологические пре-

параты, блоки и формалиновый архив для подтверждения связи осложнения с вакцинацией и подготовки заключений по тяжелым формам ПВО, а также осуществлять повторное независимое испытание рекламированной серии, включая изъятые с места события, а в отдельных случаях — непосредственно участвовать в проведении расследования.

Одной из особенностей Федерального закона № 157-ФЗ от 17 сентября 1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и Постановления Правительства РФ от 02.08.1999 № 88 является гарантированное право граждан на получение государственных единовременных пособий, ежемесячных денежных компенсаций, пособий по временной нетрудоспособности при возникновении у них поствакцинальных осложнений [2].

Государственной компенсации подлежат следующие поствакцинальные осложнения, вызванные профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям: анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, энцефалит, вакциноассоциированный полиомиелит, поражения центральной нервной системы с генерализованными или фокальными остаточными проявлениями, приведшими к инвалидности: энцефалопатия, серозный менингит, неврит, полиневрит, а также с клиническими проявлениями судорожного синдрома, генерализованная инфекция, остеоит, остит, остеомиелит, вызванные вакциной БЦЖ, артрит хронический, вызванный вакциной против краснухи [3].

Иные положения, предусмотренные ст. 69 Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств», возлагают возмещение ущерба (вреда), причиненного здоровью вследствие применения недоброкачественного лекарственного препарата на производителя или иного субъекта обращения лекарственных средств и не предусматривают компенсации ущерба в случае, если побочное действие проявилось при применении по показанию доброкачественного препарата.

Вполне естественно, что при этом органы социального страхования должны руководствоваться конкретным заключением о наличии или отсутствии причинно-следственной связи развития НЯ с вакцинацией и не могут удовлетворяться такими неопределенными заключениями, как «условная», «возможная», «вероятная» и т.д.

Резюмируя современное состояние организации фармаконадзора за побочным действием вакцин, следует с сожалением констатировать, что в связи с реорганизацией системы государственного надзора за качеством ИЛП, включающей и мониторинг побочного действия этих препаратов, при возникновении ПВО система оперативного реагирования функционировать практически не может: Роспотребнадзор теряет свою ведущую роль в данном направлении, а Росз-

дравнадзор ограничивает свою деятельность сбором информации, которая при современном состоянии расследования случаев ПВО и подтверждения сигналов не во всех случаях является достоверной. При этом нельзя не отметить, что в последние годы от участия в расследовании случаев ПВО были фактически отстранены предприятия-производители вакцин.

Учитывая высокую значимость постоянного наблюдения за безопасностью вакцин, современную

общемировую тенденцию применения многокомпонентных препаратов, прогрессирующее увеличение вакцин, применяемых в рамках Национального календаря профилактических прививок, а также широкое внедрение новых технологий их конструирования, необходимо восстановить ранее действовавшую централизованную систему фармаконадзора за побочным действием вакцин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Российская газета 2010; (78): 3.
2. Федеральный закон № 157-ФЗ от 17 сентября 1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». Российская газета 1998; (181): 5.
3. Постановление Правительства РФ № 885 от 02.08.1999 г. «Об утверждении перечня поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий». Российская газета 1999; (158): 4.
4. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № 04и-232/12 от 02.04.2012 г. «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты». Available from: <http://www.consultant.ru>.
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 757н от 26 августа 2010 г. «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения». Российская газета 2010; (206): 7.
6. Вакцинопрофилактика. Методические указания. МУ 3.3.1.1123-02. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава РФ; 2002.
7. Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Методические указания. МУ 3.3.1879-04. Расследование поствакцинальных осложнений. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава РФ; 2004.
8. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 11 от 24.02.2009 г. «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера». Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти 2009; (19): 6–7.
9. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № 04и-232/12 от 2.04.2012 г. «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты». Available from: <http://www.consultant.ru>.
10. Астахова АВ, Лепяхин ВК. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо; 2008.
11. Онищенко ГГ, Ежлова ЕБ, Мельникова АА. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики в Российской Федерации. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии 2014; (1): 9–19.
12. Aronson JK. Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
13. Council for International Organizations of Medical Sciences. Definition and application of terms of vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva: CIOMS; 2012. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789290360834_eng.pdf.
14. Ekins-Daukes S, Irvine D, Wise L, et al. The Yellow Card scheme: evaluation of patient reporting of suspected adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; (15): 105. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.v15:1%2B/issuetoc>.
15. Mann R, Andrews E. Pharmacovigilance. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007.
16. Plotkin SA. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
17. Strom BL. Pharmacoepidemiology. 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2005.
18. Zannoni G, Berra P, Lucchi I, et al. Vaccine adverse event monitoring systems across the European Union countries: time for unifying efforts. Vaccine 2009; (27): 3376–84.

REFERENCES

1. Federal Law № 61-FZ 12.04.2010 «On Circulation of Medicines». Rossiyskaya gazeta 2010; (78): 3 (in Russian).
2. Federal Law № 157-FZ 17.09.1998 «On immunoprophylaxis of infectious diseases». Rossiyskaya gazeta 1998; (181): 5 (in Russian).
3. Government Decree № 885 of 02.08.1999 «On approval of the list of post-vaccination complications caused by preventive vaccination included in the national calendar of immunization and preventive vaccination on epidemic indications entitling citizens to obtain government lump-sum benefits». Rossiyskaya gazeta 1999; (158): 4 (in Russian).
4. Letter of the Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development № 04i-232/12 dated 02.04.2012, «By providing information about adverse reactions to drugs». Available from: <http://www.consultant.ru> (in Russian).
5. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 757n August 26, 2010 «On approval of the procedure for monitoring the safety of drugs for medical use, registration of side effects, serious adverse reactions, unexpected adverse reactions in the application of drugs for medical use». Rossiyskaya gazeta 2010; (206): 7 (in Russian).
6. Vaccine prophylaxis. Methodical instructions. MU 3.3.1.1123-02. Monitoring of post-vaccination complications and their prevention. M.: Federal Centre for Sanitary Inspection Ministry of Health of the Russian Federation; 2002 (in Russian).
7. Immunoprophylaxis of infectious diseases. Methodical instructions. MU 3.3.1879-04. Investigation of post-vaccination complications. M.: Federal Centre for Sanitary Inspection Ministry of Health of the Russian Federation; 2004 (in Russian).
8. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation № 11, 24.02.2009 «On the representation of early reporting of emergency public health sanitary-epidemiological nature». Bulletin normativnyh aktov federalnyh organov ispolnitelnoy vlasti 2009; (19): 6–7 (in Russian).
9. Letter of the Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development № 04i-232/12 dated 02.04.2012, «By providing information about adverse reactions to drugs». Available from: <http://www.consultant.ru> (in Russian).
10. Astahova AV, Lepahin VK. Medicines. Adverse drug reactions and safety control. M.: Eksmo; 2008 (in Russian).
11. Onischenko GG, Ezlova EB, Melnikova AA. Actual problems of vaccine prevention in the Russian Federation. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii 2014; (1): 9–19 (in Russian).
12. Aronson JK. Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
13. Council for International Organizations of Medical Sciences. Definition and application of terms of vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva: CIOMS; 2012. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789290360834_eng.pdf.
14. Ekins-Daukes S, Irvine D, Wise L, et al. The Yellow Card scheme: evaluation of patient reporting of suspected adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; (15): 105. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.v15:1%2B/issuetoc>.
15. Mann R, Andrews E. Pharmacovigilance. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007.
16. Plotkin SA. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
17. Strom BL. Pharmacoepidemiology. 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2005.
18. Zannoni G, Berra P, Lucchi I, et al. Vaccine adverse event monitoring systems across the European Union countries: time for unifying efforts. Vaccine 2009; (27): 3376–84.

ОБ АВТОРАХ:

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

Снегирева Ирина Игоревна. Ведущий научный сотрудник Отдела экспертизы побочного действия МИБП.

Затолочина Карина Эдуардовна. Научный сотрудник Отдела экспертизы побочного действия МИБП.

Озеретковский Николай Аркадьевич. Главный эксперт Управления экспертизы противобактериальных МИБП, канд. мед. наук.

Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

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

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.

Snegireva II. Leading researcher of the Division of side effects expertise of medical immunobiological preparations.

Zatolochina KE. Researcher of the Division of side effects expertise of medical immunobiological preparations.

Ozeretskovskiy NA. Chief expert of Office of expertise of anti-bacterial medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Романов Борис Константинович; Romanov@expmed.ru

Статья поступила 15.09.2014 г.

Принята к печати 10.10.2014 г.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2015 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 первое полугодие 2015 года – **25122**

Рациональный выбор наименования как элемент системы оценки эффективности и безопасности лекарственных средств

А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, В.В. Дудченко, Н.Д. Бунятян, А.Н. Яворский

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

Резюме: Курс на модернизацию системы российского здравоохранения и совершенствование лекарственного обеспечения, стремительный прогресс в разработке новых лекарственных средств, увеличение масштабов производства и объема фармацевтического рынка вызывают необходимость совершенствования нормативно-правовой базы и научно-методических подходов, призванных обеспечить качество, эффективность и безопасность лекарственных средств, заявляемых для государственной регистрации. Авторами проанализирована и обобщена информация, обосновывающая необходимость разработки нормативно-правовой базы для рационального выбора наименований лекарственных препаратов для медицинского применения. Представлены ранее не публиковавшиеся в России систематизированные данные о состоянии вопроса о рациональном выборе наименования как элементе системы оценки эффективности и безопасности лекарственных средств.

Ключевые слова: наименование лекарственного средства; международное непатентованное наименование; рациональный выбор.

Библиографическое описание: Миронов АН, Сакаева ИВ, Дудченко ВВ, Бунятян НД, Яворский АН. Рациональный выбор наименования как элемент системы оценки эффективности и безопасности ЛС. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 32–38.

RATIONAL CHOICE OF A DRUG NAME AS A PART OF THE QUALITY AND SAFETY ASSESSMENT SYSTEM

A.N. Mironov, I.V. Sakaeva, V.V. Dudchenko, N.D. Bunyatyan, A.N. Yavorsky

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: Current trends for modernization in the Russian health care system and drug supply improvement as well as a rapid progress in new drug development and the increase in manufacturing scale and total pharmaceutical market necessitate to improve the legal and regulatory framework and the scientific and methodological approaches to ensure the quality, efficacy and safety of medicines applied for state registration. The authors analyzed and summarized the information justifying the need for a legal framework for the rational choice of drug names. The article presents systematic data that, has not been previously published in Russia, on the current situation regarding the rational choice of a drug name as part of the quality and safety assessment system.

Key words: drug name; international non-proprietary name; rational choice.

Bibliographic description: Mironov AN, Sakaeva IV, Dudchenko VV, Bunyatyan ND, Yavorsky AN. Rational choice of a drug name as a part of the quality and safety assessment system. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 32–38.

Курс на модернизацию системы российского здравоохранения и совершенствование лекарственного обеспечения, стремительный прогресс в разработке новых лекарственных средств (ЛС), увеличение масштабов производства и объема фармацевтического рынка вызывают необходимость совершенствования нормативно-правовой базы и научно-методических подходов, призванных обеспечить качество, эффективность и безопасность ЛС, заявляемых для государственной регистрации.

26 сентября 2014 года Госдума приняла в первом чтении законопроект «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Как говорится в пояснительной записке к документу (Распоряжение Правительства РФ от 26.06.2014 № 1145-р), законопроект подготовлен с учетом анализа правоприменительной практики действующего Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апре-

ля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств», развития международного законодательства и направлен на совершенствование процедур государственной регистрации лекарственных препаратов, устранение пробелов в области терминологии, изъятие с рынка неэффективных, небезопасных и некачественных лекарств.

Разработка законопроекта также позволяет решить ряд целевых задач, связанных с реализацией отдельных мероприятий «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года», утвержденной приказом Минздрава России от 13 февраля 2013 г. № 66.

Практика реализации Федерального закона № 61-ФЗ показала необходимость наделения соответствующих федеральных органов исполнительной власти дополнительными полномочиями, в том числе по утверждению правил, регулирующих обращение:

- «утверждению правил надлежащей лабораторной практики, надлежащей клинической практики, надлежащей практики хранения и транспортировки лекарственных препаратов, надлежащей практики реализации лекарственных препаратов для медицинского применения, надлежащей аптечной практики»;

- «утверждению правил рационального выбора наименований лекарственных препаратов для медицинского применения».

Внесение в Федеральный закон № 61-ФЗ положения об утверждении указанных правил закрепляет курс на гармонизацию отечественного законодательства в сфере обращения ЛС с системой международных стандартов, известных как система «надлежащих практик» (GXP), из которых наиболее востребованы «Good Laboratory Practice» (GLP), «Good Clinical Practice» (GCP), «Good Manufacturing Practice» (GMP).

Разработка отечественных документов, гармонизированных с указанными международными стандартами, ведется уже в течение ряда лет. В результате были подготовлены и утверждены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии) три базовых нормативных документа: Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (Good clinical practice (GCP)) и Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (Good manufacturing practice for medicinal products (GMP)). Указанные национальные стандарты вступили в действие, они хорошо известны в профессиональном сообществе и служат нормативной основой для разработки, изучения и производства отечественных ЛС, конкурентоспособных на мировом фармацевтическом рынке.

Существенно меньше информации имеется по положению законопроекта о необходимости утверждения «Правил рационального выбора наименований лекарственных препаратов для медицинского применения».

Целью настоящей публикации являются анализ и обобщение информации, обосновывающей необходимость разработки данного документа.

Ключевая информация о ЛС содержится в его наименовании. Уже на первом этапе жизненного цикла каждое вновь открытое (инновационное, оригинальное) ЛС получает свое первое наименование, смысл которого состоит в установлении однозначной связи между его химическим строением и фармакологическим действием. На дальнейших этапах продвижения в медицинскую практику это наименование может быть многократно изменено и дополнено. Эти изменения наименования могут происходить как по желанию автора-разработчика (спонсора, владельца прав

на интеллектуальную собственность, производителя, дистрибьютора), так и в соответствии с требованиями государственных уполномоченных регуляторных органов, осуществляющих контроль и надзор за сферой обращения лекарств в странах, где данное ЛС заявляется для регистрации.

Кроме того, необходимо учитывать, что источниками пополнения номенклатуры лекарств являются не только разработка новых поколений инновационных ЛС, но и появление многочисленных лекарств, представляющих воспроизведенные копии прежних поколений инновационных лекарств, срок действия патентной защиты которых истек. В результате этого непрерывного процесса современный фармацевтический рынок характеризуется чрезвычайным многообразием наименований лекарств, число которых с каждым годом продолжает увеличиваться. В суммарном итоге общее количество наименований лекарств, находящихся на мировом фармацевтическом рынке, превышает 400 тысяч. Более подробные сведения о формировании номенклатуры ЛС опубликованы нами ранее [1].

Эти объективные причины многообразия наименований лекарств на мировом фармацевтическом рынке диктуют необходимость разработки научно-методических принципов и формирования нормативно-правовой базы для организации контроля и надзора за рациональным выбором наименований лекарств, как на национальном уровне, так и на уровне международного сообщества.

Основной принцип рационального выбора наименования ЛС должен определяться парадигмой современной медицины, основанной на применении конкретного лекарства для лечения конкретного пациента с конкретной нозологической формой заболевания. Поэтому без информации о структуре и действии лекарства, представленной в наименовании, его медицинское применение становится не только бесполезным (неэффективным), но и опасным. Эти основанные на опыте современной научной медицины представления о необходимости учитывать неразрывные связи между структурой, действием и информацией о ЛС являются общепризнанными в международном медицинском сообществе. Поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила для использования всеми странами мира следующую формулировку основополагающего термина «лекарственное средство»: «Лекарственное средство — это единое целое действующего фармакологического вещества в определенной лекарственной форме и информации о нем».

Применительно к информации о ЛС, содержащейся в его наименовании, активность ВОЗ реализуется в двух направлениях деятельности:

- 1) организации функционирования системы международных непатентованных наименований ЛС;

- 2) подготовки рекомендаций по обеспечению безопасности пациентов путем предупреждения оши-

бок, связанных с путаницей сходных по звучанию и написанию торговых наименований ЛС.

СИСТЕМА МЕЖДУНАРОДНЫХ НЕПАТЕНТОВАННЫХ НАИМЕНОВАНИЙ (МНН)

Международное непатентованное наименование (полный термин: международное непатентованное наименование фармацевтической субстанции, МНН, англ. international nonproprietary names for pharmaceutical substances, INN) — это рекомендованное ВОЗ уникальное наименование фармацевтической субстанции (активного фармацевтического ингредиента). По определению, у фармацевтической субстанции может быть только одно МНН. МНН имеет всемирное признание и является общественным достоянием, которое ВОЗ без всяких ограничений предоставляет в пользование всем субъектам сферы обращения ЛС всех стран мира.

Эта уникальная характеристика придает МНН статус универсального международного информационного стандарта, использование которого позволяет медицинским работникам и потребителям ориентироваться в сотнях тысяч торговых наименований лекарств и безошибочно идентифицировать любой лекарственный препарат в любой стране мира. Более подробные сведения о системе МНН были опубликованы нами ранее [2].

Примером практического использования МНН в системе лекарственного обеспечения населения является хорошо известный Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н, в соответствии с которым с 1 июля 2013 года врачи обязаны указывать в рецепте только международное непатентованное наименование лекарства [3].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПУТЕМ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ОШИБОК, СВЯЗАННЫХ С ПУТАНИЦЕЙ СХОДНЫХ ПО ЗВУЧАНИЮ И НАПИСАНИЮ ТОРГОВЫХ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В 2002 году Всемирной Ассамблеем Здравоохранения принята резолюция WHA55.18, обязывающая ВОЗ и все участвующие в ней государства уделять максимально возможное внимание проблеме безопасности пациентов. С 2004 года ВОЗ начала реализовывать специальный международный проект под названием «Всемирный альянс за безопасность пациента» (World Alliance for Patient Safety), призванный содействовать развитию национальной политики и практики повышения безопасности пациентов во всех странах-членах ВОЗ [4].

В 2005 г. объединенными усилиями ВОЗ и ряда международных организаций был создан первый в мире «Сотрудничающий с ВОЗ центр решений по безопасности пациентов» (WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions; www.ccforpatientsafety.org). Основной задачей Центра является подготовка специальных документов, предназначенных для медицинских учреждений всех стран мира и называемых «Решения по безопасности пациентов — Patient Safety Solutions». При этом следует отметить, что первый из таких документов был посвящен именно проблеме ошибок, связанных с путаницей сходных по звучанию и написанию (look-alike, sound-alike (LASA) наименований ЛС (рис. 1) [5].

В документе указано, что существование вводящих в заблуждение наименований ЛС является одной из наиболее распространенных в мире причин ошибок, возникающих при применении лекарств.



Рис. 1. Титульный лист публикации ВОЗ «Look-alike, Sound-alike medication names Patient Safety Solutions» (2007)

Документ содержит ряд стратегий по решению этой проблемы, в том числе:

- обеспечить, чтобы организации здравоохранения активно идентифицировали и управляли рисками, связанными с использованием сходных по звучанию и написанию наименований ЛС, при помощи ежегодного рассмотрения перечня таких наименований ЛС, используемых в их организации;
- внедрить сведения о потенциально вводящих в заблуждение наименованиях ЛС в учебные программы в системе додипломного и последипломного образования специалистов здравоохранения.

Предложенная стратегия рекомендована к выполнению государствами-членами ВОЗ.

Еще одной международной организацией, участвующей в определении требований к безопасности лекарственных средств, является Совет Европы. Эта старейшая международная политическая организация на континенте основана в 1949 году. На сегодняшний день в нее входят 47 государств «большой Европы». Российская Федерация является членом Совета Европы с 1996 г.

Одним из основополагающих официальных документов Совета Европы в сфере здравоохранения являются принятые 25 мая 2006 г. «Рекомендации Комитета Министров стран-участниц по управлению безопасностью пациентов и предупреждению нежелательных явлений при оказании медицинской помощи» [6].

В пункте 8 Рекомендаций указано, что совершенствование системы использования ЛС требует разработки мер по предупреждению ошибок, связанных с применением, на каждой стадии, включая совершенствование: а) упаковки и маркировки, б) номенклатуры, в том числе общепринятых и торговых наименований ЛС, путем совместных усилий регуляторных органов стран, входящих в Совет Европы, и фармацевтической индустрии.

Важным дополнением к этим Рекомендациям служит обстоятельный доклад Экспертной группы по безопасному применению под названием «Создание более совершенной культуры безопасности применения лекарственных средств в Европе. Формирование безопасной практики применения лекарств» [7]. Авторы доклада подчеркивают, что обеспечение безопасного применения ЛС представляет серьезнейшую проблему для здравоохранения европейских стран.

Отдельная глава доклада посвящена повышению безопасности наименований, маркировки и упаковки ЛС, находящихся на фармацевтическом рынке Европы (Chapter III – Improving the safety of naming, labelling and packaging of medicines marketed in Europe).

Особый интерес применительно к обсуждаемой теме представляет один из подразделов данной главы – «Домаркетинговая оценка безопасности патентованных наименований ЛС». В нем указано, что национальные регуляторные органы в сфере обращения ЛС и Европейское агентство по лекарственным средствам

(ЕМА) должны требовать от производителей проведения систематической оценки и фокусирования на безопасности использования с точки зрения риска возможной путаницы по написанию или произношению с существующими наименованиями еще до того, как новые ЛС будут одобрены. Кроме того, национальные регуляторные органы государств-участников Совета Европы должны рассматривать риски предложенных торговых (патентованных) наименований ЛС в рамках регулярных процедур государственной регистрации (маркетинговой авторизации). Для оценки рисков существует ряд методов, которые могут применяться для идентификации выглядящих или звучащих сходным образом наименований ЛС, в частности:

- компьютеризированный поиск с использованием объективных измерений лингвистического сходства (орфографического/фонетического);
- экспертная оценка действующими специалистами в области здравоохранения или независимыми экспертами;
- тестирование рецепта с точки зрения произнесения и написания наименования.

Таким образом, самые авторитетные международные организации признают важную роль наименований ЛС в обеспечении их эффективного и безопасного применения и рекомендуют странам-участникам обеспечить функционирование государственной системы рационального выбора наименований.

Использование основанных на указанных международных рекомендациях правовых и нормативных документов, регламентирующих рациональный выбор наименований, является обязательным элементом общей процедуры экспертизы лекарств в Европе, США, Канаде, Китае и других странах мира [8].

В этом плане особый интерес представляет опыт единого экспертно-контрольного органа стран Европейского Союза (ЕС) – Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – ЕМА).

В рамках решения этой задачи ЕМА был разработан и с 1998 года успешно действует единый для всех 28 стран Европейского Союза нормативный документ – «Guideline on the acceptability of invented names for human medicinal products processed through the centralised procedure», («Руководство по приемлемости новообразованных наименований для лекарственных препаратов, предназначенных для людей, для использования при прохождении централизованной процедуры их регистрации»). В мае 2014 года была принята 6-я редакция этого документа, представляющая результат эволюционного развития взглядов Европейского сообщества на критерии приемлемости новообразованных наименований для ЛС и организацию процедуры их пред-регистрационной экспертизы и пострегистрационного контроля. Более подробные сведения о системе экспертизы наименований ЛС в ЕМА были опубликованы нами ранее [9].

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЫБОРА НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Присвоение наименования каждому новому ЛС является обязательным условием для его государственной регистрации, дальнейшего промышленного производства, реализации и медицинского применения. Соответственно, оценка рациональности выбора наименования всегда занимала важное место в системе экспертизы при государственной регистрации ЛС.

По исторически сложившейся в период СССР практике эту экспертную функцию выполняла номенклатурная комиссия Фармакологического комитета Минздрава СССР. Решение о присвоении наименования основывалось на коллегиальном мнении входящих в состав комиссии высококвалифицированных экспертов. Ни методических, ни тем более нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность номенклатурной комиссии, в тот период разработано не было. Особенностью работы номенклатурной комиссии в период СССР являлось то, что рассмотрение наименований зарубежных ЛС не входило ее компетенцию.

После формирования в 1991 году новой системы государственной власти Российской Федерации, Минздравом России как правопреемником Минздрава СССР был создан новый коллегиальный экспертный орган – Фармакологический комитет Минздрава России, в составе которого была утверждена и начала работу номенклатурная комиссия нового состава. Однако, в отличие от периода СССР, работа номенклатурной комиссии осуществлялась в совершенно новых условиях, когда в течение очень короткого времени отлаженную единую государственную систему лекарственного обеспечения сменил стихийно формируемый фармацевтический рынок, основное место на котором быстро заняли препараты зарубежных фирм. Так, по статистике за период с 1992 по первую половину 1997 года в России было зарегистрировано 771 отечественный и 5860 зарубежных лекарственных препаратов [10]. Таким образом, ежегодно регистрировалось и поступало в обращение более тысячи ранее не известных медицинским и фармацевтическим работникам и населению страны наименований лекарств. В условиях такого массового процесса поступления заявок на регистрацию заявителями нередко представлялись наименования ЛС, лишенные всякой связи с объективной характеристикой их терапевтической эффективности, и без учета потенциальной опасности для здоровья потребителей сходных по написанию и звучанию наименований. Следует специально отметить, что такая ситуация не является национальной особенностью российского фармацевтического рынка. Как показывает анализ международного опыта, хаос в наименованиях ЛС – это характерная черта начального этапа формирования фармацевтического рынка развивающихся стран [11].

Произошедшая в России после 1991 года радикальная трансформация всей сферы обращения ЛС потребовала перехода на новый уровень государственного регулирования в виде создания нового нормативно-правового поля и новой административно-организационной структуры для ее реализации. Правовая основа государственного регулирования появилась в виде Федерального закона «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 года № 86-ФЗ.

С целью практической реализации Федерального закона № 86-ФЗ Минздрав России Приказом № 223 от 22 мая 2003 г утвердил и ввел в действие «Положение о порядке проведения государственного контроля эффективности и безопасности лекарственных средств на территории Российской Федерации». В этом документе, в частности, указано, что «Государственный контроль эффективности и безопасности лекарственных средств в формах предрегистрационной и пострегистрационной экспертизы включает в себя:.....использование торговых наименований лекарственных средств и другие исследования». Таким образом, этот нормативный документ однозначно отнес экспертизу наименований ЛС к категории оценки их эффективности и безопасности.

Функция предрегистрационной экспертизы ЛС, заявленных для государственной регистрации в Российской Федерации, была возложена на специально созданное уполномоченное учреждение Минздрава России – Федеральное государственное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГУ «НЦЭСМП» Минздрава России). Для проведения экспертизы наименований в составе учреждения был создан специализированный отдел, укомплектованный штатными сотрудниками – специалистами в данной области экспертизы.

Руководствуясь положениями Приказа Минздрава № 223 от 22 мая 2003 г ФГУ «НЦЭСМП» Минздрава России были разработаны первые «Методические рекомендации по рациональному выбору названий лекарственных средств», утвержденные Департаментом государственного контроля ЛС Минздрава России 1 июля 2003 г. Обновленная версия методических рекомендаций «Рациональный выбор названий лекарственных средств» была утверждена Заместителем министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации 10 октября 2005 года [12].

Новый этап в проведении экспертизы наименований ЛС наступил после принятия Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ.

Федеральным законом № 61-ФЗ для оценки качества, эффективности и безопасности ЛС, заявляемых для государственной регистрации, предусмотрена научная экспертиза материалов регистрационного досье и лабораторная экспертиза образцов лекарственных препаратов. Впервые на законодательном уровне был закреплён статус экспертной организации (статья 15. «Федеральное государственное бюджетное учреж-

дение по проведению экспертизы лекарственных средств» устанавливает, что «экспертиза лекарственных средств проводится федеральным государственным бюджетным учреждением соответствующего уполномоченного федерального органа исполнительной власти, созданным для обеспечения исполнения полномочий этого федерального органа по выдаче разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов и (или) по государственной регистрации лекарственных препаратов»).

Функции «Федерального государственного бюджетного учреждения по проведению экспертизы лекарственных средств» возложены на Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России является не только крупнейшим экспертным учреждением в системе здравоохранения страны, но и научно-методической базой для всей сферы обращения ЛС. Активно перенимая опыт ведущих экспертных организаций других стран, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России реализует курс на международную гармонизацию требований к качеству, эффективности и безопасности ЛС [13, 14].

Применительно к экспертизе наименований ЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России на основе анализа действующего российского законодательства, современного международного опыта и исторически сложившейся отечественной практики были разработаны теоретические основы формирования номенклатуры ЛС [8] и подготовлены рекомендации по рациональному выбору наименований [15].

В основу содержания методических рекомендаций были положены следующие научно обоснованные принципы рационального выбора наименований лекарств:

- наименования лекарств являются частью медицинской терминологии и призваны помогать специалистам (медицинским и фармацевтическим работникам) и потребителям ориентироваться в их составе и действии;

- наименования лекарственных препаратов разного состава и действия должны отличаться по написанию и звучанию;

- не допускается использование наименований, способных ввести в заблуждение потребителя относительно истинного состава и действия лекарственного препарата.

Как следует из представленного выше краткого экскурса в историю развития экспертизы наименований ЛС, законодательство, нормативные акты и методические документы систематически изменялись и дополнялись с целью наделять регуляторные органы и экспертные учреждения адекватными ситуации на фармацевтическом рынке полномочиями, необходимыми для выполнения возложенных на них функций.

Согласно требованиям Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» экспертиза должна проводиться с учетом современных достижений науки и техники. В соответствии с этим при реализации положения законопроекта «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» о необходимости утверждения «Правил рационального выбора наименований лекарственных препаратов для медицинского применения» целесообразно будет использовать многолетний опыт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по реализации концепции рационального выбора наименований как элемента системы оценки эффективности и безопасности ЛС, а также международные рекомендации, позволяющие повысить объективность оценки соотношения «польза-риск» для выглядящих или звучащих сходным образом наименований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов АН, Сакаева ИВ, Дудченко ВВ, Яворский АН. Правовые и методические аспекты формирования номенклатуры лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (2): 26–30.
2. Миронов АН, Дудченко ВВ, Яворский АН, Сакаева ИВ. Международные непатентованные наименования: роль и место в номенклатуре обращения лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2011; (2): 50–53.
3. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н (ред. от 02.12.2013) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_158515/.
4. Available from: <http://www.who.int/patientsafety/worldalliance/en/index.html> [cited 2014 Oct 13].
5. Solutions 1. Look-alike, Sound-alike medication names. Available from: <http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution1.pdf> [cited 2014 Oct 13].
6. Recommendation Rec(2006)7 of the Committee of Ministers to member states on management of patient safety and prevention of adverse events in health care. Adopted by the Committee of Ministers on 24 May 2006 at

REFERENCES

1. Mironov AN, Sakaeva IV, Dudchenko VV, Yavorsky AN. Legal framework and methodological principles of the nomenclature of medicines. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2012; (2): 26–30 (in Russian).
2. Mironov AN, Dudchenko VV, Yavorsky AN, Sakaeva IV. The importance and role of international nonproprietary names in the nomenclature of medicines. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2011; (2): 50–53 (in Russian).
3. Order of the Ministry of Health of Russia from 20.12.2012 № 1175n (eds. from 12.02.2013) «On approval of the procedure for appointment and prescribing of drugs, as well as forms of prescription forms for drugs, procedures for obtaining the above forms, their recording and storage». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_158515/ (in Russian).
4. Available from: <http://www.who.int/patientsafety/worldalliance/en/index.html> [cited 2014 Oct 13].
5. Solutions 1. Look-alike, Sound-alike medication names. Available from: <http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution1.pdf> [cited 2014 Oct 13].
6. Recommendation Rec(2006)7 of the Committee of Ministers to member states on management of patient safety and prevention of adverse events in health care. Adopted by the Committee of Ministers on 24 May 2006 at

- the 965th meeting of the Ministers' Deputies. Available from: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1005439> [cited 2014 Oct 13].
7. Creation of a better medication safety culture in Europe: building up safe medication practices. Report Expert group on safe medication practices (p-sp-ph/safe). Available from: https://www.edqm.eu/site/Report_2006pdf-en-8128-2.html [cited 2014 Oct 13].
 8. Коржавых ЭА, Яворский АН, ред. Торговые наименования лекарственных препаратов. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 2013.
 9. Миронов АН, Сакаева ИВ, Дудченко ВВ, Корнеева ЛВ, Яворский АН. Международный опыт экспертизы наименований лекарственных препаратов: Европейское агентство по лекарственным средствам. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (2): 38–42.
 10. Гончаренко ВЛ, Падалькин ВП. Фармацевтические дистрибьюторы: проблемы управления, развития и конкуренции. Фарматека 1998; (2): 4–6.
 11. China reforms chaotic drug-naming regime. Available from: http://www.atimes.com/atimes/China_Business/HC17Cb02.html [cited 2014 Oct 13].
 12. Рациональный выбор названий лекарственных средств. Методические рекомендации. Available from: <http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=be7bce9b-e8c3-4b5e-aab2-f4d234c34c68> [cited 2014 Oct 13].
 13. Миронов АН. Основные направления деятельности и перспективы развития Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2011; 1: 4–11.
 14. Меркулов ВА, Васильев АН, Горячев ДВ, Гавришина ЕВ, Ниязов РР, Корнеева ЛВ. Экспертиза лекарственных препаратов – один из ключевых институтов охраны общественного здоровья. Ремедиум 2014; (6): 14–23.
 15. Рациональный выбор названий лекарственных средств. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 2012.

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.

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

Дудченко Валерия Валентиновна. Ведущий эксперт Управления экспертизы ЛС № 1 Центра экспертизы и контроля готовых ЛС, канд. мед. наук.

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

Яворский Александр Николаевич. Ученый секретарь, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Яворский Александр Николаевич; Alexyavorsky@expmed.ru.

Статья поступила 05.09.2014 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.

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

Dudchenko VV. Leading expert of expertise office of medicines № 1 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

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

Yavorsky AN. Scientific Secretary. Doctor of Medical Sciences.

Принята к печати 10.10.2014 г.

Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте

А.А. Спасов¹, В.Ю. Федорчук¹, Н.А. Гурова¹, Н.И. Чепляева^{1,2}, Е.В. Резников¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, Россия

² НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета,
400131, Волгоград, Россия

Резюме: Поиск и изучение соединений с нейропротекторной активностью остается актуальной проблемой. Известны преимущества и недостатки экспериментальных моделей глобальных и фокальных ишемий мозга. В настоящее время назрела необходимость уточнения выбора методики исследования. Цель настоящего исследования — предложить методологический подход для изучения нейропротекторной активности с комплексной оценкой биохимических, неврологических и морфометрических показателей. Модель эндovasкулярной окклюзии среднемозговой артерии с введением монофиламентного волокна предложена как наиболее адекватная, поскольку она является наиболее близкой по клинической картине ишемического инсульта у человека. В качестве биохимического маркера постишемических повреждений мозга рекомендовано определять нейронспецифическую енолазу (NSE) — общий маркер всех дифференцированных нейронов. При изучении неврологического дефицита предложены дополнительные тесты к шкале Гарсия (1995) балльной оценки показателей мышечного тонуса, двигательной активности, основных физиологических рефлексов, координации движения, чувствительности. Морфометрические исследования должны включать не только расчет зоны некроза мозга, но и степень асимметрии полушарий. Адекватность данного метода подтверждена на примере известного в клинической практике препарата с нейропротекторными свойствами — магния сульфата. Магния сульфат (90 мг/кг, внутривенно) снижал рост NSE на 67%, улучшал неврологическую симптоматику на 23,4%, способствовал снижению зоны некроза в 2 раза и степени отека мозга на 3,4%.

Ключевые слова: эндovasкулярная окклюзия среднемозговой артерии; нейропротекторы; неврологический дефицит; нейронспецифическая енолаза; магния сульфат.

Библиографическое описание: Спасов АА, Федорчук ВЮ, Гурова НА, Чепляева НИ, Резников ЕВ. Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 39–45.

METHODOLOGICAL APPROACH TO RESEARCHING NEUROPROTECTIVE ACTIVITY IN EXPERIMENT

A.A. Spasov¹, V.U. Fedorchuk¹, N.A. Gurova¹, N.I. Cheplyaeva^{1,2}, E.V. Reznikov¹

¹ Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russia

² Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russia

Abstract: Search and study of compounds with neuroprotective activity remains an important issue. Experimental models of global and focal cerebral ischemia have advantages and disadvantages. At present there is a need to clarify the choice of research methods. The purpose of the present study is to propose a methodological approach to researching neuroprotective activity with complex assessment of biochemical, neurological and morphometric parameters. In rat the middle cerebral artery occlusion model with an intraluminal nylon monofilament is considered to be a convenient and reliable model of human cerebral ischemia. Neuron-specific enolase (NSE) is a surrogate marker for the extent of brain damage after ischemic stroke. Plasma NSE levels correlate significantly with stroke size and can be recommended as biochemical parameter of early post-ischemic damage of brain in experimental models of ischemia. The model of middle cerebral artery endovasculature occlusion with intraluminal nylon monofilament is considered to be the most appropriate, because it is very similar to the clinical aspects of ischemic stroke in humans. Neuron specific enolase (NSE), which is a common marker of differentiated neurons, is recommended as a biochemical marker of post-ischemic brain damage. Certain additional tests when studying neurologic impairment were suggested to Garcia scale (1995) numerical score of muscle tonus, motion activity, basic physiological reflexes, motion coordination, sensitivity. Morphometric studies should comprise not only the evaluation of brain necrosis zone, but also the degree of hemispheric asymmetry. The appropriateness of this method is confirmed by the example of a well known medicine with neuroprotective properties - magnesium sulfate. Magnesium sulfate (90 mg / kg, iv) reduced the increase of NSE by 67%, improved neurological symptoms by 23.4%, contributed to reduce the necrosis zone twofold and reduced cerebral edema by 3.4%.

Key words: intraluminal middle cerebral artery occlusion model; neuroprotective agent; neurological deficit; neuron specific enolase; magnesium sulfate.

Bibliographic description: Spasov AA, Fedorchuk VU, Gurova NA, Cheplyaeva NI, Reznikov EV. Methodological approach to researching neuroprotective activity in experiment. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 39–45.

На сегодняшний день ишемический инсульт остается одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности как в Российской Федерации, так и в большинстве экономически развитых стран мира [1, 2].

Для понимания конкретных факторов риска, изучения механизмов повреждения тканей головного мозга, неврологических нарушений и тестирования различных субстанций и лекарственных препаратов с нейропротекторной активностью известно большое

разнообразие экспериментальных моделей [2]. Модели ишемического повреждения головного мозга у животных можно разделить по объему ишемии (фокальная и глобальная), по ее обратимости (перманентная и ишемия с реперфузией), а также по способу индукции ишемии (эмболизация артерий, эндоваскулярная окклюзия, фототромбоз, перевязка или коагуляция артерии) [2, 3].

Модель глобальной ишемии позволяет оценить в основном выживаемость животных и уровень мозгового кровотока [4, 5]. Однако анализ неврологического дефицита и биохимических маркеров не столь специфичен из-за выраженного диффузного характера повреждения тканей головного мозга.

Предпочтительнее использовать модель ишемического повреждения головного мозга в области средней мозговой артерии (СМА), поскольку у человека она чаще всего подвержена атеросклеротическим изменениям и эмболиям. Данная группа экспериментальных моделей включает различные варианты окклюзии СМА: с ведением монофиламентного волокна [6, 7, 8], прямым хирургическим доступом [9], модель эмболического инсульта [10], фотохимический тромбоз [11], применение эндотелина-1 [4] и др.

Модель фокального ишемического повреждения, эквивалентная человеческому инсульту, должна отвечать определенным условиям. Во-первых, при моделировании повреждения головного мозга необходимо формировать значимое снижение кровотока в пораженной артерии для хорошей воспроизводимости большого очага некроза и отчетливых неврологических нарушений. Во-вторых, операция должна быть относительно простой и обладать наименьшей хирургической инвазивностью и травматичностью. И, наконец, иметь возможность изучения как ишемического, так и реперфузионного повреждения [2, 12].

Наиболее удовлетворяет данным критериям модель эндоваскулярной окклюзии СМА с введением монофиламентного волокна, которая близка по клинической картине к ишемическому инсульту человека. Впервые на крысах эндоваскулярная окклюзия СМА была воспроизведена в 1986 году Koizumi, в дальнейшем была модифицирована Longa (1989) и Belayev (1999) [6, 7, 8].

Целью настоящего исследования явилось описание методологического подхода для изучения нейротекторной активности новых соединений на примере известного в клинической практике препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все исследования включали следующие этапы: 1) изготовление и подбор оптимального диаметра филамента для моделирования фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс; 2) проведение эндоваскулярной окклюзии левой средней мозговой артерии (ЛСМА) (Koizumi, 1986; Belayev, 1999); 3) оценка биохимических маркеров поврежде-

ния; 4) исследование неврологического дефицита у животных; 5) морфометрическое исследование.

На первом этапе, на основании рекомендаций, описанных в научной литературе [13] и экспериментальных данных был подобран монофиламент, отвечающий оптимальным характеристикам, изготовленный из стандартного шовного материала, для эндоваскулярной окклюзии ЛСМА. Считается, что наиболее подходящим шовным материалом для изготовления филаментов является полипропилен 4-0 фирмы *Ethicon, Inc.* США [14]. Для улучшения воспроизводимости результатов и предотвращения перфорации сосудов волокно покрывали силиконом. При этом форма дистального конца филамента не имеет значения. Для улучшения результатов эндоваскулярной окклюзии ЛСМА обязательно проводили измерение диаметра дистального конца филамента перед использованием (микроскоп бинокулярный ХС-402, «Партнер Про ООО» Россия). Оптимальный диаметр дистальных концов филаментов для эндоваскулярной окклюзии ЛСМА у крыс массой 200–250 г рекомендуют в диапазоне от 0,23 до 0,35 мм [13].

На втором этапе формировали обратимую ишемию в условиях наркоза (хлоралгидрат, 400 мг/кг, внутривенно) путем введения изготовленного монофиламента (рис. 1) [15] длиной 22 мм в наружную сонную артерию, оттуда через бифуркацию во внутреннюю сонную и с последующим перекрытием устья ЛСМА [12]. Продолжительность ишемии составила 60 мин. После чего нить извлекали и ушивали операционную рану.

В настоящее время для оценки функционального состояния мозга при повреждении нервной ткани известно большое разнообразие так называемых нейроспецифических белков (НСБ) — биологически активных молекул, специфичных для нервных тканей и выполняющих функции, характерные для нервной системы. Определение уровня НСБ способствует ранней диагностике, так как значимые изменения их концентрации часто происходят раньше,

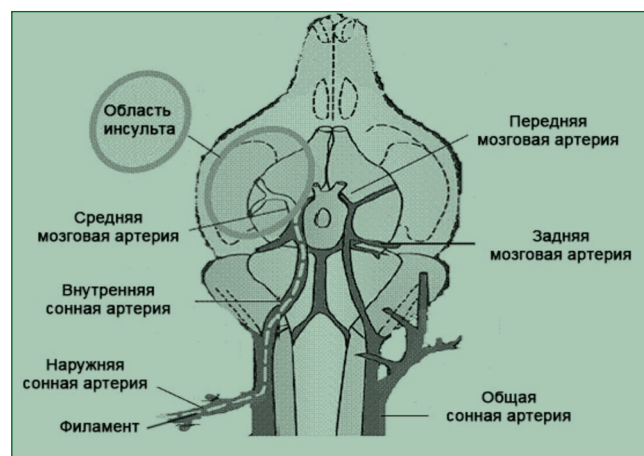


Рис. 1. Схема модели эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии [17]

чем те повреждения, которые можно выявить методами инструментального обследования. Кроме того, они позволяют проводить оценку прогноза течения и исхода заболевания, осуществлять мониторинг лечения. К НСБ относятся основной белок миелина (MBP), нейронспецифическая енолаза (NSE), белок S-100, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейротропин-3 (NT3) и нейротропин-4/5 (NT4/5) и другие. Однако единственным известным в настоящее время общим маркером всех дифференцированных нейронов является нейронспецифическая енолаза. Повышение содержания этого фермента в плазме крови после окклюзии СМА наблюдается с 2 ч до 3 дней. Максимальные значения находятся в пределах от 6 до 12 часов [16, 17]. Поэтому мы посчитали целесообразным в наших исследованиях определять NSE и производить забор крови из подязычной артерии для оценки активности фермента через 6 часов после окклюзии СМА.

Уровень NSE определяли в сыворотке крови иммуноферментным «сэндвич методом» при помощи коммерческого набора Rat neuron-specific Enolase (NSE) Elisa Kit фирмы CUSABIO (Китай). Исследование проводили на универсальном микропланшетном ридере ELX 800 производства фирмы Bio-Tek Instruments, Inc (США). Содержание NSE выражали в нг/мл плазмы.

Через 24 часа после операции оценивали неврологические расстройства у крыс по шкале Гарсия (1995) с использованием дополнительных тестов с учетом следующих показателей: мышечный тонус, двигательную активность, основные физиологические рефлексы, координацию движения, чувствительность [18] (табл. 1). Для анализа неврологических нарушений использовали балльную оценку различий показателей на стороне повреждения и контрлатерально по каждому тесту: 3 балла — норма, 2 балла — незначительное нарушение симметричности,

1—0 балла — выраженные нарушения или отсутствие движения. Тестирование проводилось до и через 24 часа после операции. За конечный результат принимали средний балл за все тесты.

На последнем этапе проводили визуализацию зон повреждения и выраженность отека мозга методом окрашивания 2,3,5-трифенилтетразолием хлоридом (ТТС) (SIGMA, США). Поперечные срезы головного мозга толщиной 2 мм готовили с помощью матрицы Alto, США (рис. 2). Затем инкубировали в 1% растворе трифенилтетразолия хлорида при $t=37,0^{\circ}\text{C}$ в течение 5 минут. Анализировали 5 срезов мозга, получаемых во фронтальной плоскости. Затем с помощью фотоаппарата Canon (China) получали цифровые фотографии передней и задней поверхности срезов, на которой измеряли S зоны некроза. Процент зоны повреждения вычисляли по отношению S всего среза к S инфаркта. Расчет степени отека мозга выполняли по асимметрии полушарий, которая выражалась в отношении площади поврежденного полушария (левого) к площади правого фронтального среза мозга. Расчет площадей осуществляли на компьютере с помощью бесплатного графического редактора для обработки и анализа изображений программы Image J, США (imagej.ru).

Апробация метода была выполнена на 40 белых неинбредных крысах массой 220–240 г, содержащихся в условиях вивария (температура $22-24^{\circ}\text{C}$), с естественным световым режимом на стандартной диете (ГОСТ Р 50258-92). На момент проведения исследований животные были здоровыми, без изменений поведения, аппетита, режима сна и бодрствования (ООО «Питомник РАМНТ», ветеринарное свидетельство 250 № 0469483 от 16.02.14).

Животные были разделены на 4 группы: 1 — «интактные» ($n=10$) — животные без оперативного вмешательства; 2 — «ложнооперированные» ($n=10$) — животным проводился весь комплекс операций, кроме

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА

Показатели	Неврологические симптомы	Источник
Рефлексы	Реакция на звук Роговичный рефлекс Реакция на свет Болевая реакция Хвостальный рефлекс	[19]
Двигательная активность	Симметричность движения конечностей Симметричность вытягивания передних лап Спонтанная двигательная активность	[18]
Мышечный тонус	Движение по вертикали забирается по стенке проволочной клетки) Отдергивание передних лапок Подъем груза передними лапами Тест на мышечную координацию (сцепление)	[18] [19]
Координация движения	Удержание на горизонтальной перекладине	[20]
Чувствительность	Реакция на прикосновение	[18]

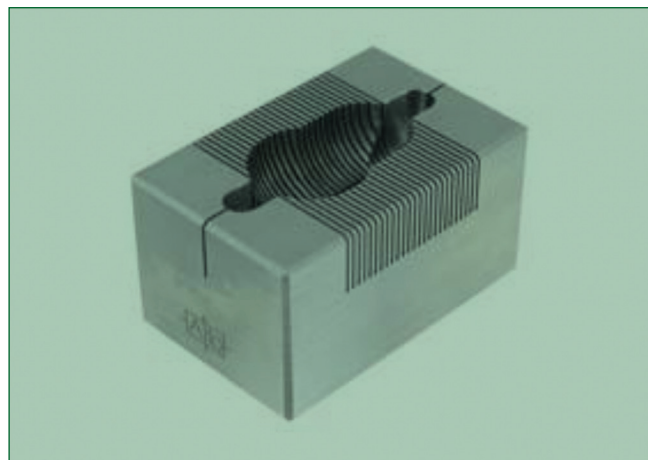


Рис. 2. Матрица из нержавеющей стали для приготовления поперечных срезов головного мозга толщиной 1 мм у крыс весом 175–300 г. (Alto, США, Roboz Surgical Instrument Company, Inc.)

окклюзии ЛСМА; 3 — «контроль-ишемия/реперфузия (ИР)» ($n=10$) — животным с эндоваскулярной окклюзией ЛСМА внутривенно вводили физиологический раствор за 30 минут до ишемии; 4 — «ИР + магния сульфат» ($n=10$) — животным с эндоваскулярной окклюзией ЛСМА внутривенно вводили магния сульфат (Фармстандарт ООО, Россия) за 30 минут до ишемии (в дозе 90 мг/кг) [21].

Все статистические расчеты проводили с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0, фирмы StatSoft, Inc. (США). Проводили попарное сравнение выборок с использованием U-критерия Манна–Уитни. Гипотезу о существовании различий между выборками принимали при уровне $p<0,05$.

Исследование проводили в соответствии с требованиями ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ Р ИСО 5725-2002 и «Правил лабораторной практики», утвержденных приказом Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 № 708н, с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [22]. Все эксперименты были одобрены Этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (протокол № 126-2011 от 15 февраля 2013 года).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех животных с окклюзией ЛСМА через 24 часа формировался ишемический инсульт, что было подтверждено ростом уровня NSE в сыворотке крови, возникшими неврологическими нарушениями, а также морфометрическими изменениями.

NSE — внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани). При заболеваниях, сопряженных с непосредственным во-

влечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в спинномозговой жидкости, сыворотке крови или в тканях мозга дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера. NSE может повышаться и при различных неврологических процессах (эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние черепномозговой травме и др.). Он является нейронспецифическим маркером постишемических повреждений мозга.

Результаты лабораторной оценки NSE представлены в таблице 2. В качестве референтного значения концентрации фермента NSE использовали показатель группы интактных животных, который сопоставим с данными литературы [23] и составил 0,34 нг/мл. У контрольных животных с ишемией мозга наблюдали значительный в 4,03 раза рост уровня биомаркера по сравнению с интактными животными ($p<0,05$). В группах животных, которым профилактически однократно внутривенно вводили магния сульфат в дозе 90 мг/кг, было выявлено статистически достоверное ограничение роста концентрации фермента в сыворотке крови по сравнению с животными контрольной группы в 1,67 раза. Статистически незначимое повышение концентрации NSE у ложнооперированных животных в сыворотке крови по сравнению с интактными вероятно связано с незначительным и обратимым повреждением нейронов вследствие воздействия наркоза [24].

Оценка неврологических нарушений включала в себя параметры моторных функций и чувствительности. Однако в процессе исследования нами было выявлено, что некоторые тесты шкалы Гарсия не всегда полно отражали картину нарушений. Поскольку иногда животные во всех группах отказывались от выполнения теста из-за угнетенного состояния. Поэтому совместно с оценкой неврологического дефицита по шкале Гарсия были выполнены дополнительные тесты.

При тестировании по шкале Гарсия до операции все животные набрали необходимый максимальный средний балл. Через сутки после операции при повторном тестировании наблюдали нарушение двигательной активности, координации движения, чувствительности, мышечного тонуса и некоторых рефлексов у животных с окклюзией ЛСМА. У крыс контрольной группы с ишемией выявлены выраженные нарушения. Средний показатель неврологического дефицита составил $1,71\pm 0,09$ балла, что статистически значимо ниже в 1,4 раза по отношению к животным без патологии. В группе животных, получавших магния сульфат, наблюдали улучшения неврологической симптоматики и по балльной оценке ($2,11\pm 0,08$), которые статистически значимо отличались от контрольных животных с ишемией на 23,4% (табл. 3).

При проведении морфометрических исследований были выявлены различия в размерах зон некро-

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ СУЛЬФАТА ПРИ ОДНОКРАТНОМ В/В ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 90 МГ/КГ
ЗА 30 МИНУТ ДО ИШЕМИИ НА УРОВЕНЬ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ТРАНЗИТОРНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ЛСМА (M±m)**

№	Группа	n	Нейронспецифическая енолаза через 6 ч. после окклюзии (NSE), нг/мл
1.	Интактные	3	0,34±0,16
2.	Ложнооперированные	8	0,78±0,22
3.	Контроль-ишемия/реперфузия	6	1,37±0,15*
4.	Ишемия/реперфузия + магния сульфат	8	0,82±0,20#

Различия статистически значимы (P<0,05) по отношению к группе: * - ложнооперированных, интактных;
- «контроль-ишемия/реперфузия».

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ СУЛЬФАТА ПРИ ОДНОКРАТНОМ В/В ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 90 МГ/КГ
ЗА 30 МИНУТ ДО ИШЕМИИ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ КРЫС
С ТРАНЗИТОРНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ЛСМА. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ (M±m)**

№	Группа	n	Показатель, баллы
1.	Интактные	5	2,47±0,13
2.	Ложнооперированные	5	2,47±0,13
3.	Контроль-ишемия/реперфузия	12	1,71±0,09*
4.	Ишемия/реперфузия + магния сульфат	10	2,11±0,08*#

Различия статистически значимы (P<0,05) по отношению к группе: * - ложнооперированных, интактных;
- «контроль-ишемия/реперфузия».

за и степени отека мозга у животных с окклюзией ЛСМА, получавших и не получавших магния сульфат. У животных контрольной группы с ишемией зона некроза составила $19,07 \pm 2,04$ от общей площади всех срезов. Магния сульфат при профилактическом однократном внутривенном введении в дозе 90 мг/кг способствовал ограничению зоны ишемического повреждения головного мозга, которая составила 10,13% и была меньше в 1,9 раза чем у контрольных животных с окклюзией ЛСМА ($p < 0,05$) (рис. 3; табл. 4).

В условиях отсутствия ишемического повреждения головного мозга у интактных животных полушария имели одинаковый размер и коэффициент асимметрии, равный 1. При появлении очага ишемического повреждения происходило увеличение размера левого полушария за счет отека мозга, и наблюдался рост данного коэффициент. Наиболее выраженную асимметрию полушарий наблюдали у контрольной группы животных с окклюзией ЛСМА, коэффициент составил $1,18 \pm 0,02$ (рис. 4; табл. 4.). В группе «ишемия+магния сульфат» было выявлено снижение коэффициента асимметрии по отношению к контрольным животным на 3,4%.

Таким образом, на модели фокальной обратимой ишемии тестируемый препарат магния сульфата при профилактическом однократном внутривенном введении в дозе 90 мг/кг ограничивал рост NSE, улучшал неврологическую симптоматику, способствовал снижению зоны некроза и степени отека мозга. Из-

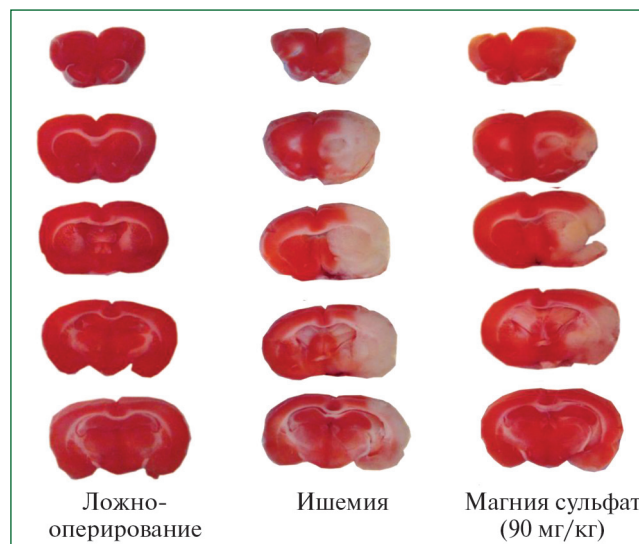


Рис. 3. Размеры повреждения головного мозга при окрашивании TTC через 24 часа после окклюзии ЛСМА

вестен многофункциональный механизм действия магния сульфата. Он обладает свойствами антагониста кальция, а так же блокатора потенциалзависимых NMDA-каналов [1, 25] и относится к первичным нейропротекторам. Кроме того, магний способствует снижению окислительного стресса, системной иммунновоспалительной реакции, уменьшению тромбогенного потенциала сосудистой стенки и экспрессии молекул межклеточной адгезии [26, 27].

ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ СУЛЬФАТА ПРИ ОДНОКРАТНОМ В/В ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 90 МГ/КГ ЗА 30 МИНУТ ДО ИШЕМИИ НА ОБЪЕМ ЗОНЫ НЕКРОЗА И ОЦЕНКА КОЭФФИЦИЕНТА СИММЕТРИИ У КРЫС С ТРАНЗИТОРНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ЛСМА ($M \pm m$)

№	Группа	n	Зона некроза, $\Delta\%$	Коэффициент симметрии (у.е.)
1.	Интактные	10	$0,00 \pm 0,00$	$1,00 \pm 0,00$
2.	Ложнооперированные	10	$0,00 \pm 0,00$	$1,00 \pm 0,00$
3.	Контроль-ишемия/реперфузия	11	$19,07 \pm 2,04^*$	$1,18 \pm 0,02^*$
4.	Ишемия/реперфузия + магния сульфат	9	$10,13 \pm 2,58^{* \#}$	$1,14 \pm 0,01^*$

Различия статистически значимы ($P < 0,05$) по отношению к группе: * - ложнооперированных, интактных; # - «контроль-ишемия/реперфузия».

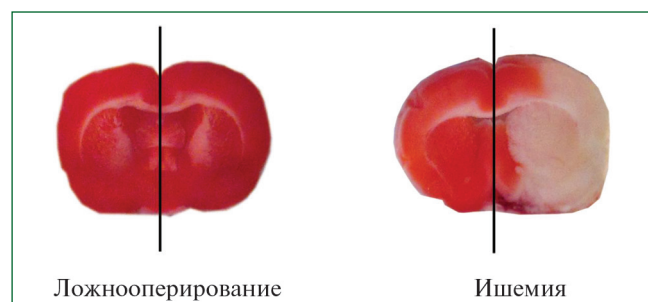


Рис. 4. Отек головного мозга при окрашивании ТТС через 24 часа после окклюзии ЛСМА

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований было показано, что магния сульфат на модели 60-минутной ишемии с последующей 24-часовой реперфузией оказал первичное нейропротекторное действие.

Предложенный нами методологический подход, включающий в себя совокупность оценки зоны некроза, отека мозга, неврологических нарушений и уровня нейронспецифической енолазы, может быть применен для изучения новых лекарственных соединений, обладающих нейропротекторными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

- Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Камчатнов ПР. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.Ру 2013; 5(83): 7–12.
- Sicard KM, Fisher M. Animal models of focal brain ischemia. Exp Transl Stroke Med. 2009; 1(7): 1–6.
- Щербак НС, Галагудза ММ. Экспериментальные модели ишемического инсульта. Трансляционная медицина 2011; (3): 39–46.
- Тюренков ИН, Багметова МН, Епишина ВВ. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пирацетама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных. Экспериментальная и клиническая фармакология 2007; 70(2): 24–9.
- Мирзоян РС, Ганшина ТС, Масленников ДВ, Турилова АИ, Авдунина НИ, Пятин БМ. Производное адамантана усиливает кровоснабжение ишемизированного мозга. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012; 75(6): 27–30.
- Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, et al. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. Jpn. J. Stroke 1986; (8): 1–8.
- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989; 20(1): 84–91.
- Belayev L, Busto R, Zhao W, Clemens JA, Ginsberg MD. Effect of delayed albumin hemodilution on infarction volume and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats. J Neurosurg. 1997; 87(4): 595–601.
- Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal cerebral ischemia in the rat. I. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1981; (1): 53–60.
- Zhang RL, Chopp M, Zhang ZG, Jiang Q, Ewing JR. A rat model of focal embolic cerebral ischemia. Brain Res. 1997; 766(1–2): 83–92.
- Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. Ann. Neurol. 1985; 17(5): 497–504.
- Коржевский ДЕ, Кирик ОВ, Байса АЕ, Власов ТД. Моделирование одностороннего ишемического повреждения нейронов стриатума с помощью непродолжительной окклюзии средней мозговой артерии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009; 147(2): 217–19.
- Коржевский ДЕ, Кирик ОВ, Сухорукова ЕГ, Власов ТД. Структурная организация микроглии стриатума после транзиторной фокальной ишемии. Морфология 2012; 141(2): 28–32.

REFERENCES

- Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR. Ischemic stroke. State of the problem. Doctor.Ru 2013; 5(83): 7–12 (in Russian).
- Sicard KM, Fisher M. Animal models of focal brain ischemia. Exp Transl Stroke Med. 2009; 1(7): 1–6.
- Scherbak NS, Galagudza MM. Experimental models of ischemic stroke. Translyatsionnaya meditsina 2011; (3): 39–46 (in Russian).
- Tyurenkov IN, Bagmetova MN, Epishina VV. Comparative characteristics of neuroprotective action of phenotropil and piracetam in ischemia of the brain in laboratory animals. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya 2007; 70(2): 24–9 (in Russian).
- Mirzoyan RS, Ganshina TS, Maslennikov DV, Turilova AI, Avdunina NI, Pyatin BM. Adamantane derivatives increases blood flow to the ischemic brain. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya 2012; 75(6): 27–30 (in Russian).
- Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, et al. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. Jpn. J. Stroke 1986; (8): 1–8.
- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989; 20(1): 84–91.
- Belayev L, Busto R, Zhao W, Clemens JA, Ginsberg MD. Effect of delayed albumin hemodilution on infarction volume and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats. J Neurosurg. 1997; 87(4): 595–601.
- Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal cerebral ischemia in the rat. I. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1981; (1): 53–60.
- Zhang RL, Chopp M, Zhang ZG, Jiang Q, Ewing JR. A rat model of focal embolic cerebral ischemia. Brain Res. 1997; 766(1–2): 83–92.
- Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. Ann. Neurol. 1985; 17(5): 497–504.
- Korzhevsky DE, Kirik OV, Baysa AE, Vlasov TD. Simulation of unilateral ischemic neuronal damage in the striatum using a short middle cerebral artery occlusion. Bulletin eksperimentalnoy biologii i meditsiny 2009; 147(2): 217–19 (in Russian).
- Korzhevsky DE, Kirik OV, Suhorukova EG, Vlasov TD. Structural organization of striatum microglia after transient focal ischemia. Morfologia 2012; 141(2): 28–32 (in Russian).

14. Kuge Y, Minematsu K, Yamaguchi T, Miyake Y. Nylon monofilament for intraluminal middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1995; 26(9): 1655–7.
15. Wang-Fischer Y. Manual of stroke models in rats. Boca Raton: Taylor & Francis group; 2009.
16. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993; 623(1): 77–82.
17. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20(4): 213–9.
18. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke* 1995; 26(4): 627–34.
19. Гацура ВВ. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина; 1974.
20. Воронина ТА, Гузевых ЛС. Методические рекомендации по изучению анальгетической активности лекарственных средств. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. С. 212–13.
21. Yang Y, Li Q, Ahmad F, Shuaib A. Survival and histological evaluation of therapeutic window of post-ischemia treatment with magnesium sulfate in embolic stroke model of rat. *Neurosci Lett.* 2000; 285(2): 119–22.
22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. *Official Journal L* 276, 20.10.2010 p. 33–79. (revising Directive 86/609/EEC)
23. Семененко АИ, Кондрацкий БА, Кобеляцкий ЮЮ. Влияние инфузионных растворов на динамику активности нейрон-специфической енолазы и белка S 100 у крыс в условиях острого нарушения мозгового кровообращения. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2013; (4): 38–41.
24. Кашуро ВА, Батоцыренова ЕГ, Елаева НЛ, Савенко ЮН, Лапина НВ, Аксенов ВВ. Динамика содержания нейротрофических факторов головного мозга при экспериментальной коме у крыс. *Казанский медицинский журнал* 2013; (5): 695–99.
25. Петров ВИ, Пономарев ЭА, Маскин СС, Стрепетов НН. Влияние фармакологической нейропотекции на степень повреждения головного мозга при ишемии-реперфузии в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2011; 74(8): 13–16.
26. Спасов АА, Желтова АА, Харитонов МВ. Магний и окислительный стресс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2012; 98(7): 915–23.
27. Спасов АА, Харитонов МВ, Иежица ИН, Желтова АА, Тюренок ИН, Гурова НА. Функциональные резервы сердца в условиях алиментарного дефицита магния. *Кардиология* 2012; 52(10): 39–44.
14. Kuge Y, Minematsu K, Yamaguchi T, Miyake Y. Nylon monofilament for intraluminal middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1995; 26(9): 1655–7.
15. Wang-Fischer Y. Manual of stroke models in rats. Boca Raton: Taylor & Francis group; 2009.
16. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993; 623(1): 77–82.
17. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20(4): 213–9.
18. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke* 1995; 26(4): 627–34.
19. Gatsura VV. Methods of primary pharmacological studies of biologically active substances. Moscow: Meditsina; 1974 (in Russian).
20. Voronina TA, Guzevaty LS. Guidelines for the study of the analgesic activity of medicines. In: Mironov AN, ed. Guidelines for preclinical trials of medicines. Moscow: Grif i K; 2012. P. 212–13 (in Russian).
21. Yang Y, Li Q, Ahmad F, Shuaib A. Survival and histological evaluation of therapeutic window of post-ischemia treatment with magnesium sulfate in embolic stroke model of rat. *Neurosci Lett.* 2000; 285(2): 119–22.
22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. *Official Journal L* 276, 20.10.2010 p. 33–79. (revising Directive 86/609/EEC)
23. Semenenko AI, Kondratsky BA, Kobelyatsky YuYu. Effect of infusion solutions on the dynamics of the activity of neuron-specific enolase and protein S 100 rats in conditions of acute stroke. *Chelovek i ego zdorovie* 2013; 4: 38–41 (in Russian).
24. Kashuro VA, Batotsyrenova EG, Elaeva NL, Savenko YuN, Lapina NV, Ak-senov VV. Dynamics of neurotrophic factors brain in experimental coma in rats. *Kazansky meditsinsky zhurnal* 2013; (5): 695–99 (in Russian).
25. Petrov VI, Ponomarev EA, Maskin SS, Strepetov NN. Effect of pharmacological neyropoteksii the degree of brain damage in ischemia-reperfusion injury in the experiment. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2011; 74(8): 13–16 (in Russian).
26. Spasov AA, Zheltova AA, Haritonova MV. Magnesium and oxidative stress. *Rossiysky fiziologichesky zhurnal imeni I.M. Sechenova* 2012; 98(7): 915–23 (in Russian).
27. Spasov AA, Haritonova MV, Iezhitsa IN, Zheltova AA, Tyurenkov IN, Gurova NA. Functional reserve of the heart in terms of nutritional magnesium deficiency. *Kardiologiya* 2012; 52(10): 39–44 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

Волгоградский государственный медицинский университет. Российская Федерация, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.
Спасов Александр Алексеевич. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук.
Федорчук Варвара Юрьевна. Аспирант кафедры фармакологии.
Гурова Наталья Алексеевна. Старший преподаватель, канд. мед. наук.
Резников Евгений Владимирович. Врач-интерн, соискатель кафедры фармакологии.

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета. Российская Федерация, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Чепляева Наталья Ивановна. Научный сотрудник лаборатории антиоксидантных средств, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Спасов Александр Алексеевич; aspasov@mail.ru.

Статья поступила 20.10.2014 г.

AUTHORS:

Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.

Spasov AA. Head of the Department of Pharmacology. Doctor of Medical Sciences.

Fedorchuk VYu. Graduate student of the Department of Pharmacology.

Gurova NA. Senior lecturer. Candidate of Medical Sciences.

Reznikov EV. Doctor-intern, applicant for the Department of Pharmacology.

Institute of Pharmacology of Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.

Cheplyaeva NI. Researcher of the Laboratory of antioxidant agents. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 30.10.2014 г.

Влияние автоматизированных лабораторных информационных систем на изменение алгоритмов работы экспертного учреждения

В.А. Петросянц, А.В. Козлов

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

Резюме: В статье приведено краткое описание автоматизации деятельности лабораторий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, реализованной с учетом необходимых ГОСТов. Рассмотрены следующие функциональные возможности ЛИМС, позволяющие получать достоверную информацию по результатам исследований и принимать своевременные управленческие решения: регистрация образцов, планирование графиков отбора проб, назначение определяемых показателей для каждого образца, распределение образцов, ввод результатов, обеспечение качества, формирование аналитических листов и отчетов и др. Описаны функции информационной системы, поддерживающие полный цикл управления процессами контроля качества на различных этапах экспертной деятельности. Перечислены изменения в алгоритмах работы экспертного учреждения, позволяющие оценить эффективность внедрения ЛИМС в рамках задач современной информатизации здравоохранения.

Ключевые слова: программное обеспечение; лаборатория; информационная система; автоматизация; экспертиза лекарственных средств.

Библиографическое описание: Петросянц В.А., Козлов А.В. Влияние автоматизированных лабораторных информационных систем на изменение алгоритмов работы экспертного учреждения. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 46–49.

THE INFLUENCE OF AUTOMATED LABORATORY INFORMATION SYSTEMS ON THE CHANGES IN OPERATING PROCEDURES OF AN EXPERT INSTITUTION

V.A. Petrosyants, A.V. Kozlovich

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 gives a brief description of the automation of laboratory activities of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation with regards to required National Industry Standards. It describes the following functional capabilities of LIMS, allowing to obtain reliable information on the results of research and make timely management decisions: registration of samples, planning sampling schedule, define the assessment criteria for each sample, sample distribution, input of the results, quality assurance, design of analytical sheets and reports, etc. The functions of the information system supporting the full cycle of maintaining quality control process at various stages of expert activity are also described. Various changes in operating procedures of the expert institution, allowing the evaluation of the effectiveness of LIMS as a part of the modern health care information system are listed.

Key words: software; laboratory; information system; automation; expert evaluation of medicines.

Bibliographic description: Petrosyants V.A., Kozlovich A.V. The influence of automated laboratory information systems on the changes in operating procedures of an expert institution. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 46–49.

В период развития информатизации учреждений здравоохранения внедрение информационных лабораторных систем является неотъемлемой частью достижения стабильного функционирования. Закупка и развертывание такой информационной системы подразумевает не только крупные затраты финансовых и человеческих ресурсов, но и возникновение значительных изменений в алгоритмах работы самого учреждения. Очень важно оценить эти изменения на этапе внедрения информационной системы.

В данной статье речь пойдет о внедрении автоматизированной лабораторной информационной системы, или, как более принято обозначать данную группу, Лабораторной информационной менеджмент-системы (далее – ЛИМС), в деятельность

экспертного учреждения ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (далее «Учреждение»). Ввиду того, что учреждение является уникальным и единственным в России, внедряемая информационная система должна не только соответствовать всем имеющимся стандартам качества лабораторной и экспертной деятельности, но и быть адаптированной под деятельность самого учреждения.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛИМС

ЛИМС – это информационная технология, предназначенная для получения достоверной информации по результатам исследований и оптимизации управления этой информацией с целью ее исполь-

зования для принятия корректных своевременных управленческих решений. Внедряемое программное обеспечение было разработано на основе лабораторной информационной системы STARLIMS 10, с помощью которой лаборатории могут управлять своими процессами, обеспечивая информационное и технологическое взаимодействие со всеми службами и подразделениями предприятий.

ЛИМС поддерживает полный цикл управления процессами контроля качества: от регистрации образца до формирования отчетности по результатам его испытаний. Реализованы функции по передаче, обработке и анализу полученных данных для принятия своевременных решений, влияющих на качество экспертизы. В числе этих функций осуществление математических операций над данными для получения конечных результатов, с учетом поправочных коэффициентов, титров, калибровочных таблиц и т.д.

Лабораторная информационная система объединяет разнообразные бизнес-процессы в простую совместимую платформу с широкими возможностями по формированию отчетности, прослеживаемости и сетевого доступа [1, 2].

Ввиду того, что специфика Учреждения требует адаптации и доработки внедряемого программного обеспечения под экспертную деятельность, был привлечен внешний подрядчик для реализации данного проекта. Полученный программный продукт ИСУ НЦЭСМП полностью адаптирован под нужды Учреждения и соответствует всем необходимым стандартам: ГОСТ Р ИСО/МЭК 17025, ГОСТ Р ИСО 5725-2002, РМГ 76-2004 и МИ 2335-2003; являясь мощной лабораторной информационной системой, обеспечивает автоматизацию основных видов деятельности лаборатории: прием и выдача образцов, аналитические этапы, функции начальника лаборатории и т.п. [3].

ЛИМС представляет собой комплекс программного обеспечения и аппаратных средств, созданный специально для лаборатории, и обеспечивающий сбор, обработку и накопление информации, автоматизацию технологических процессов, а также процессов управления и коммуникации. ЛИМС является разновидностью программных продуктов с широкими функциональными возможностями.

В настоящее время ЛИМС имеет следующие функциональные возможности для выполнения всех операций, необходимых персоналу аналитических лабораторий:

- регистрацию и штрихкодирование с присвоением уникального номера образцам лекарственных средств;
- планирование графиков отбора проб для работы аналитического оборудования в автоматическом режиме;
- назначение каждому образцу списка определяемых в нем показателей с указанием конкретного метода анализа;

■ распределение образцов с назначенными анализами по конкретным лабораторным подразделениям, исполнителям, приборам;

■ ввод результатов анализа;

■ проверку введенных результатов путем сопоставления с заданными критериями, предотвращение технических ошибок ввода результатов;

■ связь каждого полученного результата с соответствующими процедурами управления качеством и процедурами обеспечения качества (поверка, калибровка измерительного оборудования, контроль качества и допуск в работу расходных материалов, наличие и сроки годности стандартных образцов, введение контрольных карт согласно ГОСТ Р 5725);

■ авторизацию введенных результатов в соответствии с установленными полномочиями и ответственностью сотрудников;

■ выпуск протоколов (аналитических листов) с результатами исследований в соответствии с установленными требованиями организации и ГОСТ Р ИСО 17025;

■ создание различных отчетов по результатам деятельности.

Применяя ЛИМС можно организовать рабочий поток, автоматизировать отбор проб, регистрацию и идентификацию образцов. Сотрудники лаборатории регистрируют и отслеживают аналитические методики, собирают статистические данные для последующей обработки специализированным статистическим программным обеспечением. Для корректного выполнения своих функций ЛИМС интегрирована с информационными системами Учреждения.

Система менеджмента качества, внедренная в Учреждении, гарантирует достоверность данных, полученных в ходе проводимых исследований. ЛИМС так же обеспечивает поддержку процессов управления качеством: отслеживает сроки действия лабораторных стандартов, обеспечивает прослеживаемость действий персонала лабораторий, документирует и сообщает об отклонениях в работе лабораторий, интегрируется с оборудованием, уменьшая ошибки, связанные с человеческим фактором, выполняет комплексный документированный аудит процессов, происходящих в лаборатории.

ЛИМС в лабораториях Учреждения – это система, предназначенная для сопровождения десятков тысяч исследований, ежегодно проводимых по ряду различных показателей на автоматизированном измерительном оборудовании в целях определения соответствия исследуемых образцов заданным нормативам. Основной целью проводимой экспертизы является оценка воспроизводимости предложенных производителем лекарственного препарата методик оценки его качества на основании анализа представленных образцов. Это обуславливает многообразие аналитических методов, которые должны поддерживаться системой в ходе ее эксплуатации.

Таким образом, широкие возможности ЛИМС полностью отвечают всем необходимым требованиям

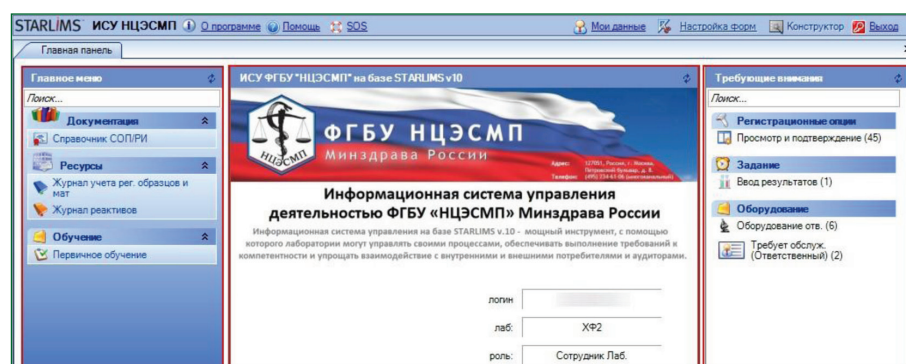


Рис. 1. Главная панель ЛИМС

и стандартам, предъявляемым к функционалу лабораторной информационной системе. ЛИМС способен полностью удовлетворить все нужды лабораторий в плане автоматизации экспертной деятельности.

ИЗМЕНЕНИЯ В АЛГОРИТМАХ РАБОТЫ ЭКСПЕРТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Внедрение ЛИМС наиболее значимо влияет на систему обмена информацией. Оборот бумажных носителей не позволяет оперативно передавать экспертам необходимые данные, создает возможность случайного искажения информации. Вместе с тем, решение о максимально возможном переходе лаборатории на электронную форму ведения документооборота требует пересмотра большого числа стандартных операционных процедур и нормативных документов по правилам регистрации и оформления действий эксперта. ЛИМС изменил алгоритм работы экспертов за счет наличия электронного документооборота. Вся необходимая нормативная документация находится в ЛИМС в

электронном виде, что позволяет отслеживать версии документов и сократить время поиска необходимой эксперту информации [4].

Изменился алгоритм работы с отчетной документацией. Если раньше эксперту приходилось по несколько часов формировать отчет, то сейчас ЛИМС предоставляет возможность автоматизированного формирования отчетов. Эксперту требуется задать необходимые параметры и запустить

процесс формирования отчета.

Возникли изменения в проведении исследований. Если раньше эксперту приходилось распечатывать результаты исследований и все дальнейшие манипуляции с результатами производить в бумажном виде, то теперь все данные передаются напрямую с анализатора в ЛИМС по сетевому интерфейсу. Это обеспечивает надежную и своевременную передачу данных.

В целом, процесс внедрения ЛИМС инициирует ряд изменений в работе экспертов. Общая оценка результатов отображена в таблице.

Исходя из отображенных в таблице данных, можно сделать вывод о том, что изменения в алгоритмах работы экспертного учреждения свидетельствуют о росте эффективности деятельности лабораторных подразделений и всего Учреждения в целом. Такие изменения как повышение качества и сокращение затрачиваемого времени являются свидетельством того, что решаются одни из основных задач информатизации: повышение качества оказываемой услуги и снижение временных затрат.

Таблица

ВЛИЯНИЕ ВНЕДРЕНИЯ ЛИМС НА РАБОТУ ЭКСПЕРТА

Направление влияния	Описание изменения
Принятие экспертом решения	повышение эффективности
	сокращение затрачиваемого времени
Информатизация лабораторной практики	увеличение объема информации, доступного эксперту в реальном времени
	улучшение качества информации, доступной эксперту в реальном времени
	повышение «прозрачности» проводимых исследований
	повышение ценности генерируемых данных и заключений
Организационные изменения	переход от бумажного формирования и согласования документов к электронному документообороту
	утверждение в практике и дальнейшее развитие электронной системы контроля и учета образцов ЛС
	переход к автоматизированной системе учета реактивов (включая контроль перемещения, расхода и хранения запасов и остатков реактивов на складах и в лабораториях)
Общее воздействие	повышение качества результатов работы
	повышение оперативности использования информации
	автоматизация контроля деятельности подразделений
	автоматизация СМК (включая аудит и написание СОПов и РИ)
	повышение эффективности обучения и переаттестации сотрудников (за счет автоматизации проведения и адресных уведомлений о сроках)

Внедрение систем автоматизации работы в учреждениях здравоохранения соответствует направлениям работы, обозначенным в ФЦП «Информатизация здравоохранения» на 2011–2020 годы. Цитируя Президента Российской Федерации В.В. Путина «...информационные технологии – это мощный рычаг обновления и повышения конкурентоспособности национальных производств, развития инновационной деятельности ...» [5]. Можно утверждать, что развитие

информационных технологий является глобальной тенденцией нашего времени и с каждым годом все больше направлений деятельности человека контролируются кибернетическими системами, позволяющими как упростить выполнение работы, так и повысить её качество. Для фармацевтической индустрии необходимость развития данного направления является особенно критичной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лабораторные Информационные Системы (ЛИМС). Available from: <http://www.avrora-it.ru/lims/> (cited 2014 Aug 13).
2. Решение для лаборатории и всего предприятия – Лабораторная Информационная Система STARLIMS. Available from: <http://12news.ru/doc5453.html> (cited 2014 Aug 13).
3. Изучение перечня и особенностей программного обеспечения, применяемого для статистической обработки данных при выполнении экспертной работы в ФГБУ СКЦ ФМБА России. Аналитическая справка. ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; 2014.
4. Меркулов ВА, Сакаева ИВ, Кошечкин КА, Сбоев ГА. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения Лабораторной информационной системы. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (4): 14–18.
5. Путин ВВ. Выступление на совещании по вопросам развития информационных технологий. 11 января 2005 года, Новосибирск, Академгородок. Available from: <http://archive.kremlin.ru/text/appears/2005/01/82417.shtml> (cited 2014 Apr 7).
6. Меркулов ВА, Кошечкин КА, Яворский АН. Методические подходы к формированию информационной среды ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2011; (1): 49–52.
7. Сбоев ГА, Рычихина ЕМ, Дигтярь АВ, Кошечкин КА. О разработке комплексной экспертной информационной системы испытательных центров. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (3): 35–39.
8. Меркулов ВА, Бунятян НД, Кошечкин КА, Сбоев ГА. Современное состояние и перспективы развития единого информационного пространства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (4): 38–41.
9. PIC/S Guidance «Good Practices for Computerised Systems in Regulated «Gxp» Environments». 25 September 2007 [Electronic resource]. Available from: http://www.picscheme.org/pdf/27_pi-011-3-recommendation-on-computerised-systems.pdf (accessed: 07.04.2014).
10. ГОСТ Р 54360-2011. Стандартное руководство по валидации ЛИМС. Available from: http://www.avrora-it.ru/lims/gost_r_54360_2011_standartnoe_rukovodstvo_po_validatsii_lims_.php (cited 2014 Apr 7).
11. ГОСТ Р 53798-2010. Стандартное руководство по лабораторным информационным менеджмент-системам (ЛИМС).
12. Guidance for Industry, ICH M4: Organization of the CTD. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). August 2001.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Петросянц Вячеслав Андреевич. Аналитик отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.
Козлов Алексей Викторович. Начальник отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Петросянц Вячеслав Андреевич; Petrosyants@expmed.ru
Статья поступила 25.09.2014 г.

REFERENCES

1. Laboratory Information Systems (LIMS). Available from: <http://www.avrora-it.ru/lims/> (cited 2014 Aug 13) (in Russian).
2. The solution for the laboratory and the whole enterprise – Laboratory Information Systems STARLIMS. Available from: <http://12news.ru/doc5453.html> (cited 2014 Aug 13) (in Russian).
3. Study the list of features and software used for the statistical processing of the data in the performance of expert work in FGBU SCC FMBA Russia. Report. Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2014 (in Russian).
4. Merkulov VA, Sakaeva IV, Koshechkin KA, Sboev GA. Experience of creating a quality management system in laboratories on example of implementation practice of Laboratory information system. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2012; (4): 11–18 (in Russian).
5. Putin VV. Speech at the meeting on the development of information technology. January 11, 2005, Novosibirsk, Akademgorodok. Available from: <http://archive.kremlin.ru/text/appears/2005/01/82417.shtml> (cited 2014 Apr 7) (in Russian).
6. Merkulov VA, Koshechkin KA, Yavorsky AN. Methodological approaches to the formation of the information environment of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2011; (1): 49–53 (in Russian).
7. Sboev GA, Rychihina EM, Digtyar AV, Koshechkin KA. Establishing a comprehensive expert information system of Testing centres. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2012; (3): 35–39 (in Russian).
8. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Koshechkin KA, Sboev GA. Current status and future development of single information space of the FSBI «SCEMAP» of the Russian Ministry of Health. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2013; (4): 38–41 (in Russian).
9. PIC/S Guidance «Good Practices for Computerised Systems in Regulated «Gxp» Environments». 25 September 2007 [Electronic resource]. Available from: http://www.picscheme.org/pdf/27_pi-011-3-recommendation-on-computerised-systems.pdf (accessed: 07.04.2014).
10. State standart P 54360-2011. Standard Guide for Validation of LIMS. Available from: http://www.avrora-it.ru/lims/gost_r_54360_2011_standartnoe_rukovodstvo_po_validatsii_lims_.php (cited 2014 Apr 7) (in Russian).
11. State standart P 53798-2010. Standard Guide for Laboratory Information Management Systems (in Russian).
12. Guidance for Industry, ICH M4: Organization of the CTD. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). August 2001.

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

Принята к печати 10.10.2014 г.

О гомеопатических лекарственных средствах, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации

Е.В. Ших, В.М. Булаев, О.А. Демидова, Н.Д. Бунятян

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

Резюме: Рассматривается документация, регламентирующая медицинское применение однокомпонентных и комплексных гомеопатических лекарственных средств в Российской Федерации. Отмечены принципиальные отличия между однокомпонентными и комплексными гомеопатическими лекарственными средствами; приводятся показания к применению некоторых однокомпонентных и комплексных гомеопатических лекарственных средств. Подробно описаны показания к применению наиболее часто назначаемых гомеопатических лекарственных средств. Рассматриваются особенности применения гомеопатических лекарственных средств (показания к применению, дозирование, сроки годности, контроль качества). Высказываются предложения по изменению в инструкциях по медицинскому применению гомеопатических лекарственных средств. Приводятся требования ВОЗ по вопросам эффективности, безопасности и контроля качества гомеопатических лекарственных средств. Высказаны предложения по коррекции списка гомеопатических лекарственных средств.

Ключевые слова: однокомпонентные и комплексные гомеопатические лекарственные средства; стандартизация; эффективность; безопасность; показания к применению.

Библиографическое описание: Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА, Бунятян НД. О гомеопатических лекарственных средствах, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 50–54.

ON HOMEOPATHIC MEDICINES ALLOWED FOR MEDICAL USE IN THE RUSSIAN FEDERATION

E.V. Shikh, V.M. Bulayev, O.A. Demidova, 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 present article provides the analysis of documents, regulating the use of single-component and complex homeopathic formulations in the Russian Federation. It identifies basic differences between single-component and complex homeopathic medicines. It also describes therapeutic indications for certain single-component and complex homeopathic formulations. Furthermore the therapeutic indications for the most commonly used homeopathic medicines are described in details. The article considers certain aspects of homeopathic medicines (therapeutic indications, dosage, shelf-life, quality control). It is suggested to introduce changes to prescribing information for homeopathic formulations. The article refers to the requirements of WHO for the efficacy, safety and quality control of homeopathic medicines. It is also suggested to amend the list of homeopathic medicines.

Key words: single-component homeopathic medicines; complex homeopathic medicines; standardization; efficacy; safety therapeutic indications.

Bibliographic description: Shikh EV, Bulayev VM, Demidova OA, Bunyatyan ND. On homeopathic medicines allowed for medical use in the Russian Federation. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 50–54.

1913 году в Петербурге прошел I Всероссийский съезд последователей гомеопатии, в работе которого приняли участие 716 делегатов; целью съезда было «добиться правового положения гомеопатии в стране» [1].

Юридический статус гомеопатии в нашей стране был оформлен только в 1995 году, когда Минздравмедпромом РФ был издан приказ № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении», который разрешил использование метода в системе здравоохранения и утвердил нормативную документацию, регламентирующую деятельность врача-гомеопата. Приказом было предусмотрено издание Российской гомеопатической фармакопеи; проведение государственного контроля качества гомеопатических средств было возложено на НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств.

В этом приказе (Приложение 2) были указаны правила отпуска гомеопатических лекарственных

средств (ГЛС) по утвержденной Минздравмедпромом РФ номенклатуре (конкретный перечень этих препаратов в приказе не был представлен).

Как следует из текста действующего Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 года (61-ФЗ) ГЛС является «лекарственное средство, произведенное или приготовленное по специальной технологии». Никаких других толкований, касающихся ГЛС, данный закон не содержит.

Что подразумевается под термином «специальные технологии» поясняется в ряде монографий по гомеопатии [1, 2]. Суть этих технологий заключается в том, что «процесс изготовления ГЛС включает в себя поэтапное снижение концентрации исходного гомеопатического вещества в носителе (в растворе, матричной настойке или в порошке). Одновременно на каждом этапе изготавливаемое лекарственное вещество подвергается процессу потенцирования (динамиза-

ции) — интенсивно встряхивается или растирается в течение определенного времени [3].

Таким образом, изготовление ГЛС характеризуется двумя процессами: растворением и встряхиванием. Необходимо отметить, что растворение имеет смысл осуществлять до разведения Д24 (С12); при дальнейшем растворении ГЛС в растворе не остается даже молекулы растворяемого вещества, что естественно исключает возможность его определения в растворе. Тем не менее, зарегистрированы и производятся комплексные гомеопатические лекарственные средства (КГЛС) в разведениях С100, С200 и даже С1000 [4].

В действительности, проблема дозирования ГЛС еще сложнее. Особенностью ГЛС является отсутствие зависимости «доза—эффект» в большинстве разведений; в определенных разведениях эти вещества не оказывают действия (эффект «мертвой зоны»); ряд веществ при увеличении разведения изменяют свой эффект на обратный [5].

Что касается встряхивания, то для этого процесса имеют значение скорость, амплитуда, продолжительность встряхивания и другие факторы. Этот процесс не стандартизирован и отличается у разных производителей ГЛС [2].

Если процесс приготовления ГЛС не унифицирован, то есть стабильность их производства не гарантирована специальным нормативным документом, то как определить качество этих препаратов и их специфический (лечебный) эффект?

В настоящее время в РФ разрешены для медицинского применения около 1200 однокомпонентных ГЛС (ОГЛС) и 359 комплексных ГЛС (КГЛС). Действующим законом (61-ФЗ) предусмотрено, что все ЛС, в том числе и ГЛС, вводятся в гражданский оборот на территории РФ, если они зарегистрированы соответствующим уполномоченным органом исполнительной власти. В п. 5 статьи 13 Закона указано, что государственной регистрации не подлежат лекарственные средства (ЛС), изготовленные аптечными организациями, и лекарственное сырье.

Из текста статьи 13 следует, что ОГЛС, которые готовятся в аптеках по рецептам гомеопатов «уницитов» не подпадают под действие Федерального закона 61-ФЗ от 12.04.2010г. «Об обращении лекарственных средств».

Примерно 50% из 1200 ОГЛС являются лекарственными растениями (ЛР). Спектр фармакологической активности этих ЛР, их дозировки, аналитические показатели их действующих веществ детально изучены и включены в соответствующие нормативные документы. Например, в Европейской фармакопее 6-го издания приводятся методы количественного определения действующих веществ у 86 ЛР и качественное определение у 40 ЛР (реакция подлинности). В РФ определение действующего начала в ГЛС не проводится.

Наиболее полная информация о зарегистрированных в РФ ГЛС приводится в справочнике «Гоме-

опатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии» [4]. Списки этих ГЛС опубликованы в Государственном реестре лекарственных средств 2008 года [6]; а также в списке ГЛС распространяемом в интернете. Названия этих списков одинаковые: «Перечень простых (однокомпонентных) гомеопатических лекарственных средств, разрешенных к применению в соответствии с приказом Минздравмедпрома РФ от 29.11.1995 г. № 335». В действительности в этих списках перечислены не ОГЛС, а источники сырья для их приготовления. Списки не содержат какой-либо информации о лечебном действии перечисляемых веществ, а только их русские и латинские названия.

Помимо ЛР, составляющих примерно 50% списка, в него включены различные группы веществ природного и синтетического происхождения. Справочник (список) относит к ОГЛС ряд ЛС и витаминов (хлоралгидрат, пилокарпин, строфант, йохимбин, физостигмин, кодеин, опий, фенobarбитал, аминазин, эфедрин, нитроглицерин, цианокобаламин, рибофлавин, тиамин, витамины К и другие).

Справочник относит к ОГЛС различные минералы (алмаз, аметист, апатит, гранит, кварц, малахит, мрамор и ряд других), а также ряд металлов и их солей (алюминий, серебро, золото, кадмий, кобальт, медь, железо, титан, платина, никель, свинец и другие).

К ОГЛС относятся 32 кислоты (азотная, синильная, фосфорная, серная и другие), а также бензол, ацетон, анилин, кумарин, нафталин.

Ряд овощей и фруктов справочник также относит к ОГЛС (анис, виноград, гречиха, инжир, земляника, капуста, кукуруза, лимон, тыква, хрен и другие). При этом не сообщается, какие части растений используются, какие готовятся лекарственные формы и разведения.

Считаются ОГЛС мухомор красный, сыроежка рвотная, бледная поганка, морская вода и даже молоко коровье снятое (*Lacbovinum defloratum*) и молоко собачье (*Lac caninum*).

Никаких пояснений по поводу включения вышеуказанных веществ в перечень ОГЛС в справочнике не содержится [4, 7].

Существует категория ОГЛС, которые изготавливаются не в аптеке по рецепту врача-гомеопата, а на предприятиях (эти ОГЛС представлены в справочнике на страницах 235–238). Предприятие-изготовитель получает регистрационное удостоверение на свою продукцию. Например, предприятие, выпускающее монокомпонентные препараты растительного происхождения (гранулы гомеопатические — 248 наименований) получило регистрационное удостоверение № Р № 002139/01.

Обычно регистрационное удостоверение выдается на одно (конкретное) ЛС, в котором описаны индивидуальные качества этого ЛС. Непонятно, как в одном регистрационном удостоверении можно описать особенности действия и показатели качества 248 ОГЛС?

Германская фирма «ВАЛА-Хайльмиттель ГмбХ» зарегистрировала в РФ 237 наименований гомеопатических препаратов животного происхождения от Д4 до Д60 (раствор для подкожного введения). Регистрационное удостоверение № П № 014466/01. Вызывает сомнение целесообразность регистрации этих ОГЛС. Известно, что ГЛС в разведении более Д24 в растворе не содержат даже молекулы действующего начала (т.е. раствор в разведении выше Д24 по сути является плацебо; какой смысл его регистрировать?). Не доказано, насколько польза превышает возможный риск при парентеральном введении ОГЛС.

Из 359 зарегистрированных КГЛС в инструкциях (раздел «Показания к применению») у 193 препаратов их использование рекомендовано в составе комплексной терапии (это более 50% КГЛС). На практике это значит, что этот препарат может устранять (или ослаблять) только некоторые симптомы заболевания. При этом в инструкциях, как правило, конкретно не указывается, какие симптомы ослабляются и какие препараты входят в состав комплексной терапии [8].

В редких случаях в инструкции указываются лекарственные средства, входящие в состав подобной комбинированной терапии.

Например, КГЛС из трех компонентов «Сердечный тон» рекомендуется «в качестве вспомогательного средства в комплексной терапии стенокардии напряжения II–III-го функционального класса в комбинации с нитратами и β -адреноблокаторами (конкретные препараты и их дозировки не приводятся). Дозировка КГЛС составляет 10 гранул 2 раза в день; продолжительность лечения — по рекомендации врача [4].

Остальные КГЛС (кроме 193) используются в виде монотерапии, но часто как симптоматические средства или препараты для лечения заболеваний легкой и средней тяжести; начальных стадий заболевания.

В инструкциях по применению ряда препаратов встречаются такие показания, которые могут поставить потребителя в затруднительное положение в плане их использования.

Например, КГЛС Карсат ЭДАС-136 из шести компонентов рекомендуется «в комплексном лечении последствий экологических загрязнений». Дозировка по пять капель три раза в день; продолжительность курса не указана [4].

Некоторые КГЛС назначаются в комплексной терапии для парентерального введения: подкожно, внутримышечно и даже внутривенно. Неясно, в чем заключается необходимость таких способов введения, тем более в составе комплексной терапии. Например, КГЛС Цель Т (Zeel T), состоящий из 15 компонентов, рекомендуется для лечения заболеваний суставов в 3 лекарственных формах (таблетки, раствор для внутримышечного введения, мазь). Когда нужно использовать инъекционный путь введения, в инструкции не указано.

КГЛС Церебрум композитум (Cerebrum compositum N), состоящий из 28 компонентов, рекомендуется для лечения энцефалопатий различного генеза. Выпускается в ампулах; рекомендуется для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения. Назначают обычно по 1–3 ампулы в неделю; 4–6 недель. В чем заключается смысл введения этого КГЛС внутривенно в течение 4–6 недель? [8]

В инструкциях по применению КГЛС (раздел «способ применения и дозы»), которые отпускаются без рецепта, не поясняются особенности их приема (продолжительность курса). Для ряда КГЛС приводятся ограничения по их приему (не более 5 раз в день; не более 8 раз в день; не более 12 раз в день; не более 16 раз в день). Для некоторых КГЛС схемы приема более конкретны: 30 гранул препарата развести в $\frac{1}{2}$ стакана воды и принимать по 1 чайной ложке, подержав во рту 15 секунд, каждые 10–15 минут в течение 2 часов; далее перейти на обычную схему лечения.

На чем основаны эти конкретные рекомендации? Ведь исследования кинетики КГЛС не проводятся. Примерно 50% КГЛС применяются в комплексном лечении с другими препаратами; в большинстве инструкций эти препараты даже не указываются.

Не унифицирована и методика проведения контроля качества ОГЛС. В учебном пособии для студентов учебных заведений «Фармацевтическая гомеопатия» [1] отсутствуют конкретные описания методов контроля качества. В разделе 8.5.6 главы 7 («Контроль качества гомеопатических препаратов») указано: «Полному химическому контролю (качественному и количественному) обязательно подвергают все концентраты, полуфабрикаты, тритурации, в том числе жидкие гомеопатические разведения неорганических и органических лекарственных веществ и их тритурации до D3 разведения».

В то же время в разделе «Краткие показания наиболее часто назначаемых ОГЛС» [4] приводятся другие разведения: гомеопатические гранулы D3, C3, C6 и выше; капли D3, C3, C6 и выше.

К настоящему времени в РФ зарегистрировано около 30 частных статей на матричные настойки. Критериями подлинности служат качественные реакции на основные группы БАВ, испытание методом ТСХ и др. Наряду с этим, в ряде случаев, проводят количественное определение БАВ [9].

В июле 2010 года выпущена русская версия 7 издания Европейской фармакопеи, которая содержит раздел «Гомеопатические препараты» (с. 1783–1811). Раздел содержит общие и частные статьи, распространяющиеся на исходные материалы и препараты, используемые исключительно для гомеопатических целей.

Подлинность лекарственного растительного сырья гомеопатических препаратов определяют по макроскопическим и, при необходимости, микроскопическим признакам. Также может потребоваться проведение дополнительных испытаний (например, тонкослойной хроматографии).

Там, где это применимо, количественное определение лекарственного растительного сырья для гомеопатических препаратов выполняют с помощью соответствующих методик [10].

Для матричных настоек, где это применимо, выполняют, по крайней мере одно испытание на подлинность хроматографическим методом.

В 2009 году ВОЗ опубликовала доклад «Вопросы безопасности в приготовлении гомеопатических средств», в котором приводятся данные о потенциальной опасности сырья для ГЛС, а также контроле их качества (в производстве ГЛС используют сырье растительного, животного, минерального, химического, человеческого происхождения и нозоды) [11].

Обязательное требование для растительного сырья включает следующие характеристики: описание происхождения материала (культивируемое или дикорастущее), научное название (семейство, род, вид, фенотип), используемая часть растения, состояние материала (свежее, высушенное), макроскопическое и микроскопическое описание, возможные основные фармакологически активные и токсические вещества, а также определение примесей, радиоактивного загрязнения, предельно допустимых концентраций (ПДК) пестицидов, основных токсичных металлов (ртуть, кадмий, свинец, мышьяк), грибков, бактерий, микотоксинов. Указывается метод получения матричной настойки.

Сырье животного происхождения должно содержать следующую информацию: идентификация источника животного материала, используемый орган или его часть, анатомическое и гистологическое описание, тесты на подлинность и чистоту, определение содержания токсичных компонентов, проведение анализов с целью исключения риска передачи губчатой энцефалопатии, указание метода получения гомеопатической субстанции.

Исходный материал человеческого происхождения (ткань, кровь, жидкости) должны подвергаться анализам на наличие возбудителя болезни Крейтцфельда–Якоба.

Особое внимание уделяется оценке безопасности нозодов, которые содержат части патогенных органов, тканей, а также возбудителей инфекционных

заболеваний (токсин палочки ботулизма, слюна бешеной собаки, гонорейный нозод, нозод сифилиса, нозод туберкулеза и другие [2, 3]. В настоящее время в РФ зарегистрировано 10 ГЛС на основе нозодов [4].

Для характеристики сырья минерального и химического происхождения должны быть представлены следующие материалы: описание, химическая формула, молекулярная масса, тесты на подлинность и чистоту, определение содержания, определение токсических компонентов; метод изготовления гомеопатической субстанции.

Производство ГЛС должно осуществляться только в соответствии с правилами GMP.

Получаемые из сырья матричные гомеопатические настойки и тритурации должны соответствовать утвержденным фармакопейным статьям и содержать следующие данные: метод приготовления, описание, тест на подлинность, тест на микробиологическую чистоту, процедура испытания для проверки стабильности, определение основного (основных) действующих веществ.

При характеристике ГЛС необходимо определять: подлинность и содержание основных действующих веществ, качество лекарственной формы [11].

В РФ большинство указанных методов оценки безопасности гомеопатического растительного и животного сырья не включены в соответствующие нормативные документы по контролю качества ГЛС.

В 2011 году Российским гомеопатическим обществом и РГМУ было выпущено 6-е (исправленное и дополненное) издание справочника «Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии».

Справочник «рекомендован учебно-методическим объединениям по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования».

Таким образом, для обеспечения качества, эффективности и безопасности применения ГЛС необходимы дальнейшая разработка и совершенствование соответствующих нормативных документов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснюк ИИ, Михайлова ГВ. Фармацевтическая гомеопатия. М.; 2005.
2. Томкевич МС. Основы гомеопатии. М.; 2004.
3. Киселева ТЛ, Смирнова ЮА, Блинков ИЛ, Дронова МА, Цветаева ЕВ. Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии. М.; 2010.
4. Патудин АВ, Мищенко ВС, Ильенко ЛИ, Космодемьянский ЛВ. Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии. М.; 2011.
5. Комисаренко АА, Салычева ЛВ. Значение потенцирования в гомеопатии. Гомеопатический вестник 2005; (1): 75–81.
6. Государственный реестр лекарственных средств. Т. 1. М.; 2008.
7. Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА. О гомеопатических лекарственных средствах, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации. Однокомпонентные гомеопатические лекарствен-

REFERENCES

1. Krasnyuk II, Mihaylova GV. Pharmaceutical homeopathy. M.; 2005 (in Russian).
2. Tomkevich MS. Fundamentals of Homeopathy. M.; 2004 (in Russian).
3. Kiseleva TL, Smirnova YuA, Blinkov IL, Dronova MA, Tsvetaeva EV. Brief encyclopedia of modern herbal medicine with the basics of homeopathy. M.; 2010 (in Russian).
4. Patudin AV, Mischenko VS, Iliencko LI, Kosmodemiyanskiy. Homeopathic medicines authorized in the Russian Federation for use in public health and veterinary. M.; 2011 (in Russian).
5. Komisarenko AA, Salycheva LV. Importance of potentiation in homeopathy. Gomeopatcheskiiy vestnik 2005; (1): 75–81 (in Russian).
6. State register of medicines. V. 1. M.; 2008 (in Russian).
7. Shikh EV, Bulaev VM, Demidova OA. On homeopathic medicines authorized for medical use in the Russian Federation. Single homeopathic medicines. Lekartstvennye preparaty i ratsionalnaya farmakoterapiya 2014; (1): 24–30

- ные средства. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия 2014; (1): 24–30.
8. Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА. О гомеопатических лекарственных средствах, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации. Комплексные гомеопатические лекарственные средства. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия 2014; (2): 3–8.
 9. Копытко ЯФ, Сокольская ТА, Даргаева ТД. Регламентация качества настоек гомеопатических матричных и сырья для их изготовления в России и за рубежом. Традиционная медицина 2010; 23(4): 53–55.
 10. Европейская фармакопея. 7-е изд. М.; 2011.
 11. Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. Available from: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/Homeopathy.pdf> (in Russian).
 8. Shikh EV, Bulaev VM, Demidova OA. On homeopathic medicines authorized for medical use in the Russian Federation. Complex homeopathic medicines. Lekarstvennye preparaty i ratsionalnaya farmakoterapiya 2014; (2): 3–8 (in Russian).
 9. Kopytko YaF, Sokolskaya TA, Dargaeva TD. The regulation of the quality of homeopathic matrix tinctures and raw materials for their production in Russia and abroad. Traditsionnaya meditsina 2010; 23(4): 53–55 (in Russian).
 10. European Pharmacopoeia. 7th ed. M.; 2011 (in Russian).
 11. Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. Available from: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/Homeopathy.pdf>.

ОБ АВТОРАХ:

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

Ших Евгения Валерьевна. Профессор, д-р мед. наук.

Булаев Валерий Михайлович. Научный сотрудник, д-р мед. наук.

Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник, канд. фарм. наук.

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

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.

Shikh EV. Professor. Doctor of Medical Sciences.

Bulaev VM. Researcher. Doctor of Medical Sciences.

Demidova OA. Researcher. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Демидова Ольга Александровна; elmed@yandex.ru

Статья поступила 10.11.2014 г.

Принята к печати 12.11.2014 г.

Практика создания системы согласования документов организации с помощью электронной цифровой подписи

А.В. Козлович, В.А. Петросянц

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

Резюме: В статье представлена организация системы согласования документов внутри Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения России в электронном виде с помощью электронной цифровой подписи, а также исторические аспекты ее формирования. Приведена краткая характеристика CALS — средств, внедренных в деятельность экспертного учреждения, необходимых для поддержания жизненного цикла лекарственной продукции. Определены основные задачи, решению которых должна способствовать информационная система (ИС) «Согласование». Перечислены основные этапы разработки ИС и ее функциональные возможности. Представлен порядок действий пользователя в ИС «Согласование» с учетом современных требований информационной безопасности. Также кратко представлены выводы, полученные в ходе разработки ИС «Согласование». Определены перспективы использования ИС «Согласование» в экспертной и научной деятельности учреждения.

Ключевые слова: информационная система; ИС «Согласование»; автоматизация; документооборот; электронная цифровая подпись.

Библиографическое описание: Козлович АВ, Петросянц ВА. Практика создания системы согласования документов организации с помощью электронной цифровой подписи. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 55–58.

THE DEVELOPMENT OF THE COORDINATION SYSTEM FOR ORGANIZATIONAL DOCUMENTS USING ELECTRONIC DIGITAL SIGNATURE

A.V. Kozlovich, V.A. Petrosyants

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 describes document coordination system within the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation in electronic format by means of electronic digital signature (EDS) as well as the historical aspects of its development. A brief description of CALS — the recourses used in the activities of the expert institution, that are necessary for maintaining the life cycle of medicinal products is provided. The article identifies the main tasks, which should be solved with a help of the information system (IS) «Coordination». It outlines principal stages of the IS development and its functional capability. It describes the operation procedure for the IS «Coordination» with regard to modern standards of information security. The conclusions obtained when developing the IS «Coordination» are briefly summarized. The prospects of using the IS «Coordination» in the expert and scientific activities of the institution are defined.

Key words: information system; information system «Coordination»; automatization; document management; electronic digital signature.

Bibliographic description: Kozlovich AV; Petrosyants VA. The development of the coordination system for organizational documents using electronic digital signature. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 55–58.

Современная политика здравоохранения передовых стран мира в значительной мере направлена на повышение информационной прозрачности жизненного цикла лекарственного препарата (ЖЦЛП), представляющего собой сложный нелинейный динамический процесс и обладающего уникальной многоступенчатой структурой. Задача такого уровня требует неукоснительного соблюдения качества информационного обеспечения на всех системных и отраслевых уровнях. Вместе с этим необходимо, чтобы все механизмы формализации, участвующие в оформлении CALS (Continuous Acquisition and Lifecycle Support — средства непрерывной информационной поддержки поставок и жизненного цикла продукции) [1] ЖЦЛП, отвечали современным технологическим требованиям. Являясь наукоемким, фармацевтический сектор требует столь высокой степени компьютеризации,

при которой электронный документооборот становится неотъемлемой составляющей любого учреждения отрасли. Виртуализация делопроизводства помогает решить и предупредить ряд проблем, связанных с протоколированием событий и описанием характеристик, составляющих ЖЦЛП, который быстро и неизбежно осложняется потребностью постоянно согласовывать формально оформленные решения между все возрастающим числом участников.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее — Учреждение) постоянно работает над улучшением качества информационного мониторинга всех аспектов своей практической деятельности, особенно связанной с рядом подответственных этапов ЖЦЛП. Опираясь на комплекс новейших достижений в области технологий программирования и построения коммуникаций, учреждение разрабатывает и внедря-

ет в повседневную практику инновационные многофункциональные CALS-инструменты. Примером, может послужить информационная система «Согласование» (ИС «Согласование»), обладающая значительным арсеналом возможностей по упрощению согласования и оформления служебной документации. Дополнительно применение системы позволило внести набор позитивных изменений в порядок формирования экспертного заключения, что значительно ускорило составление заявок на проведение сертификации лекарственных и медицинских иммунобиологических препаратов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Продолжая вектор развития электронного документооборота, Учреждение стремится продолжить снижение затрат на печать документации и предполагает освободить рабочие места сотрудников и административные помещения от бумаги — носителя информации, отличающегося такими негативными особенностями, как аллергенность и пожароопасность. Сокращение архивирования бумажных носителей позволяет уменьшить ручной труд, связанный с промежуточной обработкой материалов и физическим перемещением документов между подразделениями, следовательно, планируется экономия расходов на оплату низко квалифицированного труда.

К производственной специфике Учреждения можно отнести значительное разнообразие формируемых и обрабатываемых документов: технических заданий, производственных регламентов, методических рекомендаций, нормативов управления, операционных процедур и т.д. Научная и экспертная деятельность невозможны без активного общения исполнителей разного уровня, выполняющих постоянное согласование сущностей, требующих реализации в виде официальных документов, снабженных указанием индивидуального вклада каждого из создателей.

Большинство программных решений по автоматизации работы сотрудников активно применяется на индивидуальном пользовательском уровне. Но, уделяя приоритет передовым технологиям и стремясь поддержать статус эффективной и стабильно развивающейся организации, Учреждение сохраняет ряд канцелярских архаизмов на стадии согласования служебной документации. Подобный консервативный подход понижает оперативность принятия решений, а использование документов, содержащих рукописные фрагменты, провоцирует искажение информации, что недопустимо для экспертной организации в принципе.

Ради улучшения ситуации Управлением информатизации Учреждения был проведен определенный перечень работ. В первую очередь построена модель реального информационного обмена для ключевых бизнес-процессов, что позволило уточнить алгоритм движения бумажных носителей. По результатам анализа собранных данных проведена коррекция ряда низко производительных узлов взаимодействия, а финальная



Рис. 1. Электронный USB-ключ

схема внедрена на практическом уровне в виде информационной системы, значительно повышающей автоматизацию служебного документооборота учреждения и укрепляющей согласованность взаимодействия между удаленными центрами управления.

ИС «Согласование» изначально создавалась с учетом предстоящего подсоединения к единому информационному пространству Учреждения. При этом группы или отдельные пользователи могут подключаться к системе как изнутри Учреждения, так и по внешним каналам связи. Личная идентификация лиц, имеющих повышенные права доступа к системе, происходит с использованием электронной цифровой подписи — ЭЦП, передаваемой, например, с помощью накопителя информации (рис. 1).

Для виртуального документа ЭЦП как реквизит повышает уровень информационной защищенности, исключая опасность нелегального доступа и позволяя сделать прозрачной групповую работу авторов и согласователей над содержанием, что особенно актуально для объектов, имеющих конфиденциальный статус. Для руководителя появляются дополнительные возможности по отслеживанию активности и интересов участников различных проектов, требующих согласования, документов. ЭЦП упрощает криптографическое взаимодействие между виртуальными рабочими площадками различных учреждений, что позволит существенно увеличить скорость регистрации межведомственных документов.

Мониторинг согласования и управление процессом в режиме on-line позволяет провести сокращение издержек рабочего времени, поощряет адекватное планирование и согласование, обеспечивая своевременное выявление участников, тормозящих цепочку утверждения в целом, упрощает выполнение операций отчетности [2].

Проведенная оптимизация систем управления в первую очередь затрагивает электронные версии канцелярского, служебного и архивного оборота данных, гарантированно позволяя выполнение современных требований по качеству и безопасности в отношении обмена и хранения информации, значительно расширяя перспективы информационно-технического

сопровождения и документирования всех направленных деятельности Учреждения [3].

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ

Реализованный программный продукт позволяет провести процедуру согласования электронной формы документа по заданной схеме (рис. 2).

Пользователь ИС «Согласование» создает виртуальную карточку согласования, которая будет представлять документ в системе. При этом необходимо соблюдать требования, перечисленные в инструкции пользователя и представиться, используя личную ЭЦП (установить USB-ключ и ввести пин-код). Далее необходимо добавить в список согласующих лиц, которым документ будет представлен для обсуждения. Согласующему потребуется поставить отметку о решении и указать замечания, если таковые имеются. Учет замечаний является ответственностью автора карточки согласования. Для передачи карточки на согласование автор должен произвести ее окончательное оформление. Автор может изменять список лиц, участвующих в согласовании в течение всего хода согласования. Всем участникам процесса согласования, включая автора, отправляется уведомление по электронной почте. При изменении статуса карточки и вынесении решения каждым из согласователей участникам также направляется уведомление, информирующее участников согласования о необходимости (завершении) утверждения рабочей версии документа.

ПЕРСПЕКТИВЫ И ВЫВОДЫ

ИС «Согласование» снабжена интуитивно понятным интерфейсом пользователя с проработанной эргономикой, что позволило упростить действия определяющих лиц при совершении процедуры согласования текста. В результате документы рассматриваются и визируются в более короткий промежуток времени, поскольку утверждающему необходимо выполнить всего два действия: просмотреть материал и сделать отметку – принять решение; параметры действия фиксируются автоматически, по ЭЦП.

Возможность согласования внутренней документации позволило Учреждению максимально перевести в цифровой формат внутренние служебные записки, приказы и заявления.

Применение ЭЦП повысило информационную безопасность. У каждого сотрудника, участвующего в согласовании документации Учреждения, имеется персональная ЭЦП, выполненная на основе решения «Рутокен» компании «Актив» (Россия) и представляющая собой USB-ключ, работающий в паре с пин-кодом (рис. 2). Подобное решение направлено на повышение уровня безопасности в системе и точности наблюдения за действиями пользователей, участвующих в согласовании. ЭЦП позволяет задать различный уровень ответственности лица на разных этапах согласования. При возникновении спорных

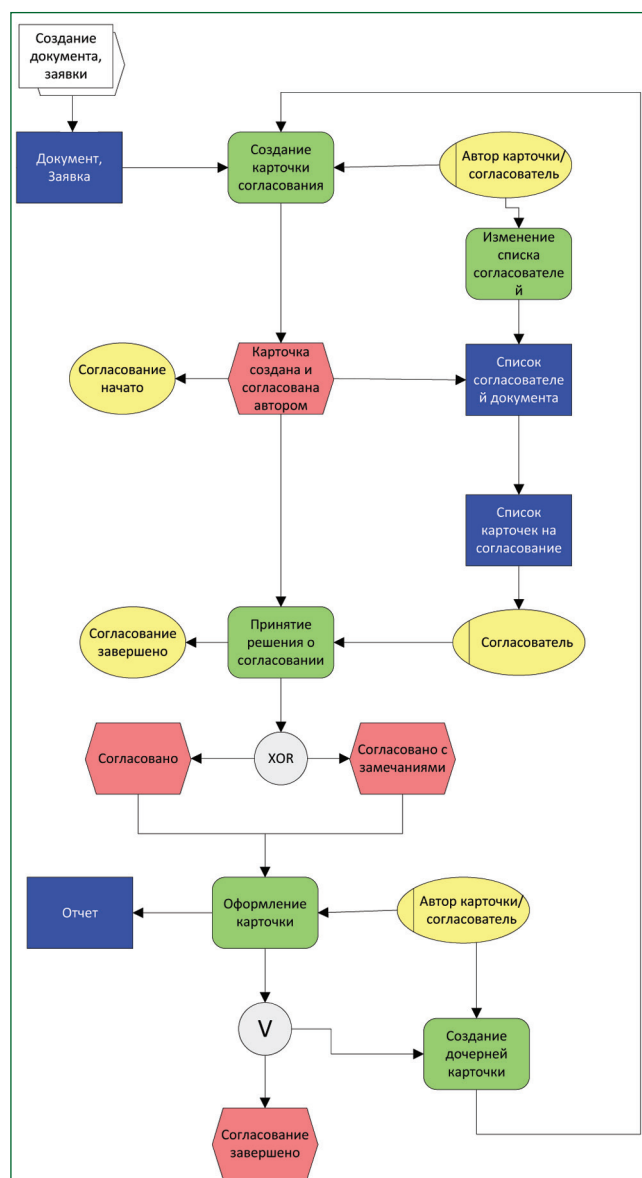


Рис. 2. Общий алгоритм движения документов при их оформлении в ИС «Согласование»

ситуаций всегда можно выявить, кто и на каком этапе произвел ошибочное действие.

Кроме того, у Учреждения существует свой внутренний регистрационный центр для выдачи ЭЦП. Следовательно, отсутствует необходимость привлечения стороннего партнера, что сводит обслуживание ЭЦП сотрудников в рамки организации.

В качестве практического примера отлаженного использования программного комплекса можно привести несколько примеров.

1. Порядок проведения закупок, проводимый в рамках федерального закона от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» [5].

2. Формирование экспертных заключений на текущий момент получает защиту и идентификационную

метку за счет систем авторизации Microsoft Windows; введение систем с ЭЦП позволяет во многих случаях отказаться от финального «ручного» подписания итогового документа большой группой лиц, находящихся на территориально разрозненных объектах.

3. Система электронного согласования с участием ЭЦП также внедрена в Центре Сертификации МИБП Учреждения на стадии формирования договора оказания услуг, здесь она применяется начиная с этапа формирования задания для Испытательного центра и заканчивая финальной версией договора, требующей подписи руководителя учреждения.

Готовится программа использования ЭЦП на этапах документооборота, отвечающих за проведение согласования служебной документации с Минздравом РФ. Виртуализация формирования заданий, отчетов, промежуточных версий, информационных писем и т.п. при выполнении заданий значительно снизит канцелярскую нагрузку на все участвующие подразделения.

Проводится интеграция ЭЦП в АИС «Документооборот поставок НТП» для осуществления документооборота с внешними заказчиками на поставку научно-технической продукции внешним организациям и заказчиком. При этом предполагается обработка ЭЦП, выданных внешним центром регистра-

ции. Суть данного проекта заключается во внедрении процедур использования ЭЦП в алгоритм приема и исполнения заявки на поставку НТП. При этом необходимо учитывать, что форма заявки и вся последующая рабочая документация должны быть автоматически формируемыми и находиться в электронном виде [2].

Разработанное в Учреждении программное средство ИС «Согласование» оказалось эффективным продуктом интеллектуальной деятельности, который соответствует всем современным стандартам и требованиям к информационным системам. С одной стороны выполняется одно из основных задач современной информатизации, а именно, снижение количества ошибок, допускаемых при осуществлении документооборота. С другой стороны обеспечивается отказ от бумажных носителей, что способствует экологической эффективности.

Следует отметить момент, связанный с возможностью использования ЭЦП для идентификации личности пользователя (согласователя). Обладая USB-ключом и соответствующим ему пин-кодом, человек может в любой момент подписать электронный документ, сохраняя высокий уровень безопасности, что особенно важно при работе со служебными документами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошечкин КА. Перспективы применения CALS/PLM-технологий в фармацевтической отрасли Российской Федерации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (1): 47–49.
2. Кошечкин КА, Сбоев ГА, Куприянов ВГ, Козлов АВ, Ильина ЕЕ, Дигтярь АВ. Оптимизация процессов реализации научно-технической продукции с применением информационных технологий. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (2): 43–47.
3. Меркулов ВА, Кошечкин КА, Яворский АН. Методические подходы к формированию информационной среды ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2011; (1): 49–52.
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов» (зарегистрировано в Минюсте России 31.08.2010. № 18315).
5. Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_157037/.
6. Техническое задание «Информационная система “Согласование электронных документов”» (проект).

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Козлов АВ. Начальник отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.
Петросянц Вячеслав Андреевич. Аналитик отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Петросянц Вячеслав Андреевич; Petrosyants@expmed.ru
Статья поступила 25.09.2014 г.

REFERENCES

1. Koshechkin KA. Perspectives of using CALS/PLM-technologies in the pharmaceutical industry of the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2014; (1): 47–49 (in Russian).
2. Koshechkin KA, Sboev GA, Kupriyanov VG, Kozlovich AV, Ilyina EE, Digtyar AV. Optimizing the process of implementing scientific and technical product using information technology. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; (2): 43–47 (in Russian).
3. Merkulov VA, Koshechkin KA, Yavorsky AN. Methodological approaches for organization of information environment at the Federal State Budgetary Institution «Scientific center for expertise of medical application products» of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2011; (1): 49–52 (in Russian).
4. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 26, 2010 № 750n «On approval of the examination of drugs for medical use and form conclusions of the commission of experts» (registered in Ministry of Justice of the Russian Federation 31 August 2010. № 18315) (in Russian).
5. Federal Law of 05.04.2013 № 44-FZ «On the contract system in the procurement of goods, works and services for state and municipal needs». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_157037/ (in Russian).
6. Specification «Information system “Harmonization of electronic documents”» (project) (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.
Kozlovich AV. Head of Department of System Analysis and Information Systems Support.
Petrosyants VA. Analyst of Department of System Analysis and Information Systems Support.

Принята к печати 10.10.2014 г.

Международный опыт и перспективы развития оценки технологий здравоохранения

Р.И. Ягудина, Е.Е. Аринина, Б.Б. Кондратьева, Н.И. Королева, В.А. Меркулов

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

Резюме: Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ), будучи важным этапом принятия решений в сфере здравоохранения, чаще всего используется в качестве основного аргумента при рассмотрении вопроса о включении технологий в список возмещения, а также в льготные списки. ОТЗ затрагивает вопросы клинической и экономической эффективности, а также этические, правовые, социальные и организационные аспекты практического применения конкретной технологии в медицине. В статье рассмотрены основные понятия и виды проведения ОТЗ. Проведен обзор деятельности ведущих международных организаций по ОТЗ, отмечены проблемы, с которыми сталкиваются исследователи в странах с высоким и средним уровнем доходов, обозначены перспективы дальнейшего распространения методик по ОТЗ в другие страны.

Ключевые слова: технология здравоохранения; медицинская технология; оценка технологии здравоохранения; оценка медицинской технологии; экономика здравоохранения; агентства по ОТЗ; международный опыт.

Библиографическое описание: Ягудина РИ, Аринина ЕЕ, Кондратьева ББ, Королева НИ, Меркулов ВА. Международный опыт и перспективы развития оценки технологий здравоохранения. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 59–64.

INTERNATIONAL EXPERIENCE AND PROSPECTS FOR DEVELOPMENT OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

R.I. Yagudina, E.E. Arinina, B.B. Kondratieva, N.I. Koroleva, 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: Being an important part of the decision making process in health care, Health technology assessment (HTA) is a key argument, used when considering the inclusion of technologies into the National Reimbursement Drug List. HTA touches upon the subjects of clinical and cost effectiveness, as well as of ethical, legal, social and organizational aspects of the actual use of a specific technology in medicine. In the presented article, the basic terms and types of HTA are highlighted. The article provides an overview of the activities of leading international organizations in the sphere of HTA and the problems, the researchers face in high and middle level income countries. It also describes the perspectives of further promotion of HTA methodologies in other countries.

Key words: health technology; medical technology; health technology assessment; medical technology assessment; health economics; HTA agencies; international experience.

Bibliographic description: Yagudina RI, Arinina EE, Kondratieva BB, Koroleva NI, Merkulov VA. International experience and prospects for development of health technology assessment. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 59–64.

Последние десятилетия были сопряжены с активным развитием медицинской науки и техники. Это способствовало появлению большого количества новых технологий, которые позволяют более эффективно и качественно предотвращать и лечить различные заболевания. В то же время современные медицинские технологии, как правило, стали характеризоваться и более высокой стоимостью. Вследствие этого возросла нагрузка на бюджеты здравоохранения, что в условиях ограниченных ресурсов, выделяемых на здравоохранение, становится достаточно серьезной проблемой для всех стран мира. В связи с этим все более значимую роль в мировом здравоохранении и экономике стала играть актуальная, прозрачная, всеобъемлющая и основанная на проверенных данных оценка технологий здравоохранения.

Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) — это систематическая оценка свойств, эффектов и/или факторов, влияющих на состояние здравоохранения.

Она может касаться как прямых, планируемых последствий применения технологии, так и косвенных, не планируемых.

ОТЗ является наиболее важным и полезным инструментом в процессе принятия решений в сфере здравоохранения, т.к. проводится с участием специалистов из различных сфер, что обеспечивает объективность и прозрачность исследований. ОТЗ чаще всего используется в качестве основного аргумента при принятии решений о включении технологий в список возмещения и в льготные списки. Более того, ОТЗ позволяет аккумулировать и систематизировать актуальные клинические и экономические данные о новых и уже действующих технологиях здравоохранения.

Одно из наиболее емких определений понятия «технологии здравоохранения» было дано Международной сетью агентств по оценке технологий здравоохранения (*International Network of Agencies for HTA — INAHTA*), основанной в 1993 г. Согласно *INAHTA* под

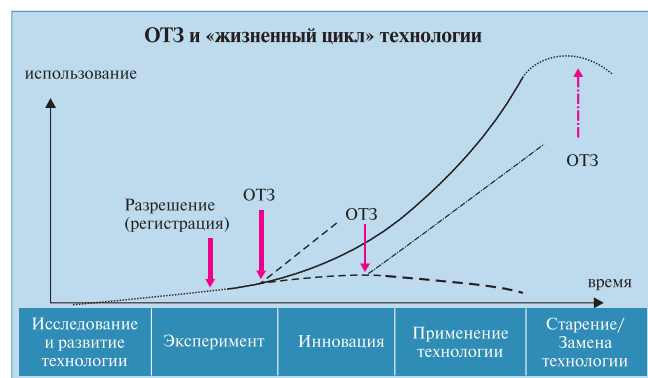


Рис. 1. Влияние ОТЗ на различные этапы жизненного цикла технологии [1]

Технологией Здравоохранения (ТЗ) понимают любое вмешательство, которое может быть использовано для улучшения здоровья, профилактики, диагностики и лечения заболевания, реабилитации и долгосрочного ухода. При этом технологиями здравоохранения называют любые ресурсы, используемые для удовлетворения потребностей сохранения здоровья как здоровых, так и больных людей. В данное понятие входят: лекарственные препараты, приборы, оборудование и материалы, а также медицинские процедуры. Кроме того, широкий спектр ТЗ дополняется системами обеспечения электронной истории болезни, телемедицины, электронных формуляров лекарственных средств и организационно-управленческими системами [1].

Влияние ОТЗ на различные этапы жизненного цикла технологии представлено на рисунке 1.

Так, прежде всего ОТЗ влияет на новую технологию на этапе эксперимента, на котором технология может получить «инновационный статус», затем на этапе применения, который позволит расширить зону применения при доказанном преимуществе данной технологии посредством ОТЗ. ОТЗ крайне важна и на

этапе использования технологии, т.к. именно она позволит исключить данную технологию из обращения, заменив при этом ее на более инновационную [2].

В настоящее время в мировом сообществе не существует единого общепринятого подхода к проведению ОТЗ [3]. На рисунке 2 обобщены основные методологические направления в зависимости от стран, в которых они используются.

Из данных, представленных на рисунке 2, видно, что такие страны, как Великобритания, Южная Корея, Польша, Венгрия проводят в основном экономическую оценку ТЗ, а Франция, Италия, Япония придерживаются ОТЗ, основанной на количественной оценке. В свою очередь Австралия, Канада, Швеция используют сбалансированную методологию оценки ТЗ, которая учитывает сразу несколько аспектов: фармакоэкономический, социальный и клинический [3].

В настоящее время Всемирным банком принята классификация стран по уровню доходов на душу населения, что является более объективным способом оценки, чем принятые ранее понятия «развитые и развивающиеся страны». В то же время следует отметить, что средний доход на душу населения не может являться наиболее полной характеристикой развития экономики страны, так как в одну и ту же категорию попадают страны с сильно различающимися рынками и экономиками. Так, например, к группе стран со средним уровнем доходов относятся: Турция, Бразилия, Венгрия, Таиланд, Малайзия, Южная Африка, Украина, Марокко, Мексика, а также Габон, Нигерия, Колумбия. Следует отметить, что некоторые страны с номинально высоким уровнем дохода на душу населения (Центральная Европа, Россия, Чили) по многим критериям схожи со странами со средним уровнем дохода на душу населения.

По состоянию на май 2014 года все государства и территории классифицировались по трем категориям:



Рис. 2. Подходы к проведению оценки технологий здравоохранения [3]

1) страны с высоким уровнем дохода на душу населения (от \$ 12,616 и выше);

2) страны со средним уровнем дохода на душу населения (от \$ 1,036 до \$ 12,615):

- страны с уровнем дохода выше среднего (от \$ 12,615 до \$ 4,085);

- страны с уровнем дохода ниже среднего (от \$ 4,085 до \$ 1,036);

3) страны с низким уровнем дохода на душу населения (от \$ 1,035 и ниже) [11].

Однако не все страны со средним уровнем дохода имеют одинаковый уровень развития ОТЗ. Так, в Польше, Венгрии, Бразилии, Южной Корее действует частично или полностью выстроенная система ОТЗ, а в Чехии, Турции, Болгарии фармакоэкономический критерий при принятии решений учитывается, но не закреплён законодательно, а в Южной Африке и Украине системы ОТЗ отсутствуют вовсе.

Большинство стран со средним уровнем дохода на душу населения ориентируются на уже существующие структуры ОТЗ в соответствии с академическими, языковыми, культурными связями с той или иной страной. Так, наибольший интерес отмечается к ОТЗ в Великобритании, Канаде, Австралии, Франции и Швеции. Однако алгоритмы оценки, принятые в этих странах, очевидно, не могут перениматься без изменений ввиду различных законодательных и структурных предпосылок [14].

По мнению David Danko общими на сегодняшний день проблемами проведения ОТЗ в странах со средним уровнем доходов являются:

- политизированный процесс принятия решений;
- небольшое количество независимых специализированных органов, принимающих решения в сфере здравоохранения, и множество плательщиков, незнакомых с методами ОТЗ, что в свою очередь мешает им понимать комплексные решения в сфере ОТЗ;

- жесткие бюджетные ограничения, высокая степень политизированности процессов возмещения приводят к необъективной оценке, зачастую рассматривается только показатель «влияния на бюджет», другие подходы игнорируются;

- недостаток местных эпидемиологических данных, их ограниченность и нерепрезентативность;

- ограниченный доступ к надежным эпидемиологическим данным, что осложняет процесс адаптации фармакоэкономических моделей и эффективной поддержки при принятии решений о возмещении технологии;

- недостаток экспертов и возможностей. Обычно базовое фармакоэкономическое образование доступно для студентов большинства медицинских вузов. Однако дальнейшее обучение специалистов все еще является актуальной задачей в этих странах;

- отсутствие связи между ОТЗ и системой принятия решений в сфере здравоохранения;

- отсутствие официально принятых методических рекомендаций для проведения анализа «затраты—эф-

фективность», анализа «влияния на бюджет» [4].

Важно отметить, что вне зависимости от страны, где проводится исследование, ОТЗ должна проводиться с адаптацией к конкретным условиям. Поэтому одной из важнейших задач международных организаций по ОТЗ является обеспечение местных ученых полной информацией по данной тематике, которая может использоваться для адаптации будущих местных исследований и поможет проводить экспертизы на местном уровне. В связи с этим специально созданная при ВОЗ рабочая группа по ОТЗ в развивающихся странах определила основные проблемы, с которыми сталкиваются исследователи в разных странах при переносе результатов исследований из других стран, а именно различия в следующих данных:

- эпидемиологической обстановке;
- природных условиях;
- финансовых ресурсах;
- финансировании систем здравоохранения;
- этическом отношении к медицинским вмешательствам;
- технологических возможностях и ресурсах;
- квалификации персонала;
- состоянии систем контроля за качеством.

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В СФЕРЕ ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

С целью консолидации усилий в области ОТЗ на сегодняшний день созданы и активно работают несколько международных сообществ и агентств, которые занимаются проблемами ОТЗ как на международном уровне, так и на уровне отдельных стран [3].

HTAi International (HTAi) — международное общество по ОТЗ. Международное общество по ОТЗ (HTAi) — профессиональное научное сообщество, созданное в 2003 г. и объединяющее всех участников процессов разработки и использования оценки технологий здравоохранения. На сегодняшний день в HTAi насчитывается более чем 1200 членов из 59 стран.

В HTAi входят:

- исследователи;
- агентства по ОТЗ;
- лица, принимающие решения в здравоохранении;
- академические институты;
- пациенты/потребители;
- медицинские учреждения (ЛПУ).

Миссия HTAi — поддержка и развитие ОТЗ, повышение уровня понимания и использования ОТЗ по всему миру в качестве научно-обоснованного и мультидисциплинарного инструмента принятия решений относительно внедрения эффективных инновационных технологий и рационального использования уже имеющихся ресурсов в здравоохранении.

Под эгидой HTAi проводятся ежегодные международные конференции, созданы подгруппы по наиболее важным темам, выступающие в роли международ-

ной сети обмена информацией в специальных областях данного направления. К этим темам относятся: этические проблемы ОТЗ, ОТЗ в развивающихся странах, исключение неэффективных технологий из программ льготного финансирования (дезинвестиции), ОТЗ в больничных учреждениях, ОТЗ в процессах возмещения и страхования, взаимодействия ОТЗ и регуляторных органов, проблема недостаточной вовлеченности общества в процессы ОТЗ [5].

Международная сеть агентств по ОТЗ (International Network of Agencies for HTA – INAHТА) была организована в 1993 г. и в настоящее время включает 57 агентств из 32-х стран Северной и Южной Америки, Европы, Африки, Азии, а также из Австралии и Новой Зеландии. Членами *INAHТА* являются некоммерческие организации, занимающиеся ОТЗ и связанные с региональными и национальными органами власти.

Основными направлениями деятельности организации являются:

- внешнее сотрудничество с международными и региональными организациями (ВОЗ, *EUnetHTA*, *HTAi*);
- внутреннее взаимодействие и обмен информацией в рамках запланированных проектов;
- изучение влияния ОТЗ на процессы в здравоохранении, вовлечение потребителя в процессы ОТЗ, изучение различий в результатах ОТЗ по одним и тем же технологиям;
- обеспечение качественных исследований и различных методических рекомендаций;
- создание образовательных программ и переводы глоссария *INAHТА* по ОТЗ [6].

Европейская сеть по ОТЗ (European Network for HTA – EUnetHTA) начавшая работу в 2005 г., сегодня представляет собой сеть из 68-ми организаций по ОТЗ из 28-ми стран Евросоюза, а также из Норвегии и Швейцарии. Целью *EUnetHTA* является распространение информации об ОТЗ по всей Европе, обмен и поддержка стратегических решений по ОТЗ среди национальных агентств по ОТЗ, научно-исследовательских институтов и министерств здравоохранения государств-членов. *EUnetHTA* призвана обеспечить более эффективное использование ресурсов, повысить качество оценки новых технологий здравоохранения и обоснованность выбора той или иной технологии.

Основными направлениями деятельности *EUnetHTA* являются:

- координирование действий (разработка эффективной стратегии работы организации на Европейском, национальном и региональном уровнях);
- распространение информации;
- работы по Базовой модели ОТЗ (разработка методологических руководств, онлайн-моделей, обновление Базовой модели ОТЗ);
- оценка относительной эффективности лекарственных средств (разработка методологических руководств, онлайн-моделей, помогающих проводить

данную оценку);

- создание эффективной системы распространения информации об ОТЗ и работе *EUnetHTA*;
- создание стратегии и бизнес-модели взаимодействия стран-участниц *EUnetHTA* [7].

Сеть агентств по ОТЗ стран Юго-Восточной Азии (HTAsiaLink) была основана в 2012 году. Сегодня в ней состоят 9 организаций из Кореи, Китая, Японии, Малайзии, Таиланда, Сингапура, Филиппин. *HTAsiaLink* сотрудничает с рядом агентств из Австралии и Национальным институтом клинического совершенствования (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*).

Целью *HTAsiaLink* является объединение специалистов в области ОТЗ из стран Азии, обмен знаниями и проведение прозрачной и квалифицированной оценки технологий здравоохранения.

В настоящее время Сеть азиатских агентств по ОТЗ занимается совместной оценкой различных ТЗ, а также проводит методологические исследования, такие как измерения значений качества жизни в странах Юго-Восточной Азии и значений *QALY* и порога готовности платить в данном регионе. *HTAsiaLink* имеет свой интернет-сайт и новостной журнал, выходящий три раза в год [8].

Сеть агентств по ОТЗ стран Северной, Центральной и Южной Америки (The Health Technology Assessment Network of the Americas; RedETSA – La Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de las Américas) была основана в 2011 году. В данной организации состоят агентства из 13 стран: Аргентины, Боливии, Бразилии, Канады, Чили, Колумбии, Коста-Рики, Кубы, Эквадора, Мексики, Парагвая, Перу, Уругвая. Всего в *RedETSA* представлены 25 агентств.

История данной организации началась с ежегодного заседания *HTAi*, проходившего в Рио-де-Жанейро в 2011 году, где было принято решение о создании аналогичной организации на территории Северной, Центральной и Южной Америки.

На данный момент *RedETSA* ведет активную работу по созданию методических указаний по проведению ОТЗ, изучаются особенности и проблемы проведения оценки технологий в данном регионе. Также *RedETSA* активно сотрудничает с *INAHТА*, *EUnetHTA*, *HTAsiaLink* в вопросах обмена информацией и обучения специалистов в области ОТЗ [9].

Сотрудничающие Центры ВОЗ и их международные отделы. В 2009 во время международной конференции *HTAi* была создана Международная Сеть сотрудничающих Центров ВОЗ по вопросам ОТЗ. Данная сеть занимается изучением и внедрением ОТЗ по всему миру. Ее целью является объединение организаций по ОТЗ из всех стран для сотрудничества и получения более точных глобальных данных по разным проектам. В настоящее время сеть включает организации по ОТЗ из Швеции, Испании, Ирландии, Египта, США, Бразилии, Дании, Норвегии, Чехии, Австралии, Китая, Малайзии, Колумбии, Мексики.

Она взаимодействует с другими известными международными сообществами по ОТЗ, включая *HTAi* и *INAHTA*, с целью обмена опытом и консолидации международного ОТЗ сообщества [10].

СОСТОЯНИЕ ОТЗ В РОССИИ

В последние годы в нашей стране наблюдается тенденция постепенной передачи все большего числа функций в сфере государственной системы здравоохранения от федерального центра субъектам Российской Федерации. Поэтому все более важной становится задача оптимального использования имеющихся в распоряжении системы здравоохранения ресурсов. В связи с этим оценка технологий здравоохранения в Российской Федерации приобретает все более актуальный статус. Около 10 лет назад в систему здравоохранения Российской Федерации стал внедряться фармакоэкономический подход. В настоящий момент в той или иной степени он применяется

многими участниками здравоохранения. Например, фармакоэкономическое обоснование требуется при подаче документов для внесения лекарственных препаратов в возмещаемые списки [1]. Однако общезаконодательная система по ОТЗ до настоящего времени не разработана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный обзор существующих методов и структур ОТЗ показал, что за последние десятилетия ОТЗ стала важным инструментом при принятии решений в сфере здравоохранения в различных странах по всему миру. Также подробно описаны механизмы международного сотрудничества специалистов и организаций по ОТЗ, приведены перспективы дальнейшего распространения методик по оценке технологий здравоохранения в другие страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриев РУ, Ягудина РИ, Правдюк НГ. Оценка технологий здравоохранения. М.: МИА; 2013.
2. Kalo Z. Capacity Building for HTA Implementation in Middle-Income Countries: The Case of Hungary. Value In Health Reg Issues 2013; (2): 264.
3. Хабриев РУ, Ягудина РИ, Аринина ЕЕ, Угрехелидзе ДТ, Скоробогатов ВК. Оценка технологий здравоохранения. Международный опыт и перспективы развития. Современная организация лекарственного обеспечения 2014; 2: 16–20.
4. Danko D. Health technology assessment in middle-income countries: recommendations for a balanced assessment system. Journal of Market Access & Health Policy 2014; 2: 231–81.
5. Available from: <http://www.htai.org>.
6. Available from: <http://www.inahta.org>.
7. Available from: <http://www.eunetha.eu/> <http://htasialink.org>.
8. Available from: <http://www.htasialink.org>.
9. Available from: <http://www.ispor.org/consortiums/LatinAmerica/articles>.
10. Available from: <http://www.who.int>.
11. Available from: <http://www.worldbank.org>.
12. Gulacsi L, Orlewska E, Pentek M. Health economics and health technology assessment in Central and Eastern Europe: a dose of reality. Eur J Health Econ. 2012; 13: 525–31.
13. Available from: <http://www.health.gov.au/hta> - Australian Government Department of Health and Ageing's Health Technology Assessment (HTA) Website.
14. Lopert R. A «4th Hurdle» system two decades strong: Health Technology Assessment in Australia; 2012.
15. Available from: <http://www2.cde.org.tw/action/uploadfile/2012/0724/5.HTA%20in%20Australia%20-%20Lopert.pdf>
16. Harousseau J-L. Haute Autorité de Santé and the evolution and impact of HTA in France, 2011. Available from: http://www.htai2011.org/documents/Jean%20Harousseau_Ter.pdf.
17. Raftery J, Powell J. Health Technology Assessment in the UK. The Lancet 2013; 382(9900): 1278–85.
18. Kuchenbecker R. Institutionalizing Health Technology Assessment in Brazil: Challenges Ahead. Value In Health Regional Issues 2013; 1: 257–61.
19. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/english>.
20. Available from: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=397>.
21. Available from: http://www.farmakoekonomika.cz/ps_guidelines.htm.
22. Kalo Z. Capacity Building for HTA Implementation in Middle-Income Countries: The Case of Hungary. Value In Health Regional Issues 2013; (2): 264.
23. Yan-Jun Zhang, Zhi-Liu Tang. Health Technology Assessment in China. Health Affairs 2013, 32(2): 438. Available from: http://www.metaweb.hu/index.php?option=com_content&view=article&id=18&Itemid=45&lang=en.
24. Shemer J, Shani M. Health technology management in Israel: HTA in action. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2009; 1: 134–39.

REFERENCES

1. Habriev RU, Yagudina RI, Pravdyuk NG. Health technology assessment. Moscow: MIA; 2013 (in Russian).
2. Kalo Z. Capacity Building for HTA Implementation in Middle-Income Countries: The Case of Hungary. Value In Health Reg Issues 2013; (2): 264.
3. Habriev RU, Yagudina RI, Arinina EE, Ugrehelidze DT, Skorobogatov VK. Health technology assessment. Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya 2014; (2): 16–20 (in Russian).
4. Danko D. Health technology assessment in middle-income countries: recommendations for a balanced assessment system. Journal of Market Access & Health Policy 2014; 2: 231–81.
5. Available from: <http://www.htai.org>.
6. Available from: <http://www.inahta.org>.
7. Available from: <http://www.eunetha.eu/> <http://htasialink.org>.
8. Available from: <http://www.htasialink.org>.
9. Available from: <http://www.ispor.org/consortiums/LatinAmerica/articles>.
10. Available from: <http://www.who.int>.
11. Available from: <http://www.worldbank.org>.
12. Gulacsi L, Orlewska E, Pentek M. Health economics and health technology assessment in Central and Eastern Europe: a dose of reality. Eur J Health Econ. 2012; 13: 525–31.
13. Available from: <http://www.health.gov.au/hta> - Australian Government Department of Health and Ageing's Health Technology Assessment (HTA) Website.
14. Lopert R. A «4th Hurdle» system two decades strong: Health Technology Assessment in Australia; 2012.
15. Available from: <http://www2.cde.org.tw/action/uploadfile/2012/0724/5.HTA%20in%20Australia%20-%20Lopert.pdf>
16. Harousseau J-L. Haute Autorité de Santé and the evolution and impact of HTA in France, 2011. Available from: http://www.htai2011.org/documents/Jean%20Harousseau_Ter.pdf.
17. Raftery J, Powell J. Health Technology Assessment in the UK. The Lancet 2013; 382(9900): 1278–85.
18. Kuchenbecker R. Institutionalizing Health Technology Assessment in Brazil: Challenges Ahead. Value In Health Regional Issues 2013; 1: 257–61.
19. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/english>.
20. Available from: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=397>.
21. Available from: http://www.farmakoekonomika.cz/ps_guidelines.htm.
22. Kalo Z. Capacity Building for HTA Implementation in Middle-Income Countries: The Case of Hungary. Value In Health Regional Issues 2013; (2): 264.
23. Yan-Jun Zhang, Zhi-Liu Tang. Health Technology Assessment in China. Health Affairs 2013, 32(2): 438. Available from: http://www.metaweb.hu/index.php?option=com_content&view=article&id=18&Itemid=45&lang=en.
24. Shemer J, Shani M. Health technology management in Israel: HTA in action. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2009; 1: 134–39.

25. Available from: <http://neca.re.kr/eng/>. Jeonghoon Ahn. Health Technology Assessment in South Korea, 2012 HTA and Coverage Decisions Conference Taipei, Taiwan. Available from: <http://www2.cde.org.tw/action/upload-file/2012/0724/4.HTA%20Korea%202012%20Jeonghoon%20Ahn.pdf>.
26. Hass B, Pooley J, Feuring M, Suvana V, Harrington A. Health technology assessment and its role in the future development of the Indian healthcare sector. *Perspective Clinical Research* 2012; 3(2): 66–72.

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.

Аринина Евгения Евгеньевна. Преподаватель Центра образовательных программ, канд. мед. наук.

Королева Надежда Игоревна. Старший преподаватель Центра образовательных программ.

Кондратьева Бэла Батразовна. Преподаватель Центра образовательных программ.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ягудина Роза Исмаиловна; Yagudina@expmed.ru

Статья поступила 14.07.2014 г.

25. Available from: <http://neca.re.kr/eng/>. Jeonghoon Ahn. Health Technology Assessment in South Korea, 2012 HTA and Coverage Decisions Conference Taipei, Taiwan. Available from: <http://www2.cde.org.tw/action/upload-file/2012/0724/4.HTA%20Korea%202012%20Jeonghoon%20Ahn.pdf>.

26. Hass B, Pooley J, Feuring M, Suvana V, Harrington A. Health technology assessment and its role in the future development of the Indian healthcare sector. *Perspective Clinical Research* 2012; 3(2): 66–72.

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.

Arinina EE. Lecturer of the Center for Educational Programs. Candidate of Medical Sciences.

Koroleva NI. Senior lecturer of the Center for Educational Programs.

Kondratieva BB. Lecturer of the Center for Educational Programs.

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

Принята к печати 07.08.2014 г.