

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

СОДЕРЖАНИЕ

№3 2013

К читателям	3
ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
О.В. Гунар, И.А. Буйлова, Л.В. Колосова, А.В. Доренская Применение валидационных исследований для оценки микробиологических методик	4
И.В. Сакаева, Н.Д. Бунятян, Е.Л. Ковалева, Е.И. Саканян, Л.И. Митькина, И.А. Прокопов, Е.С. Шелехина, Ю.В. Митькина Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт.	8
Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сюбаев, А.Л. Тиханова, А.Н. Васильев Экспертные критерии доклинической оценки безопасности лекарственной терапии у пациентов педиатрической популяции	12
В.А. Меркулов, Н.Ф. Никитюк, М.А. Горбунов, Ю.И. Обухов, Е.А. Соловьев, В.А. Шевцов, А.В. Рукавишников Организация и проведение клинических исследований вакцинных препаратов с целью их государственной регистрации	19
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
В.В. Чистяков Некоторые особенности биоаналитической части изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов	24
А.С. Колбин К вопросу о нежелательных реакциях при применении биологических лекарственных средств	29
А.Б. Прокофьев Влияние на качество жизни – важный критерий оценки лекарственных средств.	33
ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ	
М.В. Супотницкий, А.Н. Миронов, А.А. Елапов, О.В. Фадейкина Стандартные образцы иммунобиологических лекарственных препаратов как объекты интеллектуальной собственности	36
М.С. Воробьева, В.А. Меркулов, И.П. Ладыженская, А.В. Рукавишников, В.А. Шевцов История создания и оценка качества современных вакцин клещевого энцефалита отечественного и зарубежного производства	40
В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, В.К. Лепяхин, Б.К. Романов, Т.А. Ефремова Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе	45
Е.В. Ших, В.М. Булаев, О.А. Демидова, Н.М. Крутикова, Е.А. Сокова Безопасность применения лекарственных растительных препаратов: лекарственные растения с гормональной активностью	49
Д.А. Сычев, В.Г. Кукус Модель внедрение технологий персонализированной медицины в клиническую практику: взгляд клинического фармаколога	53
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ	
И.Г. Осипова В.Ф. Евлашкина, И.В. Сакаева, Е.И. Саканян К вопросу разработки национальных стандартов качества на иммунобиологические лекарственные средства – пробиотики	55
ФАРМАКОЭКОНОМИКА	
Н.Д. Бунятян, Д.Б. Утешев, Л.В. Корсун, М.В. Воронкина, А.В. Свириденко Фармакоэкономические аспекты применения амиодарона и пропafenона при терапии фибрилляции предсердий	60
К сведению авторов	64

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

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
В.М. Булаев
А.Н. Васильев
А.Р. Волгин
М.А. Горбунов
О.В. Гунар
М.В. Журавлева
Е.Л. Ковалева
В.Г. Кукус
В.К. Лепяхин
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. Хаитов (Москва)
В.П. Чехонин (Москва)

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

© Ведомости НЦЭСМП

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

Телефоны: +7 (495) 214-62-33 (редакция);

625-43-50 (факс); +7 (495) 625-43-42 (секретариат)

E-mail: vedomosti@regmed.ru

http://www.regmed.ru

Подписано в печать 04.09.2013.

Формат 60х90/8. Печ. л. 8,0

Бумага мелованная. Печать офсетная

Заказ № 299. Тираж 500 экз.

Отпечатано в ЗАО «Гриф и К»

300062, г. Тула, ул. Октябрьская, 81-а

Тел.: +7 (4872) 47-08-71, тел./факс: +7 (4872) 49-76-96

grif-tula@mail.ru, www.grif-tula.ru



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

V.M. Bulaev

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*)

A word to the Reader 3

EXPERT EVALUATION OF MEDICINES

O.V. Gunar, I.A. Bulova, L.V., Kolosova, A.V. Dorenskaya
Validation studies for the assessment of microbiological methods. 4

I.V. Sakaeva, N.D. Bunyatyan, E.L. Kovaleva, E.I. Sakanyan,
L.I. Mit'kina, I.A. Prokopov, E.S. Shelekhina, Yu.V. Mit'kina
Basic approaches to drug stability studies: domestic and international experience 8

G.N. Engalycheva, R.D. Syubaev, A.L. Tikhanova, A.N. Vasiliev
Expert criteria for preclinical safety evaluation of drug therapy in pediatric patients 12

V.A. Merkulov, N.F. Nikityuk, M.A. Gorbounov, Yu.I. Obukhov, E.A. Soloviev,
V.A. Shevtsov, A.V. Rukavishnikov
Arranging and conducting vaccine clinical trials for the purpose
of marketing authorization. 19

CLINICAL PHARMACOLOGY

V. V. Chistyakov
Certain aspects of the bioanalytical part of drug bioequivalence studies. 24

A.S. Kolbin
On the question of adverse reactions to administrating biological medicines 29

A.B. Prokofiev
The impact on the quality of life as an important aspect of drug expert evaluation 33

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

M.V. Supotnitskiy, A.N. Mironov, A.A. Elapov, O.V. Fadeykina
Reference Immunobiological preparations as an intellectual property asset 36

M.S. Vorobieva, V.A. Merkulov, I.P. Ladyzhenskaya, A.V. Rukavishnikov, V.A. Shevtsov
The history and quality evaluation of tick-borne encephalitis vaccine 40

V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyan, I.V. Sakaeva, V.K. Lepakhin,
B.K. Romanov, T.A. Yefremova
New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union 45

E.V. Shikh, V.M. Bulayev, O.A. Demidova, N.M. Krutikova, E.A. Sokova
Safety of herbal medicines: medicinal plants with hormonal activity 49

D.A. Sychev, V.G. Kukes
The model of introducing personalized medicine technologies into clinical practice:
view of a clinical pharmacologist 53

STATE PHARMACOPOLY

I.G. Osipova, V.F. Yevlashkina, I.V. Sakaeva, E.I. Sakanyan
On the question of developing quality standards
for immunobiological preparations – probiotics 55

PHARMACOECONOMICS

N.D. Bunyatyan, D.B. Uteshev, L.V. Korsun, M.V. Voronkina, A.V. Sviridenko
Pharmacoeconomic aspects of amiodarone and propafenone administration
in the treatment of atrial fibrillation 60

To Our Authors. 64



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

© SCEMAP Bulletin

Address: 127051, Moscow, Petrovskiy boulevard 8

Tel: +7 (495) 214-62-33 (editors office);

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

E-mail: vedomosti@regmed.ru

http://www.regmed.ru

Passed for printing 04.09.2013.

Format 60×90/8.

Printed sheets: 8,0

Enamel-paper. Offset printing.

Order № 299.

Circulation of 500 copies

Printed by Closed joint stock company Grif & Co

300062, Tula, Oktyabrskaya, 81a

К ЧИТАТЕЛЯМ

Указ Президента Российской Федерации № 598 от 07 мая 2012 г. «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» открыл новый этап в развитии охраны здоровья населения нашей страны. В целях дальнейшего совершенствования государственной политики в сфере здравоохранения, направленной на сохранение и укрепление здоровья граждан Российской Федерации, увеличение продолжительности их жизни, Указом Президента Правительству Российской Федерации были поставлены задачи — снижение смертности от социально значимых болезней, дорожно-транспортных происшествий и младенческой смертности. Отдельной задачей поставлено доведение объема производства отечественных лекарственных средств по номенклатуре перечня стратегически значимых лекарственных средств и перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов до 90 процентов.

Для выполнения этих задач в соответствии с Указом Президента было необходимо разработать и утвердить:

до 1 марта 2013 года комплекс мер, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи населению на основе государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»;

разработать и утвердить до 1 января 2013 года Стратегию развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года;

разработать до 1 января 2013 года Стратегию лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и план ее реализации.

Все эти стратегические документы, предусмотренные Указом Президента, были разработаны Министерством здравоохранения Российской Федерации и утверждены Правительством Российской Федерации в установленный срок. В настоящее время для их реализации начаты и активно проводятся широкомасштабные преобразования, главной целью которых является совершенствование, доступность и качество медицинской помощи.

Перспектива развития отечественного здравоохранения на ближайший пятилетний период представлена в недавно принятом документе «План деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2013–2018 годы» (План), который разработан на основании поручения Президента Российской Федерации В.В. Путина от 18 мая 2013 г. № Пр-1132. Цели Плана Министерства определены на основании целевых индикаторов, установленных Указами Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. №№ 597–606.

Цели деятельности и ключевые события Плана направлены на обеспечение доступности медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки, что обеспечит повышение качества жизни населения Российской Федерации.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) является крупнейшим в нашей стране научно-экспертным учреждением, которое обеспечивает формирование гармонизированной с международными требованиями и подходами научно-методической и информационной базы экспертной оценки соотношения «польза–риск» здоровью на этапе регистрации и обращения лекарственных средств.

Наряду с другими ведомственными научными учреждениями, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России активно вносит свой вклад в выполнение Плана. Представленные в данном номере журнала материалы дают читателю представление о работе нашего учреждения по выполнению конкретных пунктов Плана.

В соответствии с уставом учреждения основные усилия по выполнению Плана сконцентрированы на направлении 1.7. «Доступность качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов, формирование рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы лекарственного обеспечения».

Результаты работы в рамках этого направления представлены в большинстве публикаций номера.

Экспертизе качества лекарственных средств посвящены публикации по оценке их микробиологической чистоты, изучению стабильности, оценке качества вакцин для профилактики клещевого энцефалита, разработке стандартов качества на иммунобиологические препараты-пробиотики.

Экспертизе эффективности лекарственных средств посвящены статьи по организации и проведению клинических исследований вакцинных препаратов, изучению биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

Результаты в рамках Направления 2.10 — запланированное ключевое событие 2.10.2. «Обеспечиваются требования безопасности и эффективности лекарственных средств: государственный контроль при обращении лекарственных средств» — представлены в публикациях, посвященных анализу изменений европейского законодательства в сфере мониторинга безопасности лекарственных средств, нежелательным реакциям на биопрепараты и безопасности применения лекарственных средств растительного происхождения.

Результаты в рамках Направления 4.1 «Развитие медицинской науки, трансляционной медицины и инноваций в сфере здравоохранения, повышение результативности фундаментальных и прикладных научных биомедицинских исследований» представлены в публикациях по разработке подходов к прогнозированию безопасности лекарственных средств, применяющихся в педиатрии, значению оценки качества жизни для экспертизы лекарственных средств, внедрению технологий персонализированной медицины в клиническую практику, а также защите стандартных образцов иммунобиологических препаратов как объектов интеллектуальной собственности.

Таким образом, представленные материалы номера не только отражают результаты многогранной деятельности нашего научного учреждения, но и направлены на достижение такой зафиксированной в Пlane цели как «Обеспечение публичной открытости Плана деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации и актуальной информации о фактических результатах его выполнения».

Главный редактор,
профессор А.Н. Миронов



ПРИМЕНЕНИЕ ВАЛИДАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДИК

О.В. Гунар, И.А. Буйлова, Л.В. Колосова, А.В. Доренская

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
gunar@expmed.ru

Резюме: В статье представлены параметры валидации, рекомендуемые для микробиологических методов оценки качества лекарственных средств. Подтверждены сроки хранения инокулятов фармакопейного тест-штамма *B. cereus* ATCC 10702, используемого для работы в лаборатории микробиологии. Представлены экспериментальные данные и рассчитаны параметры валидации, которые доказывают и обосновывают возможность применения изучаемого микробиологического метода для определения количественного содержания цианокобаламина в диапазоне от 0,025 до 0,075 мкг/мл в многокомпонентных поливитаминных препаратах.

Ключевые слова: микробиологические методы, параметры валидации, тест-штамм микроорганизма, количественное содержание цианокобаламина.

VALIDATION STUDIES FOR THE ASSESSMENT OF MICROBIOLOGICAL METHODS

O. V. Gunar, I. A. Builova, L. V. Kolosova, A. V. Dorenskaya

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

Abstract: The present article describes the validation parameters recommended for microbiological methods of drug quality assessment. The shelf-life for pharmacopoeia test strain inoculum of *B. cereus* ATCC 10702, used in the Laboratory of microbiology, has been confirmed. It also adduces experimental and calculated data validation parameters which prove and justify the possibility of using microbiological method under study for the assay of cyanocobalamin content in a range from 0.025 to 0.075 mg / mL in compound multivitamin preparations.

Key words: microbiological methods, validation parameters, microorganism test strain, cyanocobalamin assay content.

К основным требованиям *GMP* при оценке процессов и процедур, выполняемым как в производственных лабораториях испытания качества лекарственных средств (ЛС), так и в экспертных организациях, относится валидация.

Любое валидационное исследование предполагает создание документально оформленной доказательной базы, которая с высокой степенью убедительности подтверждала бы, что тот или иной запланированный

процесс неуклонно способствует достижению намеченных конкретных результатов, а используемые методы применяются обоснованно в полном соответствии с установленными требованиями. Среди используемых методов оценки качества ЛС выделяются микробиологические. Ввиду того, что с помощью микробиологических методов выявляют, идентифицируют микроорганизмы-контаминанты ЛС или используют стандартные тест-штаммы микроорганиз-

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВАЛИДАЦИОННЫХ ПАРАМЕТРОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ И КАЧЕСТВЕННОМ ИСПЫТАНИЯХ

Валидационные параметры	Микробиологические методы	
	качественные	количественные
Правильность	нет	да
Прецизионность	нет	да
Специфичность	да	да
Предел обнаружения	да	да
Количественное определение предела обнаружения	нет	да
Линейность	нет	да
Диапазон применения	нет	да
Надежность	да	да
Устойчивость	да	да

мов, указанные методы принципиально отличаются от физико-химических и биохимических. Поэтому недостаточно использовать известные процедуры валидации аналитических методик с утвержденными параметрами.

Для микробиологических методов оценки качества ЛС рекомендуются следующие параметры валидации: правильность, прецизионность, специфичность, надежность, устойчивость методик [1, 2, 3]. При этом количественные и качественные микробиологические методы требуют различных подходов при выполнении валидационных процедур. Прежде всего, это касается перечня валидационных параметров. В таблице 1 приводится сравнение количественных и качественных методов с точки зрения необходимых и достаточных параметров валидации.

Целью настоящей работы было провести отдельные валидационные процедуры и представить с помощью некоторых из вышеуказанных параметров обоснование определенных микробиологических (количественных) методов, то есть показать на примерах значение валидации микробиологических методов.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи.

1. С помощью валидационной процедуры подтвердить сроки лабораторного хранения инокулятов с различными концентрациями фармакопейного тест-штамма *B. cereus*, в течение которых сохраняется их жизнеспособность.

2. На основании рассчитанных валидационных параметров оценить микробиологический метод количественного определения содержания витамина В12 (цианокобаламина).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тест-штаммы микроорганизмов: *Bacillus cereus* ATCC 10702 (ГФ XII изд., ч.1, ОФС «Микробиологическая чистота»), *Escherichia coli* 113-3 (ГФ XI изд., вып.2, 1990 г., стр. 49–52, раздел 6 «Определение цианокобаламина (витамина В₁₂)»).

Статистическую обработку полученных результатов и построение контрольных карт Шухарта проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.1.478.

Контрольные карты Шухарта [4]:

- это линейные графики, построенные на основании данных измерений показателей процесса (в частности хранения), оцениваемых на основании данных, получаемых выборочно через примерно равные интервалы времени;
- инструмент, позволяющий отслеживать ход протекания процесса и воздействовать на него, предупреждая отклонения от предъявленных к процессу требований (или реагируя на отклонения). Карты количественных определений обычно отражают состояние процесса через разброс (изменчивость от наблюдения к наблюдению) и через располо-

жение центра (среднее значение). Поэтому контрольные карты для количественных данных почти всегда применяют и анализируют парами — одна карта для расположения, другая — для размахов. Наиболее часто используют пару $\bar{X}$ - и R -карту. На оси абсцисс отложены интервалы времени, через которые производили определение количества жизнеспособных клеток тест-микроорганизма, на оси ординат — средние значения и размах от среднего (для $\bar{X}$ - и R -карт соответственно).

Для решения первой задачи валидационное исследование проводили следующим образом. Стандартизованную по оптическому стандарту мутности взвесь тест-штамма в растворе натрия хлорида изотоническом с концентрацией клеток *B. cereus* 10^7 и 10^3 КОЕ/мл хранили при температуре 5 °С. Через определенные интервалы времени выполняли посев чашечным агаровым методом для определения количества микроорганизмов в инокуляте. Подсчет микроорганизмов проводили после посева на соево-казеиновый агар и инкубации в стандартных условиях в течение 24–48 ч в соответствии с ОФС 42-0067-07 «Микробиологическая чистота» [5]. Максимально допустимым временем хранения считали момент времени, в который наблюдали снижение концентрации микробных клеток на 0,5log [6]. Полученные результаты представляли в виде карт Шухарта типа $\bar{X}$ - R .

В рамках валидации оценивали показатели: правильность, прецизионность и специфичность. При исследовании специфичности показывали, что в ходе эксперимента определяли концентрацию клеток именно исследуемого тест-штамма, для чего производили посев на селективные среды и учитывали типичные колонии. Для анализа повторяемости выполняли не менее 6 параллельных определений.

В ходе исследования проводили мониторинг температуры хранения. Отклонений от заданных значений выявлено не было.

Для подтверждения правильности по результатам исследования после статистической обработки были построены контрольные карты Шухарта для суспензий *B. cereus* с концентрациями клеток 10^7 , 10^3 КОЕ/мл во взвесах (рис. 1, 2). На оси ординат представлено количество жизнеспособных клеток микроорганизмов. Точки на оси абсцисс соответствуют определенному времени хранения, указанному в примечании к графикам. По данным на рисунках 1 и 2 видно, что количество микроорганизмов выходит за установленные пределы через 14 и 2 суток хранения для суспензий с концентрациями клеток 10^7 и 10^3 КОЕ/мл, соответственно.

При анализе повторяемости выявлено, что рассчитанная стандартная ошибка составляла от 2,66 до 7,31% для всех случаев, удовлетворяющих условиям правильности. После получения всех результатов проводили сравнение их с установленными критериями валидации. Результаты представлены в таблице 2. Отклонения параметров правильности и преци-

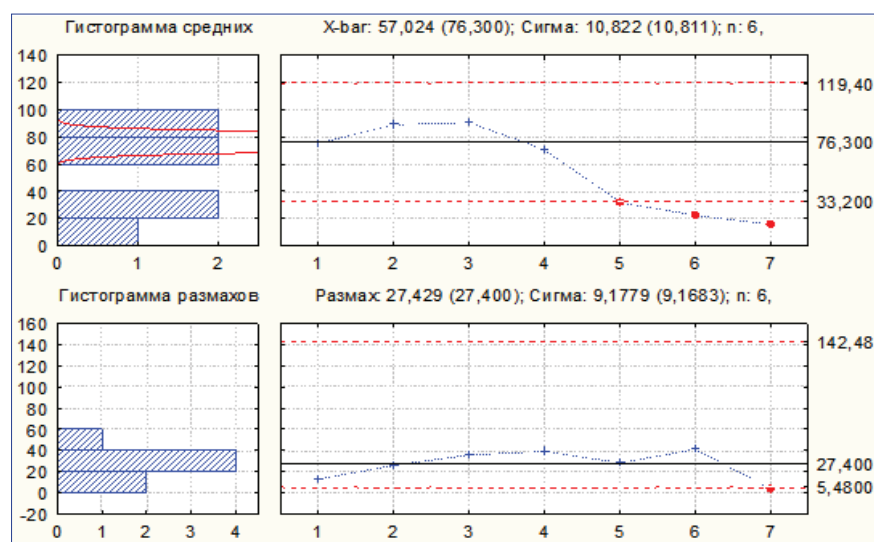


Рис 1. Карты сохранения жизнеспособности *B. cereus* с концентрацией 10^7 КОЕ/мл

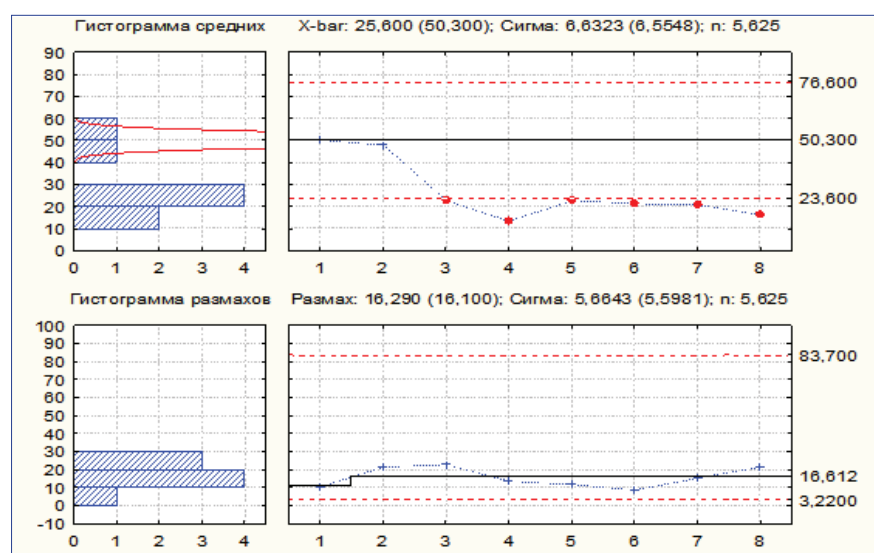


Рис 2. Карты сохранения жизнеспособности *B. cereus* с концентрацией 10^3 КОЕ/мл
Примечание: точка на оси абсцисс 1 соответствует началу исследования, 2 – время хранения 1 сут; 3–2 сут, 4–7 сут, 5–14 сут, 6–21 сут, 7–28 сут, 8–50 сут.

зионности указывают максимально возможное время хранения взвесей с различными концентрациями.

Для решения второй задачи – обоснования применения микробиологических методов количественного определения некоторых витаминов, также были выполнены валидационные исследования. При этом наиболее важным параметром валидации считали точность. В соответствии с *ICH Q2* [2, 3] точность может быть доказана, если рассчитаны такие параметры как прецизионность, линейность, специфичность. Выполненная процедура валидации включала оценку методики по основным параметрам, представленным в таблице 3.

На рис. 3 представлена выявленная зависимость диаметра зон роста витаминезависимого тест-штамма *E. coli* 113/3 от концентрации цианокобаламина, определяемого в многокомпонентных витаминных препаратах. На графике (рис. 3) видно, что линейность наблюдается во всех исследованных диапазонах концентрации цианокобаламина. При этом коэффициент корреляции составлял 0,9883.

В ходе исследования учитывали рабочий диапазон (с учетом предела обнаружения) исследуемого микробиологического метода определения цианокобаламина, который находился в диапазоне от 0,025 до 0,075 мкг/мл. В этой области полученные значения параметров оценки для рассматриваемого метода на всех уровнях концентрации отвечало критериям приемлемости.

Таблица 2

АНАЛИЗИРУЕМЫЕ КРИТЕРИИ ВАЛИДАЦИИ В СРАВНЕНИИ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ИСПЫТАНИЙ

Критерии	Результаты	
Специфичность Необходимо показать, что определяется сохранение жизнеспособности определенных тест-штаммов	Тинкториальные свойства клеток после окрашивания по Граму и морфологический вид колоний на питательных средах характерны для <i>Bacillus cereus</i>	
Правильность Значения не должны выходить за установленные пределы. При выходе за контрольную границу считают этот момент времени конечным временем хранения	10^7 КОЕ/мл	10^3 КОЕ/мл
	<i>B. cereus</i> – 14 сут	<i>B. cereus</i> – 2 сут
Прецизионность Стандартная ошибка должна быть не более 15%	от 2,66 до 7,31%	

Таблица 3

**ПАРАМЕТРЫ ВАЛИДАЦИИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИАНОКОБАЛАМИНА**

Параметр	Определение термина	Параметр оценки	Критерий приемлемости
Прецизионность	рассеяние результатов относительно величины среднего результата	коэффициент вариации (CV)	коэффициент вариации не выше 15%
Линейность	наличие прямой зависимости исследуемого параметра от концентрации определяемого вещества	коэффициент корреляции (R)	коэффициент корреляции должен быть не ниже 0,9
Специфичность	способность метода давать правильный результат определения количества витамина в присутствии сопутствующих компонентов	характеризуется использованием стандартных витаминозависимых штаммов	близость результатов к стандартному образцу
Рабочий диапазон с учетом предела обнаружения	интервал между верхним и нижним значением количественных характеристик определяемого компонента	—	результаты должны иметь приемлемый уровень точности

Для каждой концентрации значение коэффициента вариации не превышало 15%. Таким образом, все параметры удовлетворяли установленным критериям приемлемости.

ВЫВОДЫ

1. На примере количественного микробиологического метода определения содержания цианокобаламина в многокомпонентных поливитаминных препаратах показана целесообразность проведения валидационных процедур и расчета таких параметров, как прецизионность, линейность, специфичность в определенном рабочем диапазоне концентрации. Обоснована возможность применения микробиологического метода для определения минимальных концентраций (до 0,08 мкг/мл) в испытуемых растворах.

2. Процесс лабораторного хранения при температуре 5 °С инокулятов тест-штамма *B.cereus* с концентрациями 10^7 и 10^3 КОЕ/мл, впервые охарактеризованный с помощью контрольных карт Шухарта, показал возможность использовать приготовленные взвеси в течение не более 14 суток и не более 2 суток (соответственно).

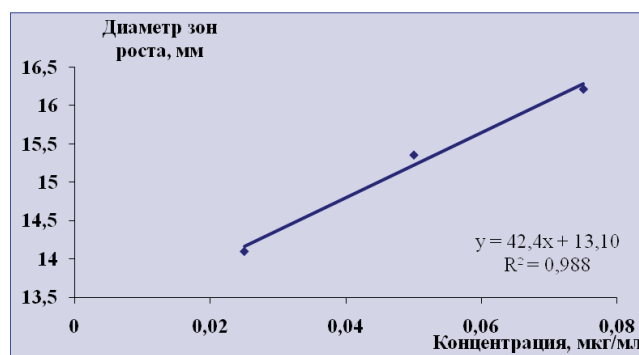


Рис. 3. Зависимость диаметра зон роста от концентрации цианокобаламина

ризованный с помощью контрольных карт Шухарта, показал возможность использовать приготовленные взвеси в течение не более 14 суток и не более 2 суток (соответственно).

ЛИТЕРАТУРА

1. Technical report No. 33 Evaluation, validation and Implementation of new Microbiological testing methods. PDA Journal of Pharmaceutical Science and technology, vol. 54, number 3, 2000.
2. URL: <http://www.ich.org> «ICH Guideline Q2A Validation and analytical procedures: definitions and terminology»
3. URL: <http://www.ich.org> «ICH Guideline Q2B Validation and analytical procedures: methodology»
4. Шукин О.С. Самооценка организации. Кросс-диагностика. Семь инструментов качества. Учебное пособие по курсу «Управление качеством». Воронеж, 2005. 58 с.
5. Государственная фармакопея РФ XII издание, часть 1. М: «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». 2008. 704 с.
6. Lucia Clontz. Microbial limit and bioburden tests: validation approaches and global requirements. 2nd ed. CRC Press Taylor & Francis Group. 2009. 326 с.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

И.В. Сакаева, Н.Д. Бунятян, Е.Л. Ковалева, Е.И. Саканян,
Л.И. Митькина, И.А. Прокопов, Е.С. Шелехина, Ю.В. Митькина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Mitkina@expmed.ru

Резюме: Проведен анализ отечественной и зарубежной нормативной документации в области изучения стабильности и установления сроков годности лекарственных средств. В результате проведенных исследований подготовлены рекомендации по установлению или подтверждению срока годности лекарственных средств при регистрации лекарственных препаратов в Российской Федерации, при включении фармацевтических субстанций в государственный реестр лекарственных средств, а также при внесении изменений в регистрационное досье. Данные рекомендации предназначены как для разработчиков и производителей лекарственных средств, так и для экспертных организаций и специалистов государственных органов в сфере обращения ЛС с целью проведения объективной и унифицированной оценки предоставляемых данных по стабильности ЛС.

Ключевые слова: стабильность лекарственных средств, срок годности лекарственного средства.

BASIC APPROACHES DRUG STABILITY STUDIES: DOMESTIC AND INTERNATIONAL EXPERIENCE

I.V. Sakaeva, N.D. Bunyatyan, E.L. Kovaleva, E.I. Sakanyan,
L.I. Mit'kina, I.A. Prokopov, E.S. Shelekhina, Yu.V. Mit'kina

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

Abstract: Comparative information and analytical studies of domestic and foreign regulatory documents in the field of new drug stability testing and shelf life determination have been performed. The research resulted in recommendations to determine or confirm drug shelf life when applying for marketing authorization in the Russian Federation, when including pharmaceutical substances in the State register of medicines, as well as when introducing amendments to a dossier for marketing authorization. These recommendations are necessary for both developers and manufacturers of medicines as well as for expert organizations and government professionals in the sphere of drug circulation for the purpose of conducting an objective and standardized evaluation of drug stability data.

Key words: drug stability, drug shelf life.

Качество, терапевтическая эффективность и безопасность ЛС в процессе хранения напрямую зависят от способности ЛС сохранять свойства в пределах, установленных нормативной документацией (НД), в течение определенного срока при надлежащих условиях хранения и транспортировки, т.е. от его стабильности. На основании результатов исследования стабильности устанавливаются срок годности, осуществляются выбор используемых материалов и вида первичной и вторичной упаковки, определяются условия хранения ЛС, которые указываются в НД и в инструкции по медицинскому применению, а также выносятся на упаковку. Поскольку стабильность ЛС не подлежит лабораторной проверке в рамках государственного контроля качества, особенно актуальной является необходимость надлежащей документальной экспертизы предоставляемых заявителями документов и данных.

В настоящее время в России зарегистрировано более 14 тыс. ЛС зарубежного производства. Учитывая,

что подход к исследованию стабильности ЛС и установлению их сроков годности в нашей стране и за рубежом имеет ряд отличий, актуальна необходимость разработки и научного обоснования унифицированного методического подхода к исследованию стабильности ЛС и установлению их сроков годности для российских и зарубежных заявителей, предприятий-разработчиков ЛС, а также организаций, осуществляющих экспертную, регулируемую и надзорную деятельность.

С целью систематизации предъявляемых требований к изучению стабильности ЛС и обоснования методических подходов к установлению сроков годности и выбору условий хранения ЛС был проведен сравнительный анализ отечественной нормативной базы [1–4], нормативной базы стран Евросоюза [5–16] и нормативных документов стран СНГ (Содружество независимых государств) [17, 18].

За рубежом основными документами, регламентирующими проведение исследований стабильно-

сти ЛС, являются руководства *ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)* (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для использования у человека)) и *EMA (The European Medicines Agency)* (Европейское агентство по лекарственным средствам)).

В материалах *ICH* [7, 8, 10, 11, 14], которыми руководствуются регуляторные органы Европейского союза, Японии и США, детально описаны подходы к исследованию стабильности новых (оригинальных) фармацевтических субстанций и ЛП [7], новых лекарственных форм [8], процедура исследования фотостабильности ЛС [14]. В них включены указания по использованию метода крайних вариантов и матричного метода для изучения стабильности ЛС [11], по надлежащей оценке данных по стабильности [10], включая подходы к статистическому анализу и процедуре экстраполяции.

В руководствах *EMA* [5, 6, 9, 12–16] приведены указания о проведении исследований стабильности воспроизведенных фармацевтических субстанций и ЛП [9], изучении стабильности ЛП в многодозовых контейнерах после вскрытия первичной упаковки [5]. Отдельным документом, неразрывно связанным с данными по изучению стабильности ЛС, установлены требования к указаниям условий хранения в НД, инструкции по медицинскому применению и на упаковке [15]. Также имеются руководства, посвященные оценке стабильности стерильных ЛП после вскрытия первичной упаковки или после восстановления [6] и исследованию стабильности ЛС в случае внесения изменений в регистрационное досье [16]. Изучению стабильности ЛС биотехнологического происхождения посвящены отдельные руководства [12, 13].

Зарубежные производители представляют данные в соответствии с руководствами *ICH* и *EMA (CPMP – Committee for Proprietary Medicinal Products)* (Комитет по медицинским продуктам для человека).

Одной из отличительных особенностей зарубежной нормативно-правовой базы от отечественной является наличие понятия «дата переконтроля» (retest period) для фармацевтических субстанций – дата повторных испытаний образцов субстанции на соответствие требованиям НД с целью ее дальнейшего использования.

Также за рубежом при проведении исследований стабильности учитывается зависимость условий хранения от среднекинетической температуры (СКТ) и относительной влажности (ОВ) в регионе предполагаемого рынка сбыта [7].

Согласно руководствам по исследованию стабильности как новых, так и воспроизведенных фармацевтических субстанций и соответствующих готовых ЛП [7, 9], не требующих хранения при пониженных температурах, к моменту подачи регистрационного

досье достаточно представить данные по стабильности в трех режимах: долгосрочного хранения ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ и $60 \pm 5\%$ ОВ) в течение 12 мес., промежуточного ($30 \pm 2^\circ\text{C}$ и $60/65 \pm 5\%$ ОВ) и ускоренного ($40 \pm 2^\circ\text{C}$ и $75 \pm 5\%$ ОВ) – в течение 6 мес., как правило, на трех сериях. При этом заявитель вправе провести долгосрочные испытания при $30 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%$ ОВ и представления данных по промежуточным испытаниям не требуется. Долгосрочное исследование стабильности должно продолжаться и полученные результаты должны быть представлены в регуляторный орган по требованию. Продолжение наблюдения за стабильностью ЛС в ходе серийного производства необходимо для подтверждения или уточнения сроков годности и условий хранения, включенных в НД.

При изучении стабильности ЛС, требующих хранения в холодильнике, испытания проводят в двух режимах: долгосрочного хранения ($5 \pm 3^\circ\text{C}$) в течение 12 мес. (для новых ЛС) или в течение 6 мес. (для воспроизведенных ЛС), и ускоренного ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ и $60 \pm 5\%$ ОВ) – в течение 6 мес., как правило, на трех сериях.

В одном режиме должны быть проведены исследования стабильности ЛС, требующие хранения в замороженном состоянии – при минус 20°C в течение 6 или 12 мес.

При достаточном обосновании в ходе процедуры государственной регистрации допускают экстраполяцию данных, полученных по результатам долгосрочного хранения [10]. Подход к анализу данных количественного признака, который предположительно изменяется во времени (например, содержание действующего вещества или содержание посторонних примесей), заключается в определении момента времени, при котором 95% односторонний доверительный интервал для усредненной кривой пересекает критерий приемлемости.

Необходимость преобразования данных с целью проведения линейного регрессионного анализа зависит от характера закономерности деградации. Для оценки степени соответствия выбранной математической модели используют статистические методы. Используя метод экстраполяции, предлагаемый период повторного тестирования или срок годности можно увеличить не более чем в два раза, но не более чем на 12 мес. по сравнению с долгосрочными испытаниями.

В соответствии с Приказом Минздравсоцразвития № 750н при экспертизе качества ЛС в рамках регистрации лекарственного препарата или при внесении фармацевтической субстанции, неиспользуемой в производстве ЛС, в государственный реестр лекарственных средств, оцениваются данные, представленные заявителем по установлению сроков годности ЛС во всех заявляемых видах упаковки, и по обоснованию устанавливаемых условий хранения [4].

Порядок испытаний стабильности ЛС, проводимых в целях установления сроков их годности и

оптимальных условий хранения в Российской Федерации, регламентируется, в первую очередь, ОФС ГФ XII «Сроки годности лекарственных средств» (ОФС 42-0075-07) [1], введенной вместо ОСТ 42-2-72 «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности».

На основании изучения свойств ЛС устанавливаются оптимальные требования к первичной и вторичной упаковке и условиям хранения.

Результаты исследований стабильности ЛС сводят в таблицу, в которой должны быть указаны: название ЛС; НД, по которой проводится анализ ЛС; вид упаковки; условия хранения; номер серии ЛС; время закладки образца на хранение; дата анализа; результаты анализа по НД; отклонения от требований НД; выводы по хранению ЛС.

Образцы ЛС, находящиеся на изучении, подлежат проверке в следующие сроки:

- при сроке годности по нормативной документации до одного года – через каждые 3 мес.;
- при сроке годности до 3-х лет – через каждые 6 мес.;
- при сроке годности свыше 3-х лет – через 12 мес.

Для сокращения времени, необходимого для испытаний в целях установления сроков годности лекарственных средств, может быть применен метод «ускоренного старения» при повышенной температуре», описанный в Инструкции И-42-2-82 [2], основанный на зависимости скорости реакции от температуры в соответствии с правилом Вант-Гоффа: при повышении температуры на 10 °С скорость химической реакции возрастает в 2–4 раза. Срок годности при температуре хранения (С) рассчитывается по формуле (1):

$$C = K \times C_9, \quad (1)$$

где: С – срок годности;

C_9 – экспериментальный срок годности;

К – коэффициент соответствия, который рассчитывается по формуле (2).

$$K = A^{\left(\frac{T_9 - T_{xp}}{10}\right)}, \quad (2)$$

где: А – температурный коэффициент скорости химической реакции, в [2] принят равным 2;

T_9 – температура экспериментального хранения;

T_{xp} – температура хранения.

При этом Инструкция не исключает использования в отдельных случаях экспериментально определенных уточненных значений коэффициента А, а также прогнозирования сроков годности на основании более строгих зависимостей, например, уравнения Аррениуса.

Инструкция И-42-2-82 распространяется только на индивидуальные лекарственные вещества (субстанции) установленного строения и их лекарственные формы. Температура экспериментального хранения не должна превышать пределов, за которыми

происходят изменения агрегатного состояния ЛС или разрушение упаковочного материала.

Изучая влияние других факторов, ускоряющих процессы деструкции (влаги, кислорода, углерода диоксид) [3], также можно в течение короткого промежутка времени оценить те изменения, которые происходят с ЛС при длительном хранении.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При регистрации ЛС в России и в случае внесения ряда изменений в регистрационное досье срок годности ЛС должен быть подтвержден. За рубежом на момент подачи заявления о государственной регистрации для установления первичного срока годности допускается предоставлять данные, подтверждающие лишь часть заявленного срока годности.

Для установления срока годности ЛС в России допускают использование метода «укоренного старения» без предоставления данных, полученных при долгосрочных испытаниях. В зарубежной практике метод «ускоренного старения» используют для оценки стабильности ЛС при возможном краткосрочном нарушении условий хранения (повышенная температура и влажность) и не применяют как самостоятельный метод для установления срока годности. Оба описанных выше подхода приняты в Республике Казахстан [16], при этом температурный коэффициент в уравнении Вант-Гоффа принят равным 2,5, что позволяет подтвердить срок годности ЛС 2 года в условиях хранения при температуре не выше 25 °С при испытании стабильности при 40 °С в течение 6 мес. (данные краткосрочного хранения, представляемые зарубежными заявителями). Такой подход можно считать оправданным, поскольку хранение ЛС исключительно на верхней температурной границе в течение всего срока годности маловероятно.

Для установления срока годности ЛС в России вне зависимости от типа ЛС, необходимо предоставление данных, полученных не менее чем на трех сериях. За рубежом в ряде случаев количество серий может быть менее трех.

В России для всех фармацевтических субстанций устанавливают срок годности, «дата переконтроля» (retest data), т.е. дата повторных испытаний образцов субстанции на соответствие требованиям НД, не принята.

ВЫВОДЫ

При государственной регистрации лекарственных препаратов в Российской Федерации или при включении фармацевтической субстанции в Государственный реестр лекарственных средств срок годности ЛС должен быть подтвержден данными по стабильности на весь заявленный срок. Для установления или подтверждения срока годности ЛС возможно использование следующих способов:

– испытания в условиях долгосрочного хранения;
– испытания в условиях «ускоренного старения» согласно Временной инструкции И-42-2-82;
– испытания в условиях «ускоренного старения» (40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % ОВ) в течение 6 мес. для установле-

ния срока годности 2 года в условиях хранения «при температуре не выше 25 °C»;

– испытания в условиях долгосрочного хранения с представлением данных по экстраполяции на основе рекомендаций ИЧН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XII издание. / Под ред. Юргеля Н.В. часть 1. / М.: «Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 696 с.
2. Временная инструкция по проведению работ для определения сроков годности лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре (И-42-2-82). Введена приказом № 430/224 от 18.04.1983 Министерства здравоохранения СССР и Министерством медицинской промышленности.
3. Инструкция по проведению работ по изучению устойчивости лекарственных средств-субстанций к воздействию влаги и других химически активных компонентов воздуха (И 64-15-77). Утверждена Министерством медицинской промышленности 10 октября 1977 г., Москва, 1977.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 26 августа 2010 г. № 750 н г. Москва «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и форм заключения комиссии экспертов по результатам экспертизы лекарственных средств».
5. In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99) // European Medicines Agency [электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf
6. Maximum Shelf-Life for Sterile Products for Human Use after first opening or following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96 Corr.) // European Medicines Agency [электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003476.pdf
7. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [электронный ресурс]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf
8. Stability Testing For New Dosage Forms, Q1C // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [электронный ресурс]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1C/Step4/Q1C_Guideline.pdf
9. Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr) // European Medicines Agency [электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf
10. Evaluation for Stability Data, Q1E // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [электронный ресурс]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E_Guideline.pdf
11. Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1D // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [электронный ресурс]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf
12. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products Q5C [электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002803.pdf
13. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products Q6B [электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002824.pdf
14. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products, Q1B // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [электронный ресурс]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf
15. Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2) // European Medicines Agency [электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf
16. Stability testing for applications for variations to a marketing authorisation (EMA/CHMP/CVMP/QWP/63033/2010) // European Medicines Agency [электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109470.pdf
17. Проект технического кодекса установившейся практики «Производство лекарственных средств: Испытания стабильности лекарственных средств и субстанций, полученных биотехнологическими способами», Минск, 2012.
18. Методические рекомендации «Проведение испытаний стабильности и установление срока хранения и периода переконтроля лекарственных средств», Астана, 2008.

ЭКСПЕРТНЫЕ КРИТЕРИИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сюбаев, А.Л. Тиханова, А.Н. Васильев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Subaev@expmed.ru

Резюме: Обоснованы актуальность и методологические принципы формирования системы экспертных критериев для доклинической оценки безопасности лекарственной терапии у педиатрических пациентов. Необходимость применения специальной системы критериев безопасности обусловлена специфичностью факторов риска и особенностями фармакокинетики, фармакологического действия и токсичности лекарственных средств в зависимости от стадии роста и развития организма, что определяет возможные различия в безопасности фармакотерапии у взрослых и педиатрических пациентов. Использование системы экспертных критериев адекватных как для педиатрической популяции в целом, так и для отдельных возрастных групп, имеет особое значение для оценки безопасности лекарственного взаимодействия при комбинированной фармакотерапии.

Ключевые слова: безопасность лекарственных средств, педиатрическая популяция, экспертные критерии, лекарственное взаимодействие.

EXPERT CRITERIA FOR PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF DRUG THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS

G.N. Engalycheva, R.D. Syubaev, A.L. Tikhanova, A.N. Vasiliev

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

Abstract: The present article substantiates the relevance and methodological principles of establishing the system of expert criteria for preclinical safety evaluation of drug therapy in pediatric patients. The need for a special system of safety criteria due to the specificity of risk factors and pharmacokinetic properties, pharmacological effects and drug toxicity, depending on growth and development stages of an organism, which determines the possible differences in drug therapy safety in adults and pediatric patients. The use of expert criteria, appropriate for pediatric population as a whole and for the individual age groups is of particular importance for drug interactions safety assessment when performing combination drug therapy.

Key words: drug safety, pediatric population, expert criteria, drug interactions.

Экспертные критерии оценки безопасности лекарственных средств (ЛС) во многом определяются популяцией, для которой предназначены лекарственные препараты. Особенности применения ЛС у педиатрических пациентов находят отражение в инструкциях, где специальные рекомендации (режим дозирования, противопоказания, особые указания) должны обеспечивать минимизацию потенциального риска развития нежелательных явлений у пациентов детского возраста с учетом физиологических характеристик ребенка на каждом этапе его роста и развития. Вместе с тем, физиологическая разнородность возрастных групп в педиатрической популяции значительно усложняет проведение экспертизы доклинических исследований безопасности, поскольку требует разносторонней оценки адекватности экспериментальной модели и оценки представленной интерпретации результатов исследований.

Несмотря на значительный прогресс лекарственной терапии в целом, в настоящее время существуют серьезные проблемы безопасности применения ЛС в

педиатрии практически во всех странах, независимо от уровня их экономического развития. По данным, опубликованным в 2010 г. на сайте ВОЗ, ежегодно умирает почти 9 миллионов детей в возрасте до пяти лет. При этом отмечено, что многие из них умирают от болезней, которые можно лечить безопасными и эффективными ЛС. Отсутствие ЛС для детей является глобальной проблемой, которая наиболее остро стоит в развивающихся странах. Подчеркивается также, что ЛС для детей часто используются с нарушением инструкций по применению, то есть их воздействие на детей не изучено и их использование у детей не разрешено [17]. Анализ научных публикаций по педиатрии имеет впечатляющую статистику, которая свидетельствует о том, что более 50% ЛС назначаются нерационально, 50% пациентов неправильно их принимают, 10% всех госпитализаций связано с побочным действием лекарств; 80–90% лекарств, применяемых в педиатрии, не проходили клинические исследования у детей [1, 4]. Для педиатрии характерна практика назначения ЛС «off-label» (т.е. не в соот-

ветствии с инструкцией) и нелегализованных ЛС для детского возраста. Это означает, что специальные клинические исследования лекарственного препарата у детей не проводились и безопасный режим дозирования у детей строго не определен. Негативное значение имеет также субъективный фактор, поскольку результат применения препарата во многом зависит от профессионализма врачей. Практика использования ЛС в педиатрии «off-label» в 90% случаев имеет место в неонатологии; 45% лекарств назначают в стационаре; 10–20% ЛС «off-label» назначаются детям амбулаторно. При этом отсутствует информация о долговременной эффективности, редких и отсроченных нежелательных явлениях лекарственной терапии. Следствием применения препаратов «off-label» является нерациональное использование ЛС, развитие осложнений и прогрессирование болезни [1, 4].

ВОЗРАСТНАЯ ПЕРИОДИЗАЦИЯ

В настоящее время используются различные принципы классификации периодов роста и развития и их варианты с различными рамками возрастных границ. Периодизация, применяемая в системе социальных отношений, с выделением *периода новорожденности, ясельного, дошкольного и школьного возраста*, подразделяющегося, в свою очередь, на младший, средний и старший школьный возраст, привязана к характеристике общественного и социального статуса и лишь косвенно учитывает физиологические особенности организма. Для специальной медицинской периодизации, как правило, используются показатели биологического возраста: размеры тела и органов, массу тела, окостенение скелета, прорезывание зубов, развитие желез внутренней секреции, степень полового созревания, мышечная сила и т.п., учитываются также особенности, характерные для мальчиков и девочек [2]. По классификации Н.П. Гундобина различают: *период новорожденности* (до отпадения пуповины); *грудной возраст* (до 1 года); *период молочных зубов* (с 1 года до 6–7 лет); *период старшего детства* (с 8 до 11 лет); *период полового созревания* (12–17 лет). На Международном симпозиуме по возрастной периодизации (Москва, 1965) была принята схема, по которой период созревания разделен на несколько этапов: *новорожденный* — от 1 до 10 дней; *грудной возраст* — от 10 дней до 1 года; *раннее детство* — от 1 года до 3 лет; *первое детство* — от 4 до 7 лет; *второе детство*: мальчики — от 8 до 12 лет; девочки — от 8 до 11 лет; *подростковый возраст*: мальчики — от 13 до 16 лет; девочки — от 12 до 15 лет; *юношеский возраст*: юноши — от 17 до 21 года; девушки — от 16 до 20 лет. В международной педиатрической практике используется классификация, выделяющая следующие возрастные группы: 1) недоношенные новорожденные; 2) новорожденные от 0 до 27 дней; 3) младенцы от 28 дней до 23 месяцев; 4) дети (от 2 до 11 лет); 5) подростки (от 12 до 18 лет) [13].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРАКТИКА

Для определения наиболее значимых критериев доклинической оценки безопасности ЛС необходимо иметь в виду специфические особенности и проблемы клинических исследований и медицинского применения препаратов в педиатрической популяции, в основе которых лежит возрастная динамика развития гомеостаза (рис.1).

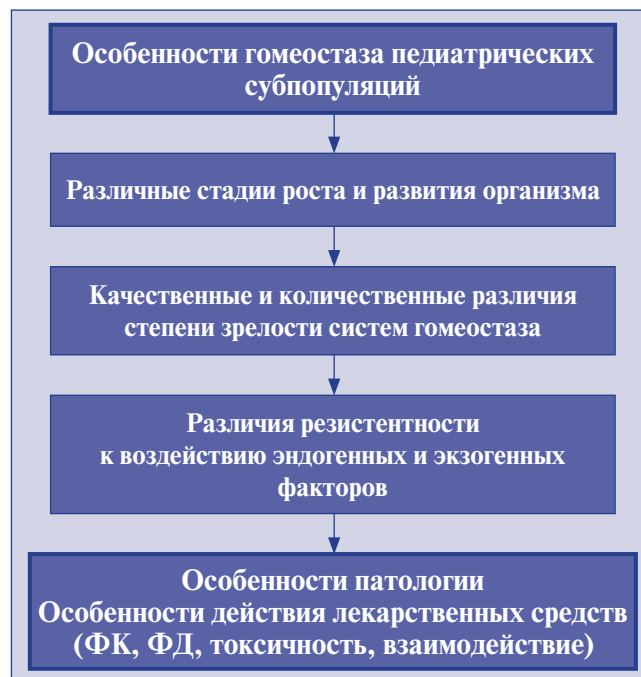


Рис. 1. Возрастные особенности действия лекарственных средств у педиатрических пациентов

Причина дефицита информации об эффективности и безопасности ЛС для пациентов детского возраста обусловлена нижеследующими проблемами.

1. Меньший размер популяции для большинства хронических заболеваний (например, сахарный диабет, артрит), что создает определенные трудности для получения статистически достоверных данных об эффективности лечения.
2. Большая гетерогенность популяции.
3. Определение объективных конечных показателей («твердых точек»).
4. Многие заболевания детского возраста не имеют близких аналогов, встречающихся у взрослых (например, болезнь Кавасаки).
5. Фармакокинетика многих ЛС меняется в зависимости от возраста.
6. Плохая переносимость лекарственных форм применяемых у взрослых.

Возрастные периоды характеризуются специфическими особенностями развития организма и специфической патологией детского возраста (табл. 1).

ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ И ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Возрастной период	Анатомо-физиологические особенности	Характерные патологии
Неонатальный период (новорожденности до 28 дня): ранний (первые 7 дней); поздний (от 8 до 28 дня)	Признаки зрелости и доношенности, транзиторные состояния, изменения цвета кожи, физическое развитие, нервно-психическое развитие, изменение энергетического обмена, состава крови, мочи, несовершенство терморегуляции.	Рахит, анемия, дистрофия, аномалии конституции, травмы (родовая, внутричерепная); заболевания врожденные; заболевания, обусловленные врожденными пороками развития органов и систем (врожденные пороки сердца, легких, желудочно-кишечного тракта и др.); гемолитическая болезнь новорожденных.
Грудной возраст (с 29 дня до 1 года)	Интенсивное физическое развитие, быстрые темпы роста, повышение моторного и интеллектуального развития	Аномалии конституции, рахит, анемия, проявляющиеся врожденные наследственные заболевания, поражения ЦНС, ЖКТ (пилороспазм, дисбактериоз)
Предшкольный этап (от 1 года до 3 лет)	Мышечная масса интенсивно увеличивается, к концу второго года появляются все молочные зубы, окончательное становление нервно-психического развития (внимание), дифференцировка внутренних органов, физиологические особенности становления сердечно-сосудистой и дыхательной систем, расширяются двигательные возможности	Высокий риск травм, совершенствуется речь. Нанизм — низкий рост, ожирение, нарушение нервно-психического развития, часто ОРЗ, манифестации хронических заболеваний (аллергии, гастриты и др.)
Дошкольный период (от 3 до 7 лет)	Первое значительное увеличение роста, темп нарастания массы снижается, увеличивается длина конечностей, дифференцировка в строении внутренних органов, к 7 годам отмечается зрелость иммунной системы, интенсивно развивается интеллект	Высокий травматизм, нарушения костной системы, нанизм, ожирение, нарушение нервно-психического развития, дискинезия желчных путей, кариес, заболевания ЖКТ, бронхиальная астма, полинозы
Школьный возраст: младший (от 7 до 11 лет); старший возраст (с 12 до 16 лет)	Замена молочных зубов, диморфизм полового развития, повышается интеллект; второй скачок роста (у девочек с 11–12 лет, у мальчиков с 13 лет) — изменяется функция эндокринных желез, критический период психологического развития, воли	Ожирение, гигантизм, низкий рост, реже ОРВИ, чаще бронхиальная астма, полинозы, появляются очаги хронических заболеваний, дискинезия желчных путей, кариес, аденоиды, заболевания ЖКТ, нарушения костной системы, вегетативные нарушения, артериальная гипертензия, гломерулонефриты, ревматизм, шизофрения и др.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клинико-фармакологические исследования показывают, что у детей намного сложнее по сравнению со взрослыми оценить зависимость между концентрацией ЛС в сыворотке крови и терапевтическим эффектом. Фармакологический ответ на ЛС у детей и взрослых может значительно различаться, прежде всего, из-за «незрелости» молекул-мишеней (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.) и/или систем распределения, метаболизма и выведения ЛС. Именно поэтому возрастные изменения фармакокинетических и фармакодинамических процессов оказывают значительное влияние на чувствительность к ЛС, что необходимо учитывать при выборе как самого ЛС, так и его режима дозирования [5, 9, 12].

На фармакокинетику и фармакокинетические показатели ЛС влияет скорость поступления ЛС в организм, которая напрямую зависит от способа их введения и возрастных особенностей. У детей раннего возраста по сравнению со взрослыми повы-

шено: всасывание лекарств через кожу, слизистые оболочки носа, в желудке, величина внутрижелудочного pH (более 4,0), проникновение ЛС из крови через гематоэнцефалический барьер; снижено: всасывание лекарств из кишечника, скорость всасывания большинства ЛС, базальная секреция соляной кислоты, синтез жирных кислот, всасывание жирорастворимых ЛС, транспорт солей желчных кислот в просвет кишечника, скорость опорожнения желудка, захват ЛС печенью и его биотрансформация в печени, экскреция ЛС почками; «незрелость» процессов конъюгации. Время достижения максимальной концентрации ЛС наиболее длительное у детей самого раннего возраста. Большие по размеру внеклеточные пространства и большее количество межклеточной жидкости у новорожденных и детей младшего возраста по сравнению со взрослыми приводят к более низким концентрациям ЛС в плазме крови. У новорожденных детей печень составляет в 2 раза больший процент от массы тела, чем у взрос-

лых, но активность лигандинов (связывающих белков) у них еще недостаточна, поэтому концентрация ЛС в их печени меньше [3].

Онтогенетические изменения функций почек могут в значительной степени изменять выведение ЛС и, таким образом, являться одним из определяющих факторов выбора режима дозирования у детей с учетом возраста пациентов.

Незрелость системы метаболизма ЛС может приводить к возникновению нежелательных лекарственных реакций особенно у детей раннего возраста. В связи с этим необходимо исследование биотрансформации каждого ЛС в разные возрастные периоды и в разных тканях организма. При назначении ЛС, выводимых преимущественно почками, необходимо подбирать индивидуальные схемы лечения с учетом возраста, принимая во внимание как возрастные, так и связанные с лекарственной терапией изменения функции почек.

В равной степени указанные различия у взрослых пациентов и детей имеют отношение и к фармакодинамике, побочному действию, токсичности и взаимодействию ЛС. Сложность проблемы обусловлена не только отсутствием достаточной информации об эффективности и безопасности применения ЛС в педиатрии, подтвержденной качественными клиническими исследованиями, но и необходимостью использования для этой цели специальных знаний и фундаментального понимания возрастных аспектов фармакокинетики и фармакодинамики [7, 9].

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности действия ЛС на развивающийся организм, характерные патологические состояния, возрастная специфика метаболизма, физиологические особенности разных этапов развития и роста обуславливают особенности эффективности и безопасности ЛС при применении в педиатрии. В связи с этим главной целью доклинических исследований является оценка специфических аспектов безопасности ЛС, к которым в первую очередь следует отнести особенности фармакологического и токсикологического действия у конкретной субпопуляции и лекарственное взаимодействие для случаев комбинированной фармакотерапии. Дефицит номенклатуры ЛС для педиатрии и нелецензированное применение ЛС, эффективность и безопасность которых у детей не имеет доказательной базы, приводит к тому, что риск нежелательных эффектов одной и той же лекарственной комбинации у детей может значительно превосходить аналогичный риск для взрослых пациентов.

Методические подходы к доклиническим исследованиям подробно изложены в отечественных и зарубежных руководствах [6, 14]. Вместе с тем, анализ результатов экспертизы ЛС указывает на необходимость детальной научно-обоснованной разработки

и применения системы экспертных критериев, для оценки безопасности таких препаратов. Ключевым аспектом проблемы является адекватность программы доклинических исследований.

Фармацевтические компании в настоящее время выполняют большое число исследований на неполовозрелых животных даже при отсутствии надежных знаний о межвидовых функциональных и фармакокинетических различиях неполовозрелых животных, используемых в качестве токсикологических моделей. При этом нередко экстраполяция результатов подобных токсикологических исследований может оказаться затруднительной или абсолютно некорректной, если эксперимент проводится на неподходящем виде животных и/или в несопоставимом возрастном периоде в отношении детской популяции [10]. Определение конечных точек для токсикологических исследований и выбор адекватной экспериментальной модели зависит от правильности оценки особенностей целевой группы пациентов и факторов риска фармакотерапии. Необходимо отметить также, что интерпретация результатов доклинических исследований проводится зачастую некорректно без подробного анализа соответствия данных оценке критичных конечных точек для конкретной возрастной группы пациентов и конкретного заболевания.

Стандартная программа экспериментальной оценки безопасности ЛС включает комплекс исследований токсических свойств и фармакологической безопасности (в т.ч. на неполовозрелых животных). При проведении доклинических исследований на неполовозрелых животных и экспертной оценке их результатов необходимо учитывать:

- терапевтическую область применения лекарственного средства;
- органы-мишени и токсические эффекты в отношении развивающихся систем организма;
- предлагаемый клинический режим дозирования у пациентов детского возраста;
- имеющиеся предварительные данные, полученные в экспериментах на половозрелых животных и в исследованиях у взрослых пациентах (способы введения; метаболизм, связывание и выделение лекарственных препаратов; наиболее подходящие виды животных для исследования).

Выбор адекватной модели основан на учете фазы развития данного вида животного и ее соответствия возрастному диапазону целевой педиатрической популяции. Так, например, период нефрогенеза является дородовым в организме человека, но у грызунов этот процесс завершается в послеродовом периоде, почки становятся анатомически сформированными только к 4–6 неделям после рождения. Примеры соотношения возрастных периодов человека и экспериментальных животных представлены в таблицах 1 и 2 [15].

Таблица 2

СООТВЕТСТВИЕ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ ЧЕЛОВЕКА И КРЫС [11, 13]

Возраст человека	Эквивалентный возраст у крыс (на основе полового созревания и формирования ЦНС)
Недоношенные/новорожденные (от 0 до 27 дней)	< 9 до 10 дней
Младенцы/дети начинающие ходить (от 28 дней до 23 месяцев)	От 10 до 21 дня
Дети (от 2 до 11 лет)	От 21 до 45 дней
Подростки (от 12 до 16/18 лет)	Более 45 дней

Таблица 3

СООТВЕТСТВИЕ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ ЧЕЛОВЕКА И КАРЛИКОВОЙ СВИНЬИ (МИНИПИГ)

Возраст человека	Эквивалентный возраст у свиньи (на основе полового созревания и формирования ЦНС)
Недоношенные/новорожденные (от 0 до 27 дней)	от 0 до 2 недель
Младенцы/дети начинающие ходить (от 28 дней до 23 месяцев)	от 2 до 4 недель
Дети (от 2 до 11 лет)	от 4 до 14 недель
Подростки (от 12 до 16/18 лет)	Более 14 недель

Этап развития целевого органа-мишени токсического действия ЛС является важным фактором, который необходимо учитывать при выборе экспериментальной модели (вида и возраста животных) при планировании исследований токсичности на неполовозрелых животных (таблица 4).

В исследованиях на неполовозрелых животных важно оценить влияние на рост, достижение половой зрелости (как правило, с включением оценки фертильности) и нейроповеденческие реакции.

Прогнозирование на доклиническом этапе изучения лекарственных препаратов применяется для раз-

работки дизайна и определения конечных точек в экспериментальных исследованиях, а также для оценки безопасности комбинированных ЛС. Результатом прогнозирования является предварительная оценка риска токсикологического взаимодействия и определение ожидаемого профиля токсичности комбинации [8].

ЭКСПЕРТНЫЕ КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

При экспертизе материалов по безопасности клинических исследований с участием пациентов детского

Таблица 4

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЗРЕВАНИЕ ОРГАНОВ У КРЫС [16]

Орган	При рождении и раннем развитии	Возраст до зрелости
Печень	Анатомически полноценна, кроветворение, отмеченное при рождении, быстро исчезает. Перинатальный период - время, когда заметно увеличивается формирование Р-450 в гепатоцитах в печеночных дольках	Уровень, соответствующий взрослому организму у грызунов достигается в 45 день
Головной мозг	Не сформирован полностью, завершается в послеродовой период	Глиогенез инициирован с рождения и продолжается интенсивно до 45-го дня
Легкие	Нет истинных альвеол, только гладкие стенки каналов и мешочков с воздухом	3 недели
Селезенка	Мало или нет белой пульпы	Иммунологически функциональна к 14-му дню после рождения. Пик функции — в период полового созревания
Надпочечники	Кора полностью функциональна. Быстрый рост происходит в начале послеродового периода	1 неделя
Щитовидная железа	Хорошо дифференцирована при рождении. Вес удваивается от 3-6 г в 1 неделю	Вес стабилизируется примерно на 20 неделе
Почки	Развиваются	Проксимальные каналы появляются медленней других структур — около 40 дней. Число клубочков увеличится в течение 100 дней

Таблица 5

**ЭКСПЕРТНЫЕ КРИТЕРИИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

Критерий	Содержание	Критичность
Прогностическое обоснование безопасности фармакотерапии	Оценка рациональности фармакотерапии: – профиль безопасности ЛС/комбинации ЛС (общетоксическое действие, специфическая токсичность, фармакологическая безопасность свойства, органы-мишени); – специфические для популяции/субпопуляции мишени токсического действия (конечные точки); – взаимодействие (фармакокинетическое, фармакологическое, токсикологическое),	Критично для всех случаев фармакотерапии
Экспериментальное обоснование безопасности фармакотерапии	Результаты изучения общетоксического действия, специфической токсичности и фармакологической безопасности ЛС/комбинации ЛС с учетом прогностических конечных точек	Критично для оригинальных ЛС, впервые применяемых ЛС и новых комбинаций ЛС
Интерпретация результатов доклинических исследований безопасности фармакотерапии	Токсикологическое прогностическое и экспериментальное обоснование адекватности фармакотерапии у данной педиатрической субпопуляции: – выбора ЛС/комбинации ЛС (совместимость ЛС); – режима дозирования (рекомендации по коррекции режима дозирования); – безопасности межлекарственного взаимодействия; – безопасности взаимодействия ЛС с патологическими и физиологическими мишенями (возрастные анатомо-физиологические патологические и фармакокинетические изменения); – противопоказаний/критериев исключения; – рекомендаций, направленные на минимизацию риска нежелательных эффектов фармакотерапии	Критично для всех случаев фармакотерапии

возраста проводится оценка адекватности программы и результатов доклинических исследований безопасности в отношении специфических популяционных и неспецифических факторов риска для конкретного случая фармакотерапии, а также оценка представленной интерпретации результатов исследования (табл. 5).

Для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС у детей эксперт должен получить ответы на следующие вопросы:

- имеются ли прямые или косвенные указания на оценку влияния возрастных факторов риска при фармакотерапии (обоснование цели и программы исследования)?
- имеются ли аналитические данные прогнозирования риска; определены ли специфические конечные точки для доклинических и клинических исследований?
- имеются ли данные доклинических исследований и обоснование адекватности экспериментальной

модели; определены ли специфические конечные точки?

- имеются ли данные клинических исследований безопасности фармакотерапии; определены ли конечные точки?
 - имеются ли данные мониторинга безопасности фармакотерапии (PSUR, план управления рисками)?
- Таким образом, при экспертизе безопасности фармакотерапии у пациентов детского возраста необходимо применять научно-обоснованную систему оценочных критериев, учитывающих возрастные фармакологические особенности и влияние специфических факторов риска, обусловленных динамикой роста и развития организма в конкретных субпопуляциях педиатрических пациентов. С целью совершенствования методологии экспертной оценки результатов доклинических исследований необходимо создание информационно-аналитической базы по безопасности ЛС для педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

- Василевский И.В. Актуальность клинической педиатрической фармакологии в работе врачей общей практики / Актуальные вопросы общеврачебной практики, 2010. С. 34–39.
- Ермолаев Ю.А. Возрастная физиология. М.: Высшая школа, 1985. 384 с.
- Клиническая фармакология новорожденных / Маркова И.В., Шабалов Н.П. / СПб, 1993. 374 с.
- Колбин А.С., Шабалов Н.П., Любименко В.А. Частота использования нелегализованных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования / Педиатрическая фармакология, 2007. № 4. С. 35–40.
- Кукес В.Г., Володин Н.Н., Сычев Д.А., Коман И.Э. Особенности применения лекарственных средств у детей: клинико-фармакологические / Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии, 2006. № 1. С. 16–23.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть первая, М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
- Сычев Д.А., Цой А.Н., Кукес В.Г., Коман И.Э. Клиническое значение фармакогенетики для педиатрии. 2004. т.1, №1, С. 5–12.
- Сюбаев Р.Д., Енгальцева Г.Н. Доклиническая оценка безопасности лекарственного взаимодействия // Лекарственные средства. 2011. №3(4). С. 39–44.

9. Чекалин А.Ф., Россохин В.Ф., Борисов В.И. Особенности возрастной фармакокинетики у детей / Педиатрия, 2005. № 3. С. 63–66.
10. Jaldrick P. Juvenile animal testing in drug development – is it useful? Regul Toxicol Pharmacol. 2010 Jul-Aug;57(2–3):291–299. [Электронный ресурс] // [PubMed - indexed for MEDLINE] [сайт]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350578> (дата обращения 14.08.2013)
11. Buelke-Sam. J. 2003. Comparative schedules of development in rats and humans: implications for developmental neurotoxicity testing. Presented at the 2003 Annual Meeting of the Society of Toxicology, Salt Lake City, UT, 2003. <http://www.toxicology.org/Al/PUB/Prog/2003Program.pdf>
12. Drug dosage in children. In: W.A.Ritschel. Handbook of basic pharmacokinetics. 2nd. Ed. Hamilton: Drug Intelligence 1980. P. 296–310
13. ICH Guideline E11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population; finalized (Step 4, July 2000).
14. ICH Guideline M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; June 2009 (<http://www.ich.org/fileadmin/Public/> (дата обращения 12.03.2013).
15. Zoetis, T, 2003, Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development, Birth Defects Research, (part B), 68:111–120.
16. [www.sequani.com/download/Sequani - Juvenile Toxicology Brochure.pdf](http://www.sequani.com/download/Sequani-Juvenile-Toxicology-Brochure.pdf).
17. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs341/ru/index.html (дата обращения: 19.08.2013).

ОБУЧАЮЩИЙ СЕМИНАР ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ 8-ГО ИЗДАНИЯ

9–10 июля 2013 года в Страсбурге проходил обучающий семинар, организованный Европейским Директоратом по качеству лекарственных средств (EDQM), в которых приняли участие представители EDQM и научных центров, в том числе и российского, а также специалисты компаний-производителей лекарственных средств.

Двухдневная программа семинара включала 11 докладов, основными направлениями которых являлись:

- значение и содержание Европейской фармакопеи, включая правила использования статей; разработка и пересмотр фармакопейных монографий;

- стандартные образцы Европейской фармакопеи;
- сертификат соответствия Европейской фармакопеи;
- процедура инспектирования, проводимая EDQM.

Семинар открыла *Mrs. Cathie Vielle*, которая выступила с докладом, посвященным общим организационным вопросам: значению EDQM и Европейской фармакопеи. Как было отмечено, работа по гармонизации трех ведущих фармакопей: Европейской, Американской и Японской продолжается. Кроме того, в докладе рассматривались некоторые общие понятия Европейской фармакопеи, которые будут уточнены в 8-м издании.

Сообщение о структуре частных монографий и порядке принятия решений, касающихся примесных продуктов, сделал *Dr. Michael Wierer*. В сообщении были перечислены разделы, которые включены в частные монографии, дана их краткая характеристика, отмечены разделы, которые приведены для информации (например, описание, растворимость, хранение). За основу сообщения о примесных продуктах взята монография 5.10 Европейской фармакопеи «Контроль примесей в фармацевтических субстанциях». На нескольких конкретных примерах было показано практическое применение данной монографии. Докладчиком также был сделан акцент на генотоксичных примесях, нормы для которых должны быть установлены ниже, чем пределы, рекомендованные ICH, с учетом порога токсикологической опасности.

В своем докладе *Ms. Aurelie Barth* перечислила причины, ведущие к пересмотру монографий, например: развитие законодательной базы; открытие новых факторов риска для здоровья, в том числе генотоксичных примесей, контаминация трансмиссивной губчатой энцефалопатией, фальсификация ЛП; научный и технический прогресс (например, использование методов ЯМР, быстрой ВЭЖХ и т.д.); достижения в производстве (изменения схем синтеза, использование непрерывного процесса производства); возросший спрос на воспроизведенные и биоаналогичные ЛС, и обозначила порядок, установленный при разработке и пересмотре монографий.

Большой интерес вызвало сообщение *Dr. Stefan Almeling*, посвященное стандартным образцам. Как было отмечено, Европейская фармакопея к настоящему времени располагает 2300 наименованиями стандартных образцов (СО), из них 24% предназначены для количественного определения, 34% — для идентификации, 23% СО примесей, 19 % СО — для

идентификации пиков и проверки пригодности системы. Докладчик отметил, что СО должны использоваться по их назначению. Например, СО, используемый для количественного определения действующего вещества в субстанции, может быть использован и для количественного определения этого же действующего вещества в лекарственном препарате (ЛП), при выполнении следующих условий: для количественного определения используется тот же метод; доказана пригодность данного метода для оценки качества конкретного ЛП; все стадии пробоподготовки испытуемого образца валидированы для конкретного ЛП; использование СО одобрено компетентным уполномоченным органом.

Если СО предполагается использовать для целей, отличных от тех, для которых он предназначен, его пригодность в этом случае должна быть доказана.

Перечислены показатели, используемые для характеристики стандартного образца в зависимости от целей, для которых он предназначен.

Во второй части обучающих курсов, посвященной процедуре получения и пересмотру Сертификата соответствия Европейской фармакопеи (СЕР), прозвучали сообщения *Ms. Annick Degardin*, *Mrs. Marta Miquel*, *Mrs. Fiona McLeod*, *Dr. Céline Thouvenel*. В докладах подробно была освещена процедура подачи документации для получения сертификата соответствия, обозначены требования к оформлению заявки на получение СЕР, приведены критерии оценки, предъявляемые при приеме документации, в том числе в электронном виде. Перечислены случаи, при которых процедура сертификации (СЕР) не может быть применена (например, для субстанций, не включенных в Европейскую фармакопею, биологических субстанций, ЛП, вакцин и т.д.), указаны типы изменений, которые могут быть внесены в документацию и обозначены сроки рассмотрения подобных изменений.

Доклад *Dr. Sotirios Paraschos* был посвящен инспектированию, которое EDQM проводит ежегодно в Европе и за ее пределами.

По результатам обучающих курсов были выданы материалы, содержащие слайды, иллюстрирующие сделанные сообщения, а также представлен перечень новых монографий, подготовленных для включения в Европейскую фармакопею 8-го издания (всего 21), пересмотренных монографий (всего 64), монографий, подвергшихся корректировке (всего 20), а также монографий, для которых были уточнены названия (всего 7).

Обучающие курсы проходили на высоком научном уровне и способствовали повышению квалификации специалистов, работающих в области контроля качества и регистрации лекарственных средств.

Е.С. Шелехина,

Центр экспертизы и контроля ГЛС
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВАКЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ЦЕЛЬЮ ИХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ

В.А. Меркулов, Н.Ф. Никитюк, М.А. Горбунов, Ю.И. Обухов,
Е.А. Соловьев, В.А. Шевцов, А.В. Рукавишников

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Nikituk@expmed.ru

Резюме: В статье освещаются вопросы, касающиеся организации и проведения клинических исследований (КИ) вакцинных препаратов в целях их государственной регистрации: основные подходы к отбору добровольцев для участия в КИ; последовательность проведения КИ в зависимости от этапов исследования; характеристика основных фаз исследований; цели и задачи каждой фазы; особенности дизайна проведения КИ вакцинных препаратов. При организации и проведении КИ руководствуются требованиями, изложенными в нормативных документах, ссылки на которые приводятся в данной статье. На основании анализа результатов КИ вакцинных препаратов в рамках экспертизы документов, представляемых для государственной регистрации, авторами представлен перечень основных типичных ошибок, допускаемых при проведении исследований. Обращается внимание на недостатки, которые могут привести к ошибочным выводам о безопасности и эффективности изучаемой вакцины и послужить причиной отказа в её регистрации. Материал, приведенный в статье, позволит исследователям правильно спланировать и качественно провести КИ вакцинного препарата.

Ключевые слова: вакцинные препараты, клинические исследования, иммунизация, фазы клинического исследования, эффективность, безопасность.

ARRANGING AND CONDUCTING VACCINE CLINICAL TRIALS FOR THE PURPOSE OF MARKETING AUTHORIZATION

V.A. Merkulov, N.F. Nikityuk, M.A. Gorbounov, Yu.I. Obukhov,
E.A. Soloviev, V.A. Shevtsov, A.V. Rukavishnikov

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

Abstract: The review highlights the issues relating to arranging and conducting vaccine clinical trials (CT) for the purpose of state marketing authorization namely: basic approaches to selection of volunteers for clinical trials, the steps in conducting CT depending on a phase of a trial; characteristics of basic phases of a trial, goals and objectives of each phase, design features of the vaccine CT. The process of arranging and conducting CT is guided by the requirements set out in the regulations, the references to which are given in the present review. Based on the analysis of vaccine CT as a part of expert evaluation of documents submitted for the state marketing authorization, the authors presented a list of typical mistakes when conducting the trials. The attention is being drawn to deficiencies that may lead to improper conclusions concerning the safety and the efficacy of the vaccine under research and cause the rejection of marketing authorization. The information provided in the present article will allow the researchers to plan and conduct high quality vaccine clinical trials.

Key words: vaccines, clinical trials, immunization, phases of a clinical trial, efficacy, safety.

В Российской Федерации проведение клинических исследований (КИ) иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) нормативно закреплено руководящими документами [1, 2, 3, 4, 5].

Среди ИЛП вакцинные препараты имеют высокую значимость в практическом здравоохранении, поскольку применяются в целях профилактики и лечения заболеваний различной этиологии. В спектре препаратов, применяемых для иммунопрофилактики инфекционных болезней, вакцинам отводится особая роль, поскольку они являются наиболее эффективным средством их предупреждения [12, 13, 14].

Эффективность проводимой иммунизации зависит от целого ряда причин, включая многообразие механизмов действия вакцин на организм человека, что диктует необходимость качественного проведения КИ, направленных на изучение безопасности и эффективности вакцинного препарата.

КИ вакцин проводятся при:

- внедрении в практику вновь разработанных вакцин;
- регистрации зарубежных вакцин;
- изменении дозы или схемы введения вакцинного препарата;
- изменении технологического процесса производства препарата.

При планировании КИ вакцинного препарата необходимо придерживаться следующих принципов:

- группы добровольцев (основные и контрольные) формируются одинаково по возрасту и полу;
- серия вакцинного препарата, используемого в КИ, одинакова для всех основных групп добровольцев;
- забор крови у привитых с целью определения специфических антител проводится в единые сроки;
- исследования сывороток крови участников КИ проводятся в условиях одной лаборатории с использованием зарегистрированных тест-систем.

Основными задачами КИ вакцинных препаратов являются:

- 1) определение безопасности и реактогенности изучаемой вакцины;
- 2) подбор оптимальной дозировки вакцины и схемы иммунизации;
- 3) установление профилактической эффективности исследуемой вакцины;
- 4) изучение возможного расширения показаний для медицинского применения и выявление ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных вакцин.

При проведении КИ вакцины необходимо учитывать:

- *вид вакцинного препарата*: живые, инактивированные, расщепленные (сплит-вакцины), субъединичные (химические), анатоксины, рекомбинантные, конъюгированные, виросомальные, вакцины с искусственным адъювантом, комбинированные (ассоциированные поливакцины);
- *цель применения в практике здравоохранения* (профилактическая, лечебная);
- *использование препарата в рамках Национального календаря профилактических прививок и его взаимодействие с другими вакцинными препаратами календаря*;
- *схему иммунизации и дозирование* (возрастной состав вакцинируемых/или ревакцинируемых, соблюдение интервалов между введениями вакцины и т.д.);
- *показания к применению и противопоказания*.

Изучение испытуемой вакцины в рамках государственной регистрации, как правило, проводится с привлечением здоровых добровольцев после получения положительных результатов доклинического исследования данного препарата и лабораторного подтверждения его качества. Результаты проведенных доклинических исследований должны гарантировать достаточную безопасность препарата и исключать риск возникновения поствакцинальных осложнений у людей.

Отбор контингентов для участия в КИ осуществляется в соответствии с критериями включения, которые определяются целями и задачами исследования и указываются в Протоколе клинических исследований.

Количество лиц, участвующих в КИ, и время, затраченное на его проведение, определяются, исходя из вида препарата, схемы его введения, сбора и оценки материалов по его эффективности и безопасности [10].

Указанные выше задачи КИ достигаются в результате поэтапного последовательного проведения изучения вакцинного препарата, включающего четыре фазы [10, 11, 16]. Каждая фаза — это отдельное КИ, предусматривающее изучение препарата в соответствии с целями и задачами данного исследования (таблица 1).

Все исследования должны проводиться на базе аккредитованных специализированных исследовательских центров, оснащенных соответствующим лабораторным оборудованием.

Фаза I КИ представляет собой, как правило, открытое, не контролируемое клиническое исследование.

В данной фазе исследование проводится на ограниченном контингенте здоровых добровольцев (от 20 до 100 человек) с целью определения показателей безопасности, реактогенности и иммуногенности изучаемого вакцинного препарата.

До проведения вакцинации в рамках фазы I КИ необходимо проведение лабораторных исследований (общий и клинический анализ крови, мочи, функциональные пробы печени и др.) для получения данных о состоянии здоровья добровольцев, включенных в исследование.

В ходе фазы I КИ изучаются показатели переносимости и безопасности максимальной дозы препарата. На основании полученных результатов осуществляется подбор дозы и способа введения вакцины.

Показатели, определенные в фазе I исследования, используются при планировании последующих фаз КИ.

Однако с учетом особенностей конкретного препарата в ходе КИ фазы I может возникнуть необходимость в проведении контролируемого исследования с использованием плацебо, что позволяет выявить возникновение нежелательных явлений, не связанных с введением вакцины.

Фаза II КИ является строго контролируемым исследованием, результаты которого подтверждают предварительную безопасность и реактогенность выбранной дозы.

Обязательными условиями проведения КИ фазы II является наличие основной и контрольной групп. Добровольцы в основной группе получают исследуемый препарат, а в контрольной группе — плацебо или препарат сравнения. В последнем случае КИ по дизайну будет соответствовать контролируемому слепому исследованию.

Численность контингентов (выборка) добровольцев, включаемых в исследование на этом этапе, определяется целями и задачами исследования и должна

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ (ФАЗЫ) КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВАКЦИН

Этап (фаза)	Кол-во участников	Цель исследования	Основные задачи	Тип исследования
Фаза I	20-100 чел. в исследовании	Переход к последующим фазам исследования	Определение максимальной дозы препарата по показателям: - безопасность; - реактогенность; - иммуногенность	Открытые, не контролируемые исследования
Фаза II (IIa, IIб)	100-500 чел. в каждой группе	Регистрационные исследования	Определение оптимальных доз и схем иммунизации по показателям: реактогенности, безопасности, иммуногенности в различных возрастных группах	Рандомизированные контролируемые сравнительные исследования (плацебо или препарат сравнения)
Фаза III	300-3000 чел. в каждой группе	Регистрационные исследования	Определение иммунологической и профилактической эффективности, подтверждение безопасности, реактогенности и антигенной активности	Рандомизированные контролируемые многоцентровые исследования (плацебо или препарат сравнения)
Фаза IV	Несколько тысяч чел.	Пострегистрационные исследования	Эпидемиологическая эффективность (влияние на заболеваемость). Побочное действие (активный и пассивный сбор информации). Экономическая эффективность вакцинации. Сравнение эффективности однонаправленных препаратов. Расширение и/или уточнение показаний к применению. Мониторинг эффективности и безопасности	Открытые и/или контролируемые исследования

быть достаточной для получения статистически достоверных данных для оценки изучаемых показателей. Для получения репрезентативности результатов и их достоверности фаза II КИ проводится с участием добровольцев в количестве от 100 до 500 человек.

При проведении фазы II КИ последовательно решаются следующие задачи:

- определение оптимальной дозы и схемы введения препарата по показателям безопасности, переносимости и иммунологической эффективности среди взрослых;
- определение оптимальной дозы и схемы введения препарата у детей, если препарат предназначен для детского контингента.

Следует отметить, что при отработке дозировки препарата в рамках фазы II КИ с целью выбора оптимальной дозы, рекомендуется за исходную дозу принимать ту максимальную дозу, которая была выбрана в фазе I клинического исследования по параметрам безопасности. В последующем исследование проводят с применением уменьшенных доз.

В соответствии с поставленными задачами фаза II исследований может выполняться в два этапа (фаза II^a и II^б).

Фаза II^a – это пробные, возможно открытые, исследования для определения уровня безопасности вакцинного препарата. Задачей данного исследования является определение реактогенности препарата на введение различных доз в зависимости от воз-

раста и способа введения вакцины. Кроме того, фаза II^a предполагает изучение различных доз препарата, предназначенного как для взрослых, так и для детей, начиная с возрастных групп взрослого контингента с последующим исследованием показателей безопасности и антигенной активности препарата у детей.

Фаза II^б – это контролируемое исследование с целью определения эффективности и безопасности различных доз препарата среди добровольцев различных возрастных групп. Основной задачей этой фазы является определение оптимальной дозы препарата и схемы иммунизации для проведения последующей фазы III КИ.

Кроме того, при проведении фазы II изучают продолжительность (напряженность) иммунитета и предполагаемую потребность в бустерной дозе вакцинного препарата.

Для изучения иммунного ответа образцы сывороток крови необходимо отбирать у всех участников исследования на регулярной основе, с заранее определенными интервалами, что должно быть предусмотрено в проекте протокола КИ. При этом после каждого забора крови производится шифрование образцов сывороток крови, сведение их в блоки и постановка специфических серологических реакций с последующей дешифровкой их результатов.

Данные, полученные в ходе иммунологических исследований, подвергают статистической обработке с вычислением среднего геометрического титров

антител, показателей среднего и стандартного отклонений, процента сероконверсий.

Отобранная оптимальная доза препарата и схема вакцинации по параметрам безопасности и иммунной активности позволяет перейти к следующей фазе КИ.

Фаза III КИ — это рандомизированные контролируемые клинические исследования, которые проводятся с участием большого количества добровольцев (от 300 до нескольких тысяч человек) и направлены на оценку профилактической и/или лечебной эффективности препарата с целью получения более подробной характеристики показателей эффективности и безопасности вакцины.

КИ фазы III могут быть открытыми, если препарат ранее изучен в многоцентровых КИ. В данном случае исследование будет носить, так называемый, вспомогательный характер, которое проводится в случае необходимости сопоставления предлагаемых новых путей, дозировки и схемы введения препарата, изменения его состава, технологии производства или необходимости иммунизации групп лиц, которые не были внесены в инструкцию по применению препарата [16].

Результаты проведенных КИ должны гарантировать, что изучаемый вакцинный препарат является безопасным и фактически способен предотвратить развитие инфекционного заболевания или значительно уменьшить неблагоприятные последствия уже возникшего заболевания.

С учетом результатов исследований фазы III, подтверждающих эффективность и безопасность препарата, формируют регистрационное досье, в котором описывают дизайн КИ, приводят результаты проведенных доклинических и клинических исследований. Все подготовленные документы представляются в уполномоченный орган здравоохранения, осуществляющий регистрацию.

По результатам фазы III КИ, определяют цели и задачи пострегистрационных исследований (фаза IV).

Пострегистрационные (постмаркетинговые) исследования (фаза IV) направлены на изучение показателей безопасности и эффективности вакцинных препаратов в ходе их применения в практике здравоохранения.

В задачи пострегистрационных исследований входят:

- выявление побочных эффектов от применения препарата;
- расширение показаний к применению препарата;
- разработка эпидемиологически обоснованной тактики применения вакцин;
- оценка экономической эффективности применения препарата;
- уточнение схем вакцинации и ревакцинации.

Сбор данных о вновь выявленных показателях безопасности вакцины осуществляется путем актив-

ного и пассивного сбора информации на протяжении всего периода пострегистрационного исследования.

Для проведения пострегистрационных исследований составляют специальные протоколы, в которых определяют цели и задачи планируемой работы. Протокол пострегистрационного исследования вакцины должен разрабатываться с учетом особенностей эпидемиологической ситуации на территории по конкретной заболеваемости, а также в зависимости от факторов риска и групп риска (возраст, пол, профессия и т.д.).

Исследования фазы IV являются, как правило, продолжительными и по своему дизайну могут быть как открытыми, так и закрытыми с использованием контрольной группы непривитых лиц.

Результаты проведенного КИ оформляются в соответствии с требованиями руководящих нормативных документов, действующих на территории Российской Федерации [1, 2, 6].

В представляемых на экспертизу документах по результатам КИ вакцинных препаратов допускаются следующие типичные ошибки:

1) некорректное использование статистических методов, что влияет на оценку результатов КИ и приводит к ошибочным выводам по его результатам. Статистическая обработка данных ограничивается, как правило, использованием t-критерия Стьюдента, расчетом коэффициента корреляции, что в ряде случаев не позволяет объективно оценить полученные результаты. Для корректной статистической обработки целесообразно применять многофакторный дисперсионный анализ, регрессионный анализ, что достигается с помощью специальных программных пакетов статистической обработки;

2) при отборе добровольцев для участия в КИ не соблюдаются принципы контролируемых исследований — отбор в основную и контрольную группы проводится без учета возраста и пола. Отсутствие статистического обоснования при отборе добровольцев способствует формированию групп с недостаточным количеством участников. В ряде случаев не применяется процесс рандомизации, что не позволяет получить объективные научно-обоснованные результаты;

3) схема введения изучаемых вакцин не всегда согласуется со сроками Национального календаря профилактических прививок, не указываются интервалы между введениями изучаемой вакцины и вакцинами календаря, отсутствуют данные о взаимодействии исследуемого вакцинного препарата с вакцинами календаря профилактических прививок;

4) не выдерживаются сроки наблюдения за вакцинированными добровольцами в ходе КИ (не менее 3 месяцев после введения вакцинного препарата);

5) не проводится сравнительная оценка результатов титра специфических антител в сыворотках крови добровольцев до и после вакцинации (метод парных сывороток);

б) клинический анализ нежелательных явлений зачастую сводится лишь к представлению абсолютных данных без оценки причинно-следственной связи с вакцинным препаратом.

Вышеуказанные недостатки, выявляемые при экспертизе материалов, представляемых на регистрацию вакцинного препарата, являются критическими, поскольку могут привести к ошибочным выводам о безопасности и эффективности изучаемой вакцины, послужить причинами отказа в её регистрации.

Накопленный отечественный опыт работы, связанный с организацией и проведением КИ вакцинных препаратов, свидетельствует, что только правильно спланированные, контролируемые исследования позволяют получить достоверные и информативные результаты относительно безопасности, иммуногенности и реактогенности вакцинного препарата, и тем самым, определить его эффективность при применении в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Приказ Минздравсоцразвития России № 750н от 26.08. 2010 г. «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов».
3. Приказ Минздравсоцразвития России № 266 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации».
4. ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».
5. Стандарт отрасли ОСТ 42-51199 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» (утв. Минздравом России от 29.12.1998 г.).
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.11.2011г. № 1413н «Об утверждении методических рекомендаций по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации».
7. Федеральный закон Российской Федерации № 157-ФЗ от 17.09.1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».
8. Приказ Минздравсоцразвития России № 51н от 31.01.2011 г. «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям».
9. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.10.2012 г. №1043 «Об утверждении положения о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств».
10. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч.2. М., 2012. 212 с.
11. Директива 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета от 4 апреля 2001г. по сближению законодательств, правил и административных постановлений стран-участниц ЕС по реализации качественной клинической практики при проведении клинических исследований лекарственных средств для применения у людей.
12. Иммунопрофилактика-2011 (Справочник – 11-е издание, дополненное). Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. М., 2011. 195 с.
13. Медуницын Н.В. Вакцинология. Издание третье, переработанное и дополненное, М., 2010. 507 с.
14. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней. «ГЭОТАР-Медиа», М., 2005. 528 с.
15. World Health Organization. WHO Technical Report, Series No/ 924, 2004.
16. Официальный сайт: <http://clinicaltrials.gov/>

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОАНАЛИТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИЗУЧЕНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В.В. Чистяков

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва
chistvic@gmail.com

Резюме: В изучении биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов биоаналитическая часть является важнейшим экспериментальным разделом, от качества проведения которого зависит достоверность выводов о взаимозаменяемости препаратов. Исследование биоэквивалентности — вид клинического исследования, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения фармацевтической субстанции, количества фармацевтической субстанции, достигающего системного кровотока. Окончательное заключение о биоэквивалентности (или небиоэквивалентности) сравниваемых препаратов делается на основе фармакокинетического анализа, сопровождающегося статистической обработкой данных. От выбранного аналитического метода и методик, используемых при количественном определении анализируемого вещества в биообъекте, зависит правильность вывода о фармакокинетическом подобии тестируемого препарата и препарата сравнения.

Ключевые слова: биоэквивалентность, биоаналитическая часть, валидация.

CERTAIN ASPECTS OF THE BIOANALYTICAL PART OF DRUG BIOEQUIVALENCE STUDIES

V.V. Chistyakov

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

Abstract: Bioanalytical studies are the most important experimental part of generic drugs bioequivalence studies. It affects the reliability of the conclusions regarding drug interchangeability. Bioequivalence study is a type of clinical study, carried out to determine the rate of absorption and excretion of a pharmaceutical substance, as well as the quantity of a substance reaching the systemic circulation. The final conclusion on bioequivalence (or non-bioequivalence) of the drugs compared, is made on the basis of pharmacokinetic analysis, along with statistical data processing. Analytical methods and techniques selected for the quantitative determination of an analyte in biological object defines the reliability of the conclusion, concerning pharmacokinetic similarity of test and reference preparations.

Key words: bioequivalence, bioanalytical part, validation.

Заключение о биоэквивалентности (или небиоэквивалентности) сравниваемых препаратов делается на основе фармакокинетического анализа, сопровождающегося статистической обработкой данных. Основными критериями биоэквивалентности являются степень и скорость всасывания, время достижения максимальной концентрации в крови и её значение, т.е. два препарата биоэквивалентны, если они эквивалентны фармакокинетически. Таким образом, фактически, от аналитического метода и методик, используемых при количественном определении анализируемого вещества в биообъекте (плазма, сыворотка, цельная кровь) во многом зависит правильность вывода о фармакокинетическом подобии тестируемого и референс препаратов.

В методических рекомендациях РФ 2012 г (Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть. I. Глава 4. Методические рекомендации по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов): «Для определения концентрации лекарственных средств в биологических жидкостях могут быть использованы различные

методы (физико-химические, иммунологические, микробиологические и др.), обеспечивающие возможность получения достоверных данных о концентрации лекарственного средства при выбранных условиях фармакокинетического исследования, в частности, его длительности, и отвечающие общим требованиям селективности, точности и воспроизводимости». Аналитический метод должен быть валидирован, то есть иметь обоснование адекватности и достоверности.

Вместе с тем, с развитием современной аналитической техники, новых возможностей по количественному анализу малых количеств веществ в биологических жидкостях, есть потребность остановиться на некоторых особенностях биоаналитической части изучения биоэквивалентности.

ВЫБОР МЕТОДА

По существующим нормам предполагаемый метод количественного анализа препарата в биообъекте прописывается уже в протоколе клинического исследования биоэквивалентности, который в дальнейшем

утверждается. Здесь надо отметить два момента. Первый – еще на стадии организации исследования специалистами биоаналитической лаборатории, где будут анализироваться биопробы, должна быть проведена тщательная проработка литературного материала (по генерическим препаратам она вполне доступна) по возможности использования того или иного аналитического метода с необходимой селективностью и чувствительностью. Например, изучение биоэквивалентности препарата небиволол, таблетки 5 мг. Надо иметь в виду, что в этом случае необходимо анализировать пикограммовые количества ($C_{\text{макс.}} = 1,5$ нг/мл, предел количественного определения 10 пг/мл плазмы). На сегодняшний день это ВЭЖХ с тройным квадрупольным анализатором [1]. Второй момент – на наш взгляд в протоколе исследования биоэквивалентности необходимо не ограничиваться только одной (валидированной) методикой. Практика показывает, что не всегда можно воспроизвести опубликованные данные, даже имея хорошее оборудование.

БИОМАТЕРИАЛ

В методических рекомендациях РФ 2012 г (Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть. I. Глава 4. Методические рекомендации по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов): «При проведении исследований биоэквивалентности концентрация лекарственных средств определяется в плазме, сыворотке или цельной крови».

В подавляющем большинстве исследований биоэквивалентности в качестве биожидкости используется плазма крови. Вместе с тем, необходимо по каждому конкретному препарату знать литературу, по крайней мере, посмотреть в Интернете материалы *FDA (Food and Drug Administration)* [2]. Например, изучение биоэквивалентности препарата такролимус, капсулы 5 мг ($C_{\text{макс.}} = 7$ нг/мл). Надо иметь в виду, что в этом случае

концентрацию препарата надо определять в пробах цельной крови. Соотношение такролимуса цельная кровь/плазма = 15 [3]. Необходимо предусмотреть применение высокочувствительного метода ВЭЖХ/МС/МС или *ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)*.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА

Валидацию используемого метода необходимо проводить до анализа биопроб, полученных от испытуемых и полностью включать в отчет по биоэквивалентности. В отчете указываются используемые реагенты и реактивы, подробная методика пробоподготовки, описание метода количественного анализа с указанием прибора, системы и условий хроматографирования, системы регистрации (детектирования).

Обязательным является предоставление следующих валидационных характеристик (ниже приведены данные, полученные при изучении биоэквивалентности противорвотного препарата ондансетрона (ОНД), внутренний стандарт – трописетрон (ТР), метод – ВЭЖХ/МС/МС, ионизация – электроспрей).

Селективность. На рисунках 1 и 2 представлены хроматограммы и масс-спектры, показывающие высокую селективность выбранного метода. Видно, что в данных условиях эндогенные соединения не мешают определению анализируемого вещества.

Извлечение и эффект влияния матрицы. Влияние матрицы (ВМ) на эффективность ионизации оценивали на 1 и 6 уровнях концентраций. Сравнивали концентрации раствора вещества, не содержащего компонентов плазмы (раствор А), и супернатанта после осаждения белков с внесенным эквивалентным количеством аналита (раствор Б). Для оценки извлечения (Re) сравнивали количество ОНД, найденное в растворах Б с точками калибровочной кривой. Извлечение определяли для двух уровней концентраций – 1,0 нг/мл и 30 нг/мл. Из таблицы 1 видно, что влияние матрицы составляет не более 17,4%, извлечение 86,5–116%.

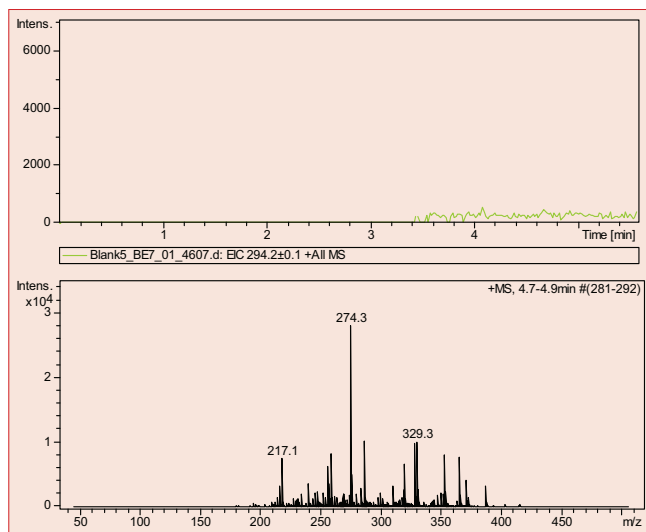


Рис. 1. Хроматограмма и масс-спектр плазмы крови не содержащей ОНД

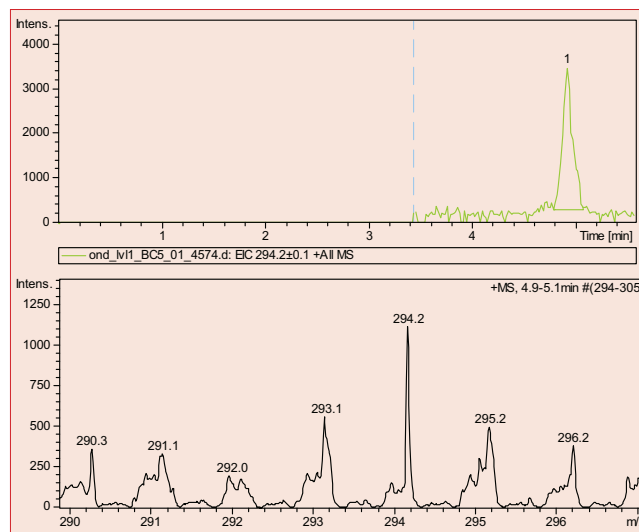


Рис. 2. Хроматограмма и масс-спектр ОНД с концентрацией в плазме 1 нг/мл

ИЗВЛЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТ ВЛИЯНИЯ МАТРИЦЫ

Концентрация, нг/мл	Средняя концентрация ОНД в растворах А (n=6)	Средняя концентрация ОНД в растворах Б (n=6)	Средняя концентрация ОНД в точках калибровки (n=6)	ВМ, %	Re, %
1,0	1,04	1,22	1,03	117,4	86,5
30,0	29,3	25,3	29,41	84,4	116,0

Линейность, точность, воспроизводимость. Для построения калибровочной кривой выбраны восемь уровней концентраций. Диапазон калибровочной кривой находится в пределах концентраций 1,0–50,0 нг/мл. В этих пределах методика удовлетворяет критериям линейности, точности, воспроизводимости. Относительное стандартное отклонение (RSD) для выбранных точек калибровочной кривой не превышает 15% [4], точность от 91,4 до 112,4% (таб. 2).

Коэффициент корреляции R для кривой составил 0,994 (рис. 3). Полученные результаты доказывают надежность и воспроизводимость методики.

Предел обнаружения, предел количественного определения. Измеренный предел обнаружения ОНД получили равным 0,1 нг/мл (рис. 4), при этом отношение интенсивности сигнала вещества и шума (S/N) равно 4:1.

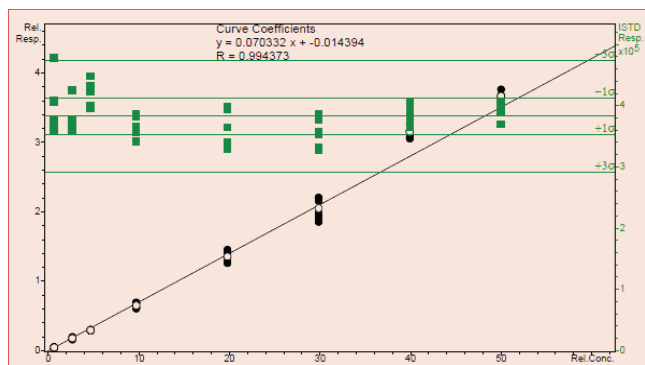


Рис. 3. График калибровки. Ось X — концентрация ОНД. Ось Y — отношение площадей хроматографических пиков ОНД к ТР

Нижний предел количественного определения ОНД составил 1 нг/мл (рис. 5).

Стабильность образцов в автосамплере. Стабильность образцов в автосамплере — важная характеристика, поскольку современные приборы позволяют сразу загружать до 120 проб и анализировать их в течение определенного промежутка времени. В этом случае автосамплеры должны быть термостатированы.

Время нахождения образца в автосамплере до анализа не более 10 часов. Для проверки стабильности 6 образцов с концентрациями 1 нг/мл и 30 нг/мл анализировали дважды через 22 часа нахождения в авто-

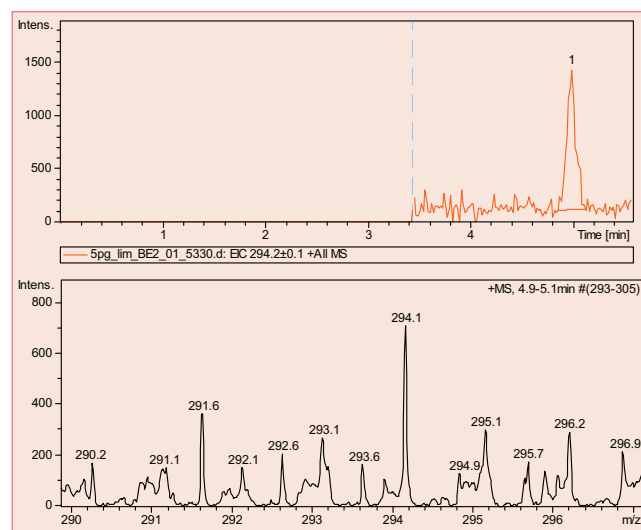


Рис. 4. Предел обнаружения ОНД

ТОЧНОСТЬ, ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

Концентрация в плазме, нг/мл	Уровень концентрации	Среднее значение концентрации, нг/мл (n=6, доверит. интервал 90%)	RSD, %	Точность, %
1,0	1	1,03±0,07	9,85	102,7
3,0	2	2,90±0,14	7,05	96,8
5,0	3	4,57±0,07	2,29	91,4
10,0	4	9,61±0,38	5,92	96,1
20,0	5	19,56±0,70	5,33	97,8
30,0	6	29,41±1,47	7,44	98,02
40,0	7	44,97±0,74	2,45	112,4
50,0	8	52,30±0,51	1,46	104,6

RSD = Стандартное отклонение (SD)/средняя найденная концентрация × 100%

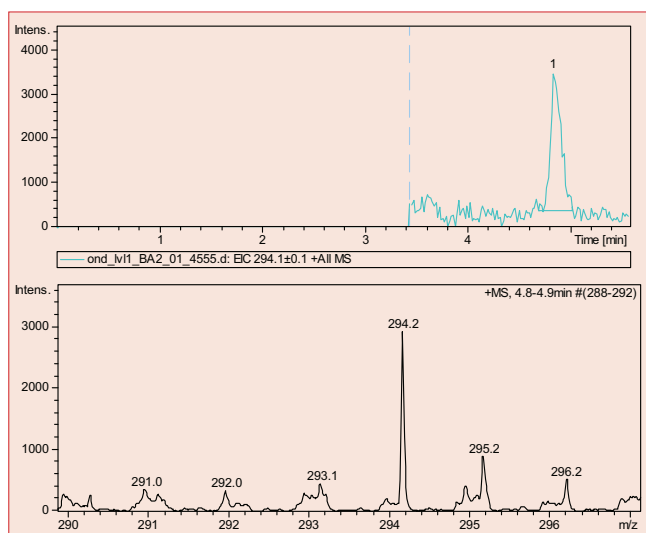


Рис. 5. Предел количественного определения ОНД в плазме крови

самплере при 10°C. Результаты эксперимента представлены в таблице 3. Измеренное влияние внешних факторов на стабильность концентрации ОНД в образцах не более 4%. Исследовано перекрестное загрязнение во время анализа, при последовательном вводе образца с концентрацией 30 нг/мл и не содержащего вещества. Перенос ОНД отсутствует (рис 6).

Таким образом, данный метод отвечает всем требованиям, предъявляемым к использованию аналитических методик в части селективности, линейности, точности и воспроизводимости при исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов [4].

АБСОЛЮТНАЯ КАЛИБРОВКА ИЛИ ВНУТРЕННИЙ СТАНДАРТ

При изучении биоэквивалентности для количественных расчетов возможно применять как метод абсолютной калибровки (добавление в «чистую» плазму разных калибровочных количеств препарата), так и метод внутреннего стандарта (добавление в плазму разных калибровочных количеств препарата

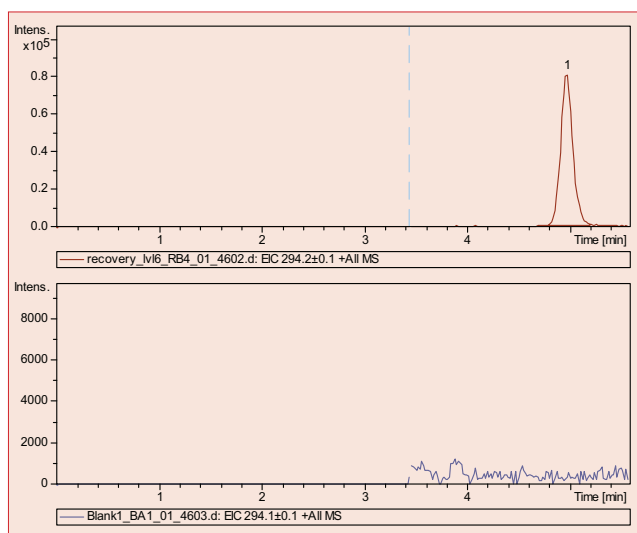


Рис. 6. Хроматограмма раствора ОНД 30 нг/мл и хроматограмма пробы без ОНД

и постоянной концентрации внутреннего стандарта). Вместе с тем, для методик, включающих процедуры экстракции (извлечение препарата из плазмы крови с использованием органических растворителей) необходимо применение внутренних стандартов. Такой подход снижает разбросы данных (в том числе влияние человеческого фактора), поскольку при относительно разной степени экстракции соотношение содержания препарат/внутренний стандарт постоянно. В случае использования «упрощенных» методик пробоподготовки (одношаговое осаждение белков, например, ацетонитрилом) применение абсолютной калибровки дает хороший результат с коэффициентом корреляции 0,999.

Выбор конечной точки (схема отбора биопроб). Выбор конечной точки (время отбора последней пробы крови у испытуемого) – прерогатива клиницистов. Однако, при должном участии специалистов биоаналитической лаборатории в формировании протокола клинического испытания биоэквивалентности должно соблюдаться следующее условие: схема отбора

Таблица 3

СТАБИЛЬНОСТЬ ОБРАЗЦОВ В АВТОСАМПЛЕРЕ

Исходные значения		Найденные значения, после выдерживания образца в автосамплере			
Исходная концентрация, нг/мл	Среднее значение, нг/мл	Каждой пробы, нг/мл	Среднее значение (n=3, доверит. интервал 90%)	RSD, %	Точность, %
1,09	1,07	1,01	1,05±0,04	3,86	104,67
1,03		1,09			
1,08		1,04			
30,88	31,06	29,62	30,0±0,33	1,14	99,99
31,49		30,29			
31,61		30,08			

RSD = Стандартное отклонение (SD)/средняя найденная концентрация × 100%

Таблица 4

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

	Показатель							
	$T_{\max}$	$C_{\max}$	AUC _t	AUC _{0-∞}	MRT	Cl	V_{ss}	$T_{1/2}$
	ч	мкг/мл	мкг×ч/мл	мкг×ч/мл	ч	мл/кг/ч	мл/кг	ч
Среднее ариф.	1,22	0,162	1,54	2,73	19,49	266,07	5,12	12,71

Таблица 5

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

	$C_{\max}$ нг/мл	$T_{\max}$ час	MRT час	AUC ₀₋₁₂ нг/мл/час	AUC _{0-∞} нг/мл/час	$C_{\max}$ AUC ₀₋₁₂
Среднее ариф.	27,60	2,33	4,83	153,15	160,19	0,181

проб определяется формой кривой «концентрация лекарственного средства – время». Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой – не менее 3 – для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5 – для фазы ее снижения. При однократном приеме длительность наблюдения считается достаточной, если для усредненного фармакокинетического профиля величина площади (AUC) под кривой «концентрация - время» в пределах от нуля до момента отбора последней пробы составляет не менее 80% от полной площади (таблица 4 – $AUC_t/AUC_{0-∞} \times 100 = 56,4\%$ – не корректный анализ; таблица 5 – $AUC_{0-12}/AUC_{0-∞} \times 100 = 95,6\%$ – корректный анализ).

АНАЛИЗ РОДИТЕЛЬСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ИЛИ МЕТАБОЛИТА

Важный вопрос при исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов, подвергающихся пресистемной элиминации (метаболизму), что измерять: неизменное (родительское) соединение или метаболит (метаболиты), или и то и другое (другие)? Требования европейцев и американцев практически одинаковы.

Так, в документах EMEA (*European Medicines Agency*) и FDA сказано, что «Оценка биоэквивалентности должна быть основана на измерении концентраций исходного соединения. Использование метаболита вместо активного исходного соединения допустимо лишь в том случае, если заявитель предоставит убедительные доводы, что достоверно измерить исходное соединение после однократного или курсового при-

ема не представляется возможным». Обоснованием этой рекомендации является то, что фармакокинетический профиль «концентрация – время» исходного соединения более чувствителен к фармацевтическим изменениям, чем образующийся метаболит. Вместе с тем, если метаболит вносит существенный вклад в эффективность и безопасность применения данного препарата, нужно представлять данные, как по самому исходному соединению, так и по метаболиту.

В методических рекомендациях РФ 2012 г (Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть I. Глава 4. Методические рекомендации по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов): «В тех случаях, когда действие лекарственного средства реализуется в результате образования его активного метаболита, оценка биоэквивалентности препаратов должна быть основана на измерении концентрации такого метаболита, а не неизменного лекарственного средства (пролекарство). В тех случаях, когда неизменное лекарственное средство обладает собственной биологической активностью, использование данных о концентрации метаболита (ов) вместо данных о концентрации неизменного лекарственного средства допустимо лишь при обосновании целесообразности подобной замены».

Таким образом, в клиническом изучении биоэквивалентности воспроизведенных (генерических) лекарственных препаратов биоаналитическая часть является важнейшим экспериментальным разделом, от качества проведения которого зависит достоверность главного вывода всего исследования: взаимозаменяемы сравниваемые препараты или нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramakrishna N.V.S., Vishwottam K.N., Koteswara et al. Rapid quantification of nebigolol in human plasma by liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, № 39 (2005), p. 1006–1013.
2. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation>.
3. Bekersky I., Dressler D., Colburn W., Mekki Q. Bioequivalence of 1 and 5 mg tacrolimus capsules using a replicate study design. // J. Clin. Pharmacol., 1999, № 39 (2005), p. 1032.
4. Guideline on bioanalytical method validation // European medicines agency, 2011.

К ВОПРОСУ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.С. Колбин

Санкт-Петербургский государственный университет
Alex.kolbin@mail.ru

Резюме: Авторами проведен систематический обзор данных литературы за период с 1990 по 2013 гг., посвященных изучению нежелательных реакций при применении терапевтических белков. Методология настоящей работы была основана на поиске публикаций, представленных в международных базах данных. Применяли критерии включения и исключения. В итоге, в настоящий анализ вошли исследования, в которых описывали нежелательные реакции на биопрепараты, относящихся к группе иммунодепрессантов и противоопухолевых средств. Показаны различия между биопрепаратами и малыми молекулами в частоте нежелательных реакций, структуре и тяжести их проявлений. Так, наиболее частными нежелательными реакциями при применении биопрепаратов были иммунологические реакции и инфекции. Высока вероятность возникновения злокачественных опухолей. В выводах и рекомендациях обсуждена классификация нежелательных реакций, возможность ее применения для биопрепаратов, показана роль фармаконадзора.

Ключевые слова: фармаконадзор, биопрепарат, безопасность, нежелательные реакции и явления.

ON THE QUESTION OF ADVERSE REACTIONS TO ADMINSTRATING BIOLOGICAL MEDICINES

A.S. Kolbin

Saint Petersburg State University

Abstract: The authors have conducted a systematic review of literature data as of the period 1990 - 2013, related to studying adverse reactions of therapeutic proteins or biopreparations. The methodology of the present research was based on finding publications in international databases. Inclusion and exclusion criteria were applied. As a result the present analysis comprises the studies, describing the adverse reactions of biopreparations classified as immunosuppressors and antitumor agents. It shows the differences between biopreparations and small molecules in terms of adverse reactions frequency, the structure and the severity of their symptoms. Immunological reactions and infections are the most frequently occurring adverse biopreparation reactions. There is a high risk of malignant tumors occurrence. The conclusions and recommendations describe the classification of adverse reactions, the risk of their occurrence when administrating biopreparations, the role of pharmacovigilance.

Key words: pharmacovigilance, biopreparation, safety, adverse reactions and events.

Первые биопрепараты, в частности, терапевтические белки и моноклональные антитела (МА), начали широко использовать в клинической медицине в 50-е годы прошлого столетия [1]. В настоящее время области применения МА крайне многообразны — эндокринология, онкология, ревматология, онкогематология и гематология. В тоже время, вопросы фармакобезопасности данных средств, а именно частота и структура нежелательных реакций (НР) ими вызываемых, остаются не всегда ясными и формируют у многих экспертов настороженность.

Целью настоящего анализа литературы был поиск информации, касающейся НР и нежелательных явлений, возникающих при применении МА.

Был проведен систематический анализ публикаций за период с 1990 по 2013 гг. на предмет выявления исследований, посвященных изучению НР при применении МА. Поиск производили в системах MEDLINE, Cochrane Library и EMBASE. Ключевым словам и словосочетаниями были: «biologics», «pharmacovigilance», «biopharmaceutical», «safety pro-

file of biologicals», «adverse drug reactions of biopharmaceuticals» и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Согласно мнению целого ряда экспертов, особую роль для МА играет пострегистрационный этап наблюдения — фармаконадзор [2]. Именно на этом этапе и было показано (ранее теоретически предположено), что НР, вызываемые МА, существенно отличаются от таковых малых молекул [3]. Было установлено, что основными НР действительно являются иммунологические реакции (НР типа В), инфекции (тип С) и новообразования (тип D) [4].

Опухоли (НР типа D). Касаемо данной проблемы в 2006 году был проведен мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ). Авторы использовали базы данных EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, электронную базу абстрактов ежегодных научных совещаний Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism) и Американ-

ского колледжа ревматологии (*American College of Rheumatology*) [5]. На том историческом этапе наиболее полная информация была для двух препаратов, относящихся к антителам к фактору некроза опухоли (анти-ФНО) — ремикейду и хумире. Средства назначали в течение 12 недель и более пациентам с ревматоидным артритом. В результате, злокачественные новообразования значительно чаще были у пациентов, получавших высокие дозы по сравнению с пациентами, которые получали низкие дозы препаратов анти-ФНО. Данные этого мета-анализа, а также ряда других, послужили тому, что в 2009 году FDA вынудило производителей анти-ФНО (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб) внести дополнительную информацию в инструкции по их применению. Изменения касались предупреждения о риске развития раковых заболеваний у детей и подростков, принимающих эти средства для лечения ювенильного ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона и других воспалительных заболеваний. Анализ данных раковых заболеваний у детей и подростков, принимавших препараты анти-ФНО, показал риск развития онкологических заболеваний в среднем после 30 месяцев лечения. Около половины выявленных заболеваний — лимфомы [6].

Иммунологические реакции (НР типа В). Действительно, экспертами еще в самом начале появления МА было высказано мнение, что состав и молекулярный вес белков будут провоцировать иммунологические реакции, т.е. выработку антител против вводимых протеинов, распознаваемых макроорганизмом как чужеродные. В 2002 году был опубликован один из первых крупных обзоров литературы, посвященный иммуногенности [7]. Авторы проанализировали данные за 12 лет, относящиеся к этой проблеме (1990–2002 гг.). Было показано, что все экзогенные белки, в том числе терапевтические, обладают способностью вызывать образование антител в организме человека. Частота образования антител варьировала между белками и между исследованиями (в зависимости от методов, используемых авторами для анализа и возможностям лаборатории в целом). Иммуногенность МА зависела от многих факторов, в том числе генетического фона пациента, вида основного заболевания (для управления которым принимали лекарство), типа белка (человеческого или животного), пути введения препарата, продолжительности лечения. По данным этих авторов, частота иммуногенности для инсулинов составила примерно 44%; для гормонов роста — 16%; для эритропоэтинов — 1 на 10 000 пациентов; для VIII фактора — 35%; для рекомбинантных интерферонов — 2%; для интерлекинов — 20% [7].

Авторы отмечают, что существенное влияние на иммуногенность также оказывали технология производства, обработки и хранения БП (потенциальный

риск загрязнения, который может принести изменения в трехмерной структуре белка путем окисления или образования агрегатов). Позднее эти же авторы более подробно изучали клинические проявления иммуногенности терапевтических белков [8]. Показано, что образование антител к БП приводило к классическим иммунным реакциям — от потери эффективности до иммунных системных эффектов, таких как аллергия, анафилаксия или сывороточная болезнь, в том числе с неблагоприятным исходом.

Инфекции (НР типа С). Инфекции — еще одно неблагоприятное явления наиболее часто диагностируемое на фоне приема БП (возможно классифицировать как тип С). Первый систематический поиск литературы был проведен в 2005 году [5]. Включали РКИ двух анти-ФНО (инфликсимаб и адалимумаб), которые пациенты с ревматоидным артритом принимали в течение 12-ти недель и более. В результате было показано, что частота развития серьезных оппортунистических инфекций в группе БП была статистически значимо выше, чем при приеме препаратов малых молекул. Позднее был проведен еще один систематический обзор литературы [9]. Использовали базы данных *PUBMED*, *EMBASE*, Кокрановской библиотеки и базы данных тезисов (Американского колледжа ревматологии и Европейской лиги против ревматизма). В анализ включили двадцать РКИ с 6879 пациентами, из которых 745, 1960, 2062 и 2112 пациентов получали ритуксимаб (антитела к В-лимфоцитам), абатацепт (блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов), анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1) и плацебо соответственно. В целом не было выявлено статистически значимого увеличения риска развития серьезной инфекции в группе антител к В-лимфоцитам и блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов по сравнению с плацебо. В тоже время, высокие дозы рекомбинантного антагониста рецептора интерлейкина-1 приводили к увеличению риска инфекций.

Для того чтобы определить частоту инфекций у пациентов с ревматологическими заболеваниями, получающим препараты анти-ФНО в сравнении с традиционной терапией, было проведено проспективное обсервационное исследование [10]. Данные были получены из национального регистра больных ревматическими заболеваниями Великобритании: 7664 больных получили препараты анти-ФНО и 1354 — традиционную терапию малыми молекулами. В анализ включили все случаи инфекции, в том числе серьезные. Показано, что в период с 2001 по 2005 гг. было зарегистрировано 525 оппортунистических инфекций в группе пациентов, получивших препараты анти-ФНО и 56 — в группе сравнения. В результате авторы посчитали, что при приеме препаратов анти-ФНО была статистически значимо увеличена частота серьезных инфекций кожи и мягких тканей.

ПОЛНОМАСШАБНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пожалуй, первое масштабное исследование НР терапевтических белков было проведено в 2010 году. Данные были получены из международной базы данных неблагоприятных явлений (*VigiBase*), поддерживаемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) за период 1995–2008 гг. [3]. В анализ не включали информацию относительно вакцин и анатоксинов. Терапевтические белки были разделены на несколько классов: моноклональные антитела, цитокины, ферменты, факторы роста, интерфероны. В результате было включено 191004 сообщений о НР. Обнаружено, что две трети всех неблагоприятных явлений были зарегистрированы для 5-ти лекарств: этанерцепт (блокатор рецепторов) – 20,3%, интерферона-бета-1a – 15,6%, инфликсимаб (антитела) – 11,6%, терипаратид (блокатор рецепторов) – 10,7%, адалимумаб (антитела) – 9,0%. Сравнение профиля безопасности БП с контрольной группой из ММ (гормоны) показало, что НР терапевтических белков наиболее часто трактовали как «инфекции» (8,7%) и «новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные» (2,3%), и редко как «психические расстройства», «сосудистые расстройства». Таким образом, наиболее частыми НР были типы С и D.

Одно из последних исследований, посвященное проблеме безопасности терапевтических белков, в сравнении с малыми молекулами, было проведено Н. Ebberts и соавт. в 2013 году [11]. Авторы проанализировали НР, выявленные на пострегистрационном этапе жизненного цикла лекарств, которые принадлежали к одной АТХ группе «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» ('L') и были одобрены в Европейском Союзе в 1995–2011 гг. Общая частота НР между терапевтическими белками и химическими средствами не отличалась – 361 и 386 эпизодов соответственно. В тоже время, из общего числа НР, для БП статистически значимо чаще, по сравнению с ММ, были характерны новообразования (20% против 2%, $p < 0,01$) и тяжелые инфекции (22% против 9%, $p < 0,01$). Из 38 эпизодов инфекций в 58% они были документированы на фоне приема препаратов анти-ФНО. В подгруппе противоопухолевых средств, нарушения иммунной системы встречали так же чаще для биопрепаратов, чем для малых молекул – 6% против 1% соответственно ($p = 0,04$). Из семи инфекций, четыре были связаны с ритуксимабом. Кроме того, из 35 НР классифицируемых как новообразованиями, 85% возникли именно на анти-ФНО.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Терапевтические белки в настоящее время являются важнейшим элементом лечения различных тяжелых, а иногда и жизненноугрожающих заболеваний.

Мы ограничили наше исследование в области наиболее интересной группы БП – моноклональными антителами и их разновидностями. Из всех НР, описываемых для данных белков лучше всего изучены их иммунологические реакции и инфекции. В основном это касается препаратов анти-ФНО у ревматологических пациентов. Инфекции в группе больных с онкогематологическими заболеваниями изучены плохо. Такие НР, как потенциальная канцерогенность, изучена недостаточно. Связано это скорее всего с тем, что канцерогенность крайне сложно проследить и диагностировать с помощью причинно-следственных позиций. Прослеживается четкая тенденция – при анализе РКИ с помощью мета-анализов частота НР значимо ниже, чем при обсервационных исследованиях реальной клинической практики. По крайней мере, это абсолютно ярко видно при анализе такого явления, как инфекции.

Учитывая особый профиль НР для терапевтических белков некоторые эксперты предлагают изменить классическую классификацию неблагоприятных явлений. Исторически сложилось так, что НР классифицируют в виде четырех типов – А, В, С и D. Это классификация имеет ряд ограничений и все более часто подвергается критике [12]. Целый ряд авторов предлагает новые классификации для БП, в основу которых положены иммунологические реакции [13]. Так, предлагают выделить пять различных типов, а именно: клинические реакции, обусловленные высоким уровнем цитокинов (тип альфа), гиперчувствительность из-за иммунной реакции против биологических агентов (тип бета), синдром иммунного и цитокинового дисбаланса (тип гамма), симптомы перекрестной реактивности (тип дельта), симптомы, непосредственно не влияющие на иммунную систему (тип эпсилон).

Вторым стратегическим подходом является изменение традиционных мер регистрации и мониторинга безопасности терапевтических белков. Особенно это важным видится в новых Директивах Евросоюза, в которых существенно расширяется область ответственности фармаконадзора [14]. В частности, указан перечень лекарств, подлежащих дополнительному пострегистрационному мониторингу. К таким продуктам будут относиться все новые субстанции и биологические продукты, включая биоаналоги. Новшеством является то, что в информационном листе таких продуктов будет стоять черный перевернутый треугольник, а их перечень будет постоянно обновляем и доступен в сети интернет.

Особую роль большинство экспертов отводят так называемому управлению рисками (*risk management plan (RMP)*) [15]. Под управлением рисками понимают совокупность деятельности и мероприятий в области фармаконадзора, направленных на выявление, предотвращение и уменьшение рисков, связанных с лекарствами. Основой – является план управления

рисками, который включает характеристику потенциальных рисков, этапы фармаконадзора, оценку необходимости в дополнительных мероприятиях для уменьшения рисков [11].

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Безусловно, для терапевтических белков необходима оптимизированная система фармаконадзора с планированием НР или их управлением (управление рисками).

Возможно, для интерпретации НР биологических средств необходимо разработать новую классификацию неблагоприятных явлений, в основу которых будут положены механизмы иммунологического ответа макроорганизма.

Особую настороженность вызывает рост отечественных биоаналогов в практическом здравоохранении России. На фоне ясного понимания во врачебной среде того, что биоаналог — это не дженерик химического соединения, а зачастую абсолютно новый биологический препарат, РФ сталкивается с уникальной проблемой. При крайне слабой собственной системе фармаконадзора, информацию о неблагоприятных явлениях зарегистрированных в РФ лекарств мы получаем благодаря данным наших зарубежных коллег, так как именно эти же оригинальные лекарственные средства применяют и в других странах. Собственная ситуация нам практически не известна. В этом необходимо признаться. При внедрении российских биоаналогов, учитывая

то, что более их нигде в мире не применяют, мы получаем «ящик Пандоры». Что будет происходить с пациентами, какие НР будут развиваться, предугадать невозможно, а мониторировать их пока в РФ не представляется возможным. Вероятно, ситуация изменится и на систему фармакобезопасности наконец то обратят внимание лица, принимающие решения в системе здравоохранения. Хотелось бы, что бы это было профильное министерство, а не ведомства, решающие задачи по строительству заводов, поддержки фармацевтических кластеров, а также влияющих на государственные закупки. Кажется, в их функциональные обязанности не входят вопросы по предоставлению населению РФ эффективных и безопасных лекарственных средств с надеждой на увеличение продолжительности жизни граждан (не забывая о ее качестве).

Ограничение исследования. Из настоящего обзора были изначально исключены данные по вакцинам, сывороткам, иммуноглобулинам и анатоксинам. Нам видится крайне интересным анализ НР инсулинов, особенно в свете современной российской тенденции замены оригинальных средств на биоаналоги. В анализ практически не вошли данные по интерферонам и интерлейкинам. Основная причина заключается в том, что мы опирались на международные базы данных, начиная в основном с 90-х годов, в то время как данные о НР интерферонов были к этому времени уже опубликованы. Скорее всего, это будет наш следующая работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. www.bio.org
2. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Leufkens H.G. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Saf.* 2009; 32(10): 811-817.
3. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Meyboom R.H., et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. *Drug Saf.* 2010; 33(10): 865-78.
4. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Straus S.M., et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA.* 2008;300(16):1887-1896.
5. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(19):2275-2285.
6. www.fda.gov
7. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther.* 2002;24(11):1720.
8. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 6:v3-9.
9. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(1): 25-32.
10. Dixon W.G., Watson K., Lunt M., et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(8): 2368-76.
11. Ebbers H.C., Al-Temimi E., Moors E.H., et al. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. *BioDrugs.* 2013 DOI 10.1007/s40259-013-0012-y.
12. Aronson J.K. Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability. *Stephens' Detection and evaluation of adverse drug reactions*, pp. 1- Wiley Ltd, New York (2011).
13. Pichler W.J. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006; 61(8): 912-20.
14. Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А. Фармаконадзор в Российской Федерации и в Объединенной Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас изменения? // А.С. Колбин, А.Т. Бурбелло, К.А. Загородникова / Ремедиум. 2012. №8 (186). 8-14.
15. Shankar G., Pendley C., Stein K.E. A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs. *Nat Biotechnol.* 2007; 25(5): 555-61.

ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ – ВАЖНЫЙ КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Б. Прокофьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
elmed@yandex.ru

Резюме: В обзоре обсуждаются вопросы изучения качества жизни в клинической практике и в клинических исследованиях. На примерах продемонстрирована важность применения современной методологии измерения качества жизни, как основополагающего инструмента при проведении экспертизы новых лекарственных препаратов и их отборе для использования на отечественном рынке лекарств.

Ключевые слова: качество жизни, экспертиза лекарственных средств.

THE IMPACT ON THE QUALITY OF LIFE AS AN IMPORTANT ASPECT OF DRUG EXPERT EVALUATION

A.B. Prokofiev

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

Abstract: The review discusses the study of the quality of life in clinical practice and in clinical trials. It provides the examples of the importance of applying modern methodology for measuring the quality of life as a fundamental tool for the evaluation of new drugs and their selection for use in the domestic drug market.

Keywords: quality of life, drug expert evaluation.

Традиционно критериями эффективности лечения в клинических исследованиях являются физиологические данные и лабораторные показатели. Так, эффективность лечения анемии оценивают по уровню гемоглобина или по количеству необходимых трансфузий, а СПИДа и рака – по ответу на лечение и выживаемости. Несмотря на то, что стандартные медико-биологические параметры часто являются основными критериями эффективности лечения в клинических исследованиях, они не отражают самочувствия больного и его функционирования в повседневной жизни. При определенных заболеваниях оценка пациентом своего состояния является самым важным показателем здоровья [1].

К сожалению, врачи нередко не уделяют должного внимания влиянию лекарственных средств на качество жизни. При назначении многих препаратов обычно преследуются ближайшие конкретные цели (снижение артериального давления, устранение боли) и не учитываются возможные отдаленные последствия терапии (например, снижение умственной трудоспособности при использовании препаратов, оказывающих влияние на центральную нервную систему). В течение последних 10–15 лет изучение динамики качества жизни было предметом ряда крупномасштабных исследований. Так, при сопоставлении влияния на качество жизни у больных артериальной гипертензией различных групп гипотензивных препаратов, обладающих сравнимой эффективностью в отношении контроля уровня артериального давления, предупреждения преждевременной смерти и об-

щей выживаемости больных, были получены данные, подтверждающие, что действие различных гипотензивных средств на качество жизни существенно отличается [2].

Иногда клиницисты и исследователи считают, что определенные изменения в терапии или в медико-биологических параметрах свидетельствуют об улучшении качества жизни больного. Несмотря на то, что во многих случаях это утверждение справедливо, в ряде клинических ситуаций при оценке качества жизни больного результаты оказываются неожиданными. Одним из классических примеров является исследование, проведенное Sugarbaker и его коллегами, по сравнению двух подходов к лечению сарком мягких тканей [3]. Первый подход заключался в проведении операции с сохранением конечности и последующей лучевой терапией, а второй в ампутации конечности. Гипотеза состояла в том, что «сохранение конечности в отличие от ампутации приводит к улучшению качества жизни больного».

В результате исследования качества жизни было показано, что у пациентов, которым была проведена операция с сохранением конечности и последующей лучевой терапией, имело место снижение двигательной и сексуальной активности. Эти данные были подтверждены при оценке функционирования опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы другими методами. Результаты этого исследования привели к разработке новых режимов лучевой терапии и программ реабилитации, изменивших стратегию лечения сарком мягких тканей [4].

Таким образом, несмотря на то, что врачебная интуиция редко подводит опытных специалистов, предположение о том, что качество жизни улучшилось, следует подкреплять данными исследований.

Существуют различные определения качества жизни. Тем не менее, общепризнанно, что качество жизни является многомерным понятием, интегральным показателем и отражает влияние заболевания и лечения на благополучие больного. Качество жизни больного характеризует, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания или его лечения [5]. В некоторых случаях это понятие включает также экономические и духовные аспекты функционирования больного.

В настоящее время качество жизни больного является важным, а в ряде случаев основным критерием определения эффективности лечения в клинических исследованиях. В этой связи серьезное внимание следует уделять методам его оценки и анализа. Методология исследования качества жизни должна пройти научную экспертизу и быть общепризнанной. Действительно, в связи с тем, что оценка качества жизни проводится самим больным, требования к методологии должны быть строже, чем к клиническим данным. Жесткие требования необходимо предъявлять и к специалистам, проводящим исследование качества жизни, и к образовательным материалам, посвященным различным аспектам изучения качества жизни. Уместно отметить роль таких международных организаций, как Международное общество исследования качества жизни (*International Society for Quality of Life Research – ISOQOL*), которые способствуют формированию у специалистов знаний и единых подходов в области исследования качества жизни [6].

Наиболее распространенные общие опросники оценки качества жизни, которые признаны в мире и используются для оценки данного показателя приведены ниже.

1. *EUROQOL – EuroQOL Group* – Опросник оценки качества жизни Европейской группы изучения качества жизни.
2. *Medical Outcomes Study-Short Form (Mos-SF 36)* – Краткая форма оценки качества жизни.
3. *Quality of Well-Being Index (QWBI)* – Индекс благополучия.
4. *Sickness Impact Profile (SIP)* – Профиль влияния болезни.
5. *Nottingham Health Profile (NHP)* – Ноттингемский профиль здоровья.
6. *Quality of Life Index (QLI)* – Индекс качества жизни.
7. *Psychological General Well-being Index (PGWI)* – Индекс общего психологического благополучия.
8. *Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)* – Шкала беспокойства и депрессии.
9. *McMaster Health Index Questionnaire (MHIQ)* – Опросник здоровья Мак Мастера.
10. *Child Health Questionnaire (CHQ)* – Опросник детского здоровья.
11. *PedsQL* – Опросник оценки качества жизни в педиатрии.

Концепция исследования качества жизни в медицине была разработана экспертами Межнационального центра исследования качества жизни [7, 8].

Основными элементами концепции являются:

- определение понятия «качества жизни»;
 - составляющие концепции качества жизни;
 - методология исследования качества жизни;
 - основные направления применения в медицине.
- Сферы применения исследования качества жизни в практике здравоохранения достаточно обширны. К наиболее важным относятся следующие:
- стандартизация методов лечения;
 - экспертиза новых методов лечения с использованием международных критериев, принятых в большинстве развитых стран;
 - обеспечение полноценного индивидуального мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдалённых результатов лечения;
 - разработка прогностических моделей исхода заболеваний;
 - проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением групп риска;
 - разработка фундаментальных принципов паллиативной медицины;
 - обеспечение динамического наблюдения за группами риска и оценки эффективности профилактических программ;
 - повышение качества экспертизы новых лекарственных препаратов;
 - экономическое обоснование методов лечения с учётом таких показателей, как «цена-качество», «стоимость-эффективность» и др. фармакоэкономических критериев.

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, представляет собой неотъемлемый элемент в комплексе мероприятий при испытании, регистрации и внедрении лекарственного препарата в клиническую практику. Оценку этого показателя при проведении экспертизы лекарственных препаратов следует рассматривать как: 1) дополнительный критерий оценки эффективности лекарственных препаратов наряду с традиционными клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями; 2) основной критерий оценки эффективности лекарственных препаратов при отсутствии различий с генериком по другим критериям; 3) инструмент оценки побочных эффектов нового лекарственного препарата; 4) способ отбора качественных отечественных и импортных лекарственных препаратов для клинической практики.

Продемонстрировать значение оценки качества жизни как одного из критериев эффективности лекарственного препарата можно результатами исследования, проведённого в США в 2000 г. [9].

Цель исследования состояла в изучении показателей качества жизни больных ревматоидным артритом на фоне применения различных доз интерлейкина (IL1-га). В рандомизированное, плацебо контролируемое исследование было включено 419 больных с активным ревматоидным артритом. Оценку качества жизни проводили с использованием специального опросника *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*.

На основании полученных данных исследования были сделаны следующие выводы:

- IL1-га улучшает качество жизни больных ревматоидным артритом;
- улучшение качества жизни больных ревматоидным артритом, получающих IL1-га в дозах 1,00–2,00 мг/кг достоверно, более выражено, чем в группе плацебо;

- улучшение качества жизни больных ревматоидным артритом, получающих IL1-га в более высоких дозах (1,00–2,00 мг/кг), наступает быстрее и в большей степени, чем у больных, получающих низкие дозы IL1-га (0,04–0,40 мг/кг).

Примечательно, что решение основных задач данного исследования было получено с помощью оценки качества жизни пациентов.

Таким образом, оценка качества жизни даёт возможность получить уникальную информацию о влиянии лекарственного средства на состояние больного, поэтому исследование качества жизни пациентов должно стать одной из обязательных процедур при проведении экспертизы новых лекарственных препаратов и их отборе для использования на отечественном рынке лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Staquet M. J. (ed.). Quality of life assessment in clinical trials. Oxford University Press. Oxford-New York-Tokyo 1998; 360.
2. Beto J.A., Bansal V.K., Quality of life in treatment of hypertension. A metaanalysis of clinical trials // Am. J. Hepertens. 1992. 5(3): 125–33.
3. Sugarbaker P.H., Barofsky I., Rosenberg S.A., Gianola F.J. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials.// Surgery. 1982. P. 13–23.
4. Hicks I.E., Lambert M.H., Gerber L.H. et al. Functional outcome update in patients with soft tissue sarcoma undergoing wide local excision and radiation (abstract) // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1985. Vol. 66. P. 543.
5. Cella D.F., Fairclough D., Bonomi P. et al. Quality of life in advance non-small cell lung cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592 // Proc. ASCO. 1997. P. 100–110.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. под ред. Шевченко Ю.Л. Руководство по исследованию качества жизни в медицине 2-е изд. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с.
7. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: «Элби», 1999. 140 с.
8. Шевченко Ю.А. Качество жизни в кардиологии // Вестник РВМА. 2000. Т. 9. С. 5–15.
9. Cohen S.B., Woolley J.M., Dallas W.W.C. et al. IL1-га improves health-related quality of life as measured by the health assessment questionnaire // Arthritis and Rheumatism Suppl. 2000. Vol. 9. P. 744.

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

М.В. Супотницкий, А.Н. Миронов, А.А. Елапов, О.В. Фадейкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Supotnitskiy@expmed.ru

Резюме: Федеральному органу исполнительной власти, осуществляющему контроль качества лекарственных средств (ЛС), необходимо осуществлять упреждающее патентование стандартных образцов (СО) по наиболее перспективным направлениям их создания и экспертизы. Анализ подходов к патентованию СО в Российской Федерации показал, что заявители в качестве объектов патентного права выбирают «вещество» (композиция) и «способ» (способ получения композиции, способ применения композиции). СО иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) представляют собой специфический объект патентования. Это вызвано тем, что СО ИЛП представляют собой композиции, включающие соединения с неустановленной структурой. Получение патентной защиты на СО ИЛП целесообразно через способ получения соединения с неустановленной структурой, обладающего специфическими свойствами, например, определенной активностью. Оптимальным вариантом патентной защиты СО ИЛП является формула изобретения, содержащая несколько независимых пунктов, объединенных общим изобретательским замыслом, характеризующая группу изобретений, таких как композиция, способ получения СО ИЛП и его применение.

Ключевые слова: патент, изобретение, технический результат, техническое решение, формула изобретения, стандартный образец, отраслевой стандартный образец, иммунобиологический лекарственный препарат.

REFERENCE IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS AS AN INTELLECTUAL PROPERTY ASSET

M.V. Supotnitskiy, A.N. Mironov, A.A. Elapov, O.V. Fadeykina

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

Abstract: The Federal Executive Authority in charge of drug quality control, must perform preemptive patenting of reference standards (RS) in the most promising areas of their development and expert evaluation. The analysis of approaches to RS patenting in the Russian Federation has shown that the applicants as the objects of patent law choose the «substance» (composition) and «method» (method of preparing a composition, method of using a composition). RS for immunobiological preparations are specific objects of patenting. This is due to the fact that RS for immunobiological preparations appear to be compositions, comprising compounds of unknown structure. Obtaining patent protection for RS for immunobiological preparations is rational through an appropriate method for a compound of unknown structure, which possesses specific properties, such as specific activity. The best option of patent protection for RS for immunobiological preparations is the invention formula, comprising certain independent claims under the general inventive concept, which characterizes a group of inventions, such as a composition, method of preparing a RS for an immunobiological preparation, it's application.

Key words: patent, invention, the technical result, technical solution, the claims, reference standard, industry reference standard, immunobiological preparation.

Российское законодательство в области обращения лекарственных средств (ЛС) устанавливает приоритет государственного контроля их безопасности, качества и эффективности. Обязательным требованиям государственного регулирования при выполнении работ по экспертизе качества и оценке соответствия лекарственных средств, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП), законодательством Российской Федерации предусмотрено применение стандартных образцов (СО) [1, 2]. Однако в последние годы СО стали объектом активного патентования и права на их производство и применение

постепенно переходят в руки частных структур, что может серьезно затруднить государственный контроль безопасности, качества и эффективности ЛС. Цель настоящей работы — рассмотрение СО ИЛП как объектов интеллектуальной собственности.

В соответствии с ГОСТ 8.315-97 [3] СО состава или свойств вещества — средство измерений в виде определенного количества вещества или материала, предназначенное для воспроизведения и хранения размеров величин, характеризующих состав или свойства этого вещества, значения которых установлены в результате метрологических испытаний, используемое

для передачи размера единицы при поверке, калибровке, градуировке средств измерения, аттестации методик измерений и утвержденное в качестве стандартного в установленном порядке.

При производстве, контроле качества и экспертизе ИЛП в условиях отсутствия эталонов, в качестве которых применяют международные стандартные образцы ВОЗ, европейской и других фармакопей, используют отраслевые стандартные образцы (ОСО). ОСО ИЛП, в совокупности с соответствующими методиками испытаний, являются средством метрологического обеспечения аналитических методов контроля ИЛП, позволяющими оценивать достоверность и сопоставимость полученных результатов испытаний. Их также применяют для качественного и количественного определения значений показателей ИЛП, таких как специфическая активность, чувствительность, определение содержания компонентов вещества, физико-химических параметров и т.д. [4].

Стандартные образцы как объекты интеллектуальной собственности регистрировались еще в СССР и относились преимущественно к такой области техники, как металлургическая промышленность [5].

В Российской Федерации в качестве изобретения охраняется *техническое решение* в любой области, относящееся к *продукту* (в частности, устройству, веществу, штамму микроорганизма, культуре клеток растений или животных) или *способу* (процессу осуществления действий над материальным объектом

с помощью материальных средств). Изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо [6].

Анализ подходов к патентованию СО в Российской Федерации показал, что заявители в качестве объектов патентного права выбирают «вещество» (композиция) и «способ» (способ получения композиции, способ применения композиции). В таблице 1 приведены примеры основных подходов к патентованию СО, используемых в Российской Федерации.

В качестве примера, в котором объектом патентного права является композиция, а решаемой технической задачей — повышение точности определения конкретного вещества в среде известным аналитическим способом, представляет интерес патент на изобретение RU 2397493 C1, опубликованный 20.08.2010. Патент предоставляет правовую охрану композиции стандартного образца, предназначенного для контроля погрешности измерений содержания нефтепродуктов в водных средах. Изобретение относится к области экологической безопасности и контроля состояния окружающей среды. Формула изобретения содержит в качестве существенных признаков, обеспечивающих создание СО, качественный и количественный состав компонентов композиции СО. Основным существенным признаком, позволяющим получить технический результат, является наличие стабилизатора в определенной концентрации в составе композиции СО.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТЕНТОВАНИЮ СО, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Объекты патентного права	Техническая задача	Решение технической задачи	Пример
Композиция	Повышение точности определения конкретного вещества в среде известным аналитическим способом	Достигается путем замены растворителя стандартного образца (матрицы стандарта), на тот, который не вносит погрешность в измерение, выполняемое известным способом	RU 2397493, опубликовано 20.08.2010
	Повышение стабильности СО при хранении	Введение в композицию СО стабилизатора вещества, используемого для контроля измерений (в качестве матрицы стандарта)	
Способ	Достижение максимальной схожести структуры стандартного вещества и исследуемого материала	Приготовление матрицы стандарта в условиях, соответствующих тем, в которых находится исследуемый материал	RU 2431665, опубликовано 27.05.2011; RU 2011134591 A, опубликовано 10.03.2013
	Повышение точности контроля	Изменение процесса приготовления СО таким образом, чтобы снизить гетерогенность определяемых элементов	RU 2324915, опубликовано 20.05.2008
	Повышение длительности хранения СО	Введение в процесс изготовления СО этапа, позволяющего ввести консервирующее вещество в композицию СО, используемую для контроля измерений (в качестве матрицы стандарта)	RU 2342158, опубликовано 27.12.2008

В качестве примера, в котором объектом патентного права является способ получения стандартных образцов, а технической задачей — повышение точности контроля, можно рассмотреть патент на изобретение RU 2324915 С2, опубликованный 20.05.2008. Изобретение относится к аналитической химии и может быть использовано в количественном химическом анализе состава атмосферных аэрозолей для определения градуировочной характеристики и проверки правильности результатов анализа. В формуле изобретения в качестве существенных признаков указана последовательность действий над композицией стандартного образца состава, позволяющая снизить гетерогенность определяемых элементов в СО.

Защита СО через способ дает много возможностей заявителям для получения патентов на СО. Примером, в котором объектом патентного права является способ получения СО, а технической задачей достижение максимальной схожести структуры стандартного вещества и исследуемого материала, является «Способ получения биологических референтных материалов для производства стандартных образцов состава этих материалов, содержащих токсичные металлы, и биологический материал, полученный этим способом» (RU 2431665 С2, опубликован 20.10.2011). Изобретение относится к биотехнологии. Референтные материалы представляют собой стандартные образцы крови или тканей, или органов животных, содержащие токсичные металлы (ртуть, кадмий, свинец). Техническим результатом заявленного изобретения является получение биологического референтного материала, содержащего заданные концентрации токсичных металлов. Независимые пункты формулы изобретения в качестве отличительных признаков содержат указания на вид животных, применяемых для создания референс-препарата, концентрацию токсичного металла и последовательность завершающих этапов способа получения стандартного образца.

Защита СО через способ имеет и свои недостатки. В случае, если способ получения СО является единственным объектом изобретения, и одновременно со способом получения СО не будет заявлен сам СО, то доказать нарушение патента на изобретение третьим лицом будет очень непростой, поскольку надо будет доказать, что выпускаемый СО получен по способу, на который выдан патент.

СО, применяемые для контроля качества ИЛП — это вещества природного или синтетического происхождения с установленными значениями аттестуемых характеристик, утвержденные в установленном порядке, с которыми проводят сравнение исследуемых ИЛП при проведении их анализа с использованием физико-химических и биологических методов. СО ИЛП представляют собой специфический объект патентования. Это вызвано тем, что такие СО представляют собой композиции, состоящие из соединений с неуставленной структурой. Поэтому при

регистрации изобретения на композицию или состав СО ИЛП целесообразно обратить внимание на положение п. 10.8.3. Административного регламента [7], и получение патентной защиты на СО ИЛП осуществить через способ получения соединения с неуставленной структурой, обладающего специфическими свойствами, например, определенной активностью (антигенной, иммуномодулирующей и др.).

В качестве такого примера, можно привести способ изготовления СО, охарактеризованный в патенте на изобретение RU 2342158 С2, опубликованном 27.12.2008. Изобретение относится к иммунологии и стандартизации. В формуле изобретения изложена последовательность действий, необходимая для создания стандартного образца поверхностного антигена вируса гепатита В, который применяется для контроля качества тест-систем или для количественного определения поверхностного антигена в сыворотке крови человека. Дополнительным объектом изобретения, включенным в формулу, является набор для контроля тест-систем.

На рисунке представлена схема патентной защиты СО ИЛП. Для объекта изобретения «состав», «композиция» очередность нескольких независимых пунктов формулы изобретения будет различной для СО свойств и СО состава. Для СО состава ИЛП независимый пункт формулы изобретения, характеризующий качественный и/или количественный состав СО является главным и находится на первом месте. При этом дополнительным объектом изобретения, который необходимо включать в формулу изобретения, является способ получения СО.

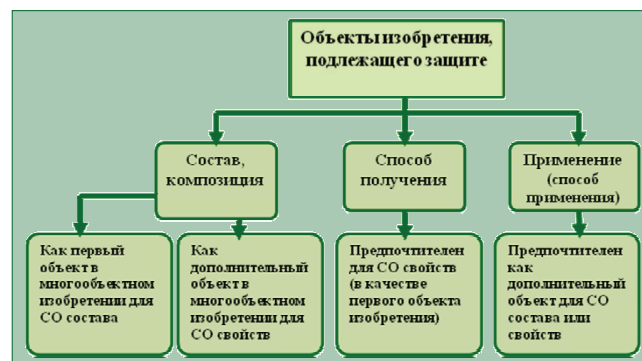


Рис. 1. Схема патентной защиты стандартных образцов иммунобиологических лекарственных препаратов

Для СО свойств последовательность изложения независимых пунктов формулы изобретения является обратной, т.е. объект «способ получения» для таких СО является более значимым, чем объект «состав», поскольку только от способа получения зависят свойства получаемого СО.

Объект изобретения «применение» для характеристики СО ИЛП также является необходимым. Однако его включение в состав формулы изобретения первым объектом не целесообразно, поскольку та-

кой патент на изобретение будет наиболее сложным в плане отслеживания нарушения действующего патента третьими лицами. Как дополнительный объект изобретения «применение» обеспечивает полноту патентной защиты СО.

Таким образом, на основе анализа опубликованных патентных документов, обеспечивающих правовую защиту СО, применяемых в разных областях науки и техники можно сделать следующий вывод.

Оптимальным вариантом патентной защиты СО ИЛП является формула изобретения, содержащая несколько независимых пунктов, объединенных общим изобретательским замыслом, характеризующая группу изобретений, таких как композиция, способ получения СО ИЛП, обладающего специфическими свойствами, например, определенной активностью (антигенной, иммуномодулирующей и др.) и его применение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета. 2010. № 4597. 2 июля.
2. Федеральный закон № 102-ФЗ от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» // Российская газета. 2008. № 5157. 14 апреля.
3. ГОСТ 8.315–97 ГСИ. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения.
4. Волкова Р.А., Фадейкина О.В., Мовсисянц А.А., Борисевич И.В. Опыт ГИСК им. Л.А.Тарасевича по разработке и аттестации медицинских иммунобиологических препаратов // Стандартные образцы. 2011. № 4. С. 17-21.
5. Козьмин В.А., Фокина Л.С., Попкова Г.Н., Щукина М.Ю. Обзор изобретений, внедренных при выпуске стандартных образцов металлургических материалов // Стандартные образцы. 2012. № 4. С. 70-74.
6. Гражданский кодекс Российской Федерации, часть IV // Российская газета. 2006. 12 декабря.
7. Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение // Российская газета. 2008. 25 июня.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СОВРЕМЕННЫХ ВАКЦИН КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ОТЕЧЕСТВЕННОГО И ЗАРУБЕЖНОГО ПРОИЗВОДСТВА

М.С. Воробьева, В.А. Меркулов, И.П. Ладыженская,
А.В. Рукавишников, В.А. Шевцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Shevtsov@expmed.ru

Резюме: Проведен анализ истории создания и оценки качества препаратов, применяемых в РФ для профилактики клещевого энцефалита. Показано, что вакцины клещевого энцефалита отечественного производства не уступают по качественным характеристикам вакцинам зарубежного производства. Зарубежные и отечественные вакцины имеют сходную технологию производства и показатели качества.

Ключевые слова: вакцина клещевого энцефалита, заболеваемость КЭ, технология производства, иммуногенность, взаимозаменяемость

THE HISTORY AND QUALITY EVALUATION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VACCINE

M.S. Vorobieva, V.A. Merkulov, I.P. Ladyzhenskaya,
A.V. Rukavishnikov, V.A. Shevtsov

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

Abstract: The analysis of the history and quality evaluation of the drugs for tick-borne encephalitis prevention at the Russian market has been performed. It is proved that the domestic TBE vaccines are equal to foreign vaccines in terms of quality characteristics. Foreign and domestic vaccines have similar manufacture technology and quality parameters.

Key words: tick-borne encephalitis vaccine, TBE incidence, manufacture technology, immunogenicity, interchangeability

Клещевой энцефалит (КЭ) является одной из наиболее важных проблем инфекционной патологии не только в России, но и в ряде европейских стран.

Динамика заболеваемости КЭ в РФ и других странах Европы в последние 20 лет свидетельствует о тенденции увеличения количества случаев заболевания. Особенно это касается России, где природные очаги клещевого энцефалита распространены на территориях Дальнего Востока, Восточной и Западной Сибири, Урала, Европейской части России от Архангельска до Поволжья.

Начиная с 1978 г. и до настоящего времени, в связи с бурным развитием индивидуального жилищного и дачного строительства вблизи крупных городов, расположенных на территориях природных очагов КЭ, развитием туризма, лесных промыслов, а также ряда других факторов, значительно увеличился контакт городского населения с клещами — переносчиками КЭ. Это привело к тому, что более 75% от общего числа заболевших КЭ составляют городские жители. Наиболее высокие показатели заболеваемости КЭ регистрируются на Урале, в Западной и Восточной Сибири. На Дальнем Востоке уровень заболеваемости КЭ не превышает среднероссийский, однако, по-прежнему, отмечается наиболее высокий показатель летальности среди заболевших КЭ. Обращают на себя внимание достаточно высокие показатели заболевае-

мости клещевым энцефалитом среди детей, особенно школьного возраста.

В настоящее время разработаны и успешно применяются эффективные вакцины против клещевого энцефалита российского и зарубежного производства. Все используемые вакцины имеют сходную технологию производства, но различаются по генетической характеристике используемых производственных штаммов вируса КЭ.

Исследования по созданию вакцины против КЭ в СССР были начаты в 1937 г. вскоре после выделения и первичного изучения вируса КЭ [7, 8].

В 1939 г. коллективом авторов под руководством профессоров А.А. Смородинцева и Е.Н. Левкович были приготовлены первые образцы вакцины КЭ, которая представляла собой 5% суспензию ткани мозга мышей, инфицированных вирусом клещевого энцефалита, инактивированную формалином в концентрации 1:600—1:750 [12].

«Мозговая» инактивированная вакцина применялась до 1958 г. и была разрешена для профилактических прививок участников дальневосточной экспедиции Наркомздрава СССР и населения Оборского очага КЭ в Хабаровском крае.

При массовом применении первой «мозговой» вакцины против КЭ была выявлена повышенная реактогенность препарата: количество поствакциналь-

ных энцефалитов в отдельные годы достигало 1:20000 привитых. Попытка снижения концентрации ткани мозга инфицированных мышей до 2,5% не улучшило ситуацию.

В 50–60-е годы прошлого столетия усилия специалистов были направлены на поиски более безопасного и доступного субстрата накопления вируса КЭ и соответственно, получения вакцины. Использовали для накопления вируса КЭ ткань мозга новорожденных мышей или крыс, эмбриональную ткань куриных эмбрионов.

Развитие технологии культивирования эмбриональных клеток животных и птиц *«in vitro»* послужило началом создания культуральных вакцин, в том числе и против КЭ [9].

В 1963–1964 гг. в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН творческим коллективом под руководством М.П. Чумакова и Е.Н. Левкович была впервые разработана культуральная инактивированная вакцина, которая представляла собой антиген вируса КЭ (штамм Софьин), репродуцированного в монослойной культуре клеток куриного эмбриона, инактивированного формальдегидом в концентрации 1:2000 и сорбированного на гидроксиде алюминия [9, 13].

Было показано, что при вакцинации людей культуральная вакцина обладала низкой реактогенностью, а по защитным свойствам была не менее эффективна, чем «мозговая» формолвакцина [11, 13].

В 1964 г. были начаты исследования по разработке культуральной инактивированной вакцины в Томском НИИВС. В качестве вакцинного, производственного штамма использовали штамм «Пан» [2, 3]. Впоследствии, в 70–80-е годы, появились сообщения о недостаточной иммуногенной активности этого препарата по результатам вакцинации населения ряда природных очагов КЭ, и в первую очередь, населения Хабаровского и Приморского краев.

Недостаточная иммуногенная активность вакцины КЭ из штамма «Пан» была подтверждена при изучении защитных свойств вакцины в опытах заражения иммунизированных вакциной мышей *Balb/C* штаммами вируса КЭ, выделенными в восточных регионах страны, а также в тесте оценки иммуногенной активности культуральной вакцины против регламентированного тест-штамма вируса КЭ «Абсеттаров». На основании проведенных исследований была показана необходимость замены производственного штамма «Пан» на более высокопродуктивный и антигенно активный штамм вируса КЭ [5].

В качестве нового производственного штамма был предложен штамм вируса КЭ № 205, выделенный в Хабаровском крае в 1973 г. профессором Л.А. Верета с соавторами. В 1984 г. в НПО «Вирион» (г. Томск) налажено производство культуральной инактивированной сорбированной вакцины на основе этого штамма. Коллективом авторов во главе с проф. Л.А. Верета

на штамм № 205 вируса КЭ было получено авторское свидетельство [4].

В середине 1980-х годов творческим коллективом под руководством профессоров Л.Б. Эльберта и В.П. Грачева в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН была разработана новая технология производства вакцины КЭ. В качестве основы новой вакцины применяли полуфабрикат до сорбции на алюминии гидроксиде культуральной инактивированной вакцины из штамма «Софьин» вируса КЭ. На первом этапе (1979–1981) для очистки и концентрации вакцинного антигена использовали метод зонального ультрацентрифугирования культурального антигена в градиенте плотности сахарозы. Полученная вакцина КЭ по степени очистки и концентрации вакцинного антигена значительно превосходила по специфической активности жидкий неочищенный и неконцентрированный препарат [6, 14]. Позднее была разработана, используемая до настоящего времени, более экономичная технология очистки и концентрации вирусного антигена — адсорбционная хроматография на макропористом стекле с гелификацией [1, 5].

В 1984 г. вакцина КЭ, полученная с применением технологии очистки и концентрации методами ультрафильтрации и хроматографии была разрешена для применения на территории СССР, коллективу специалистов участвовавших в разработке новой вакцины была присуждена Премия Совета Министров СССР [5].

В 2009–2011 гг. в практику была внедрена новая форма вакцины — жидкая, сорбированная на алюминии гидроксиде, предлагаемая в двух дозировках прививочной дозы: 0,5 мл для взрослых и 0,25 мл для детей с 1 года. Оба варианта вакцины, получившей торговое название «Клещ-Э-Вак» прошли с успехом доклинические и клинические исследования и были рекомендованы для применения в практике вакцинации населения природных очагов КЭ в РФ.

В НПО «Вирион» (г. Томск) до 2001 г. продолжался выпуск культуральной инактивированной сорбированной неконцентрированной вакцины КЭ из штамма № 205 вируса КЭ [5].

В технологии производства вакцины отсутствовали этапы очистки и концентрации вирусного антигена, что приводило к наличию в препарате гетерологичных компонентов, в первую очередь, куриного эмбрионального белка, который, как известно, обладает выраженными аллергическими свойствами. В связи с этим, ежегодно у некоторых привитых, особенно у детей школьного возраста, регистрировались аллергические реакции различной степени тяжести. К 2000 г. количество и тяжесть таких реакций значительно возросли, что потребовало срочных мер по совершенствованию технологии крупномасштабного производства вакцины КЭ в НПО «Вирион».

За основу разрабатываемой технологии было принята технология очистки и концентрации вакцинно-

го вирусного антигена КЭ, с успехом применяемая на предприятии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН.

К 2003 г. такая технология с некоторыми изменениями была разработана на предприятии НПО «Вирион» (в составе ФГУП «НПО «Микроген»). В настоящее время предприятием «Вирион» выпускается по новой технологии ежегодно более 2 млн. доз культуральной очищенной концентрированной инактивированной сорбированной жидкой вакцины «Энцевири».

Таким образом, в настоящее время в России для вакцинации детей с 1 года или с 3 лет и взрослых имеются три отечественные цельновирионные инактивированные очищенные концентрированные культуральные вакцины.

В центральной Европе наиболее высокая заболеваемость КЭ в 70–80-е годы регистрировалась в Австрии. По данным *Barrett et al.* [17], клещевой энцефалит, распространенный в восточной и южной частях этого государства, составлял 56% всех вирусных заболеваний в стране и ежегодно регистрировалось от 600 до 800 случаев.

В 1971 г. в Австрии в Институте вирусологии Венского университета совместно с микробиологическим научным центром в Porton Down, Великобритания, профессором *Ch. Kunz* впервые был разработан проект получения инактивированной культуральной вакцины КЭ в достаточно больших объемах [20].

Первый вариант вакцины был приготовлен в 1971 г. на основе вируса КЭ, выделенного в Австрии из клещей *Ixodes ricinus* — штамм *Neudorfl*. Этот штамм был выделен при пассажах через мозг мышечных сосунков, клонирован методом бляшек в культуре клеток куриного эмбриона (SPF). Вакцина в те годы представляла собой культуральный инактивированный формалином антиген вируса КЭ, выращенного в культуре клеток куриного эмбриона (SPF) с последующим осветлением путем центрифугирования и очисткой методом хроматографии на гидроксиллапате. В качестве стабилизатора активности вакцинного антигена был использован альбумин крови человека, адъювант — гидроксид алюминия [18].

При применении этой вакцины австрийские специалисты отмечали у привитых достаточно частое проявление местных и общих побочных эффектов, таких как головная боль, недомогание, лихорадка, покраснение и припухлость в месте введения вакцины. Причиной таких побочных реакций считали наличие в препарате клеточных белков субстрата выращивания вируса, т.е. культуры клеток куриного эмбриона.

В 80-е годы была разработана технология очистки и концентрации вирусного антигена с помощью зонального ультрацентрифугирования в градиенте плотности сахарозы, которая позволила получить препарат с очисткой от гетерологичного белка до 99% и концентрацией вакцинного антигена в количестве,

необходимом для получения достаточного иммунного ответа при прививках [20].

При иммунизации людей было отмечено высокая иммуногенность препарата и чрезвычайно низкий уровень побочных реакций. Австрийская вакцина получила название — «*FSME — Immun — Injekt*» и была одобрена для вакцинации групп риска населения природных очагов КЭ в Австрии (Heinz F., Holzmann H. et al., 2007).

Массовая вакцинация населения этой вакциной в Австрии была начата в 1981 г. с ежегодным увеличением охвата населения прививками с 6% в 1981 г. до 86–90% в 2001–2004 гг., что привело к устойчивому снижению заболеваемости КЭ в стране. Эффективность вакцинации составила 96,0–98,7%.

В 1993 г. вакцина «*FSME-Immun-Injekt*», производства фирмы «*Baxter-вакцины*», Австрия — США была зарегистрирована в России и применяется в РФ до настоящего времени. В 2006–2007 гг. были завершены исследования с целью регистрации в России вакцины для детей в возрасте от 1 года и до 16 лет — «*FSME-IMMUN-Junior*», которая идентична вакцине для взрослых, но применяется в дозе 0,25 мл.

80-е годы проводилась разработка вакцины КЭ в Германии фирмой «*Chiron Behring GmbH & Co.*» (в настоящее время «*Novartis Pharma*»). Была разработана технология получения инактивированного вакцинного вирусного антигена методом зонального ультрацентрифугирования в градиенте плотности сахарозы. Для производства вакцины используется штамм «К–23», выделенный из клещей *Ixodes ricinus* в одном из природных очагов КЭ на территории Германии [19]. На первом этапе производства этой вакцины в Германии в качестве стабилизатора активности вакцинного антигена добавляли компонент — полигелин, представляющий собой гидролизат белков сыворотки крупного рогатого скота. Впоследствии, при широком применении вакцины, были зарегистрированы отдельные случаи побочных аллергических реакций на введение препарата, которые были отнесены именно за счёт полигелина, и этот компонент был исключен из состава вакцины. Таким образом, вакцина КЭ фирмы «Новартис Фарма» по своему составу отличается от вакцин российского и австрийского производства отсутствием в качестве стабилизатора альбумина крови человека. Стабилизация вакцинного антигена достигается с помощью достаточно большого количества сахарозы, которая в составе других вакцин КЭ используется в меньших объемах. Консервант отсутствует, как и во всех других вакцинах КЭ.

В России вакцина фирмы «Новартис Фарма», Германия зарегистрирована в 1998 г. в двух вариантах: «Энцепур — взрослый» и, позднее, «Энцепур — детский».

Таким образом, в России для вакцинации населения в настоящее время имеется семь вакцин отечественного и зарубежного производства.

Для лабораторной оценки качества вакцин КЭ разработана и стандартизована система контроля иммуногенных свойств, стерильности, безопасности, безвредности и биохимических показателей. С целью оценки специфической активности вакцины разработан «Стандарт иммуногенности вакцины КЭ». Разработана технология роллерного культивирования клеток куриного эмбриона, получения и заражения взвешенной культуры клеток вирусом. Позднее в контроль вакцины внесено определение пирогенности, выявления эндотоксинов в LAL-тесте в готовом препарате, разработана и аттестована рабочая методика определения содержания количества вакцинного антигена вируса КЭ на этапе получения инактивированного очищенного и концентрированного полуфабриката вакцины для обеспечения оптимального по содержанию вакцинного антигена разведения конечного продукта до добавления стабилизатора человеческого альбумина и получения готового лиофилизированного продукта.

Анализ иммуногенной активности зарегистрированных вакцин по материалам контроля за многие годы свидетельствует о надежных показателях защиты людей.

Однако семь препаратов для специфической профилактики одной инфекции, которая носит сезонный характер, дают с одной стороны возможность выбора, а с другой стороны ставят ряд вопросов по тактике их применения.

К настоящему времени можно с полной очевидностью сказать, что все вышеперечисленные вакцины, особенно отечественные, достаточно активно применяются на территории природных очагов КЭ в России.

Известно, что в настоящее время на территории природных очагов КЭ в Восточной, Западной Сибири и, частично, в европейской части РФ при циркуляции вируса КЭ преобладают штаммы сибирского генотипа (более чем в 70%). В связи с этим возникает вопрос: обеспечивают ли надежную защиту против КЭ современные зарубежные и отечественные вакцины, созданные на основе штаммов дальневосточного или европейского генотипов (Злобин В.И., Погодина В.В. и соавт., 2003; Погодина В.В. и соавт., 2005, 2007).

Исследования в этом отношении проводятся в России и в Европе. До настоящего времени не получено достаточно обоснованных и убедительных данных о возможности недостаточной защиты против

штаммов сибирского или других генотипов вируса КЭ при применении современных вакцин.

Имеются лишь отдельные публикации о способности вакцин КЭ обеспечивать защиту против вируса КЭ в эксперименте [21]. В тоже время, имеются публикации о случаях заболевания КЭ, даже с летальным исходом, у лиц, многократно привитых вакцинами КЭ. На аутопсии у погибших пациентов был выделен вирус КЭ сибирского генотипа [10].

Определенную роль в проявлении недостаточного иммунного ответа на вакцинацию может играть в отдельных случаях нарушение схемы прививок, изменения иммунного статуса прививаемого и другие факторы. Имеет значение также возможность недостаточной иммуногенной активности конкретной прививаемой серии вакцины как европейского, так и российского производства при нарушении условий хранения или транспортирования.

В пользу установленных фактов защиты от штаммов вируса КЭ различных генотипов у вакцин КЭ европейского или российского производства может свидетельствовать общность аминокислотного состава протективного белка Е у различных штаммов вируса КЭ — гомология более 85%. Возможно есть и другие объяснения, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения на современном этапе знаний с применением штаммов различных генотипов вируса КЭ, в первую очередь сибирского генотипа вируса КЭ.

Второй не менее важный вопрос, возникающий при применении вакцин в различных регионах: могут ли существующие вакцины КЭ отечественного и зарубежного производства быть взаимозаменяемыми, учитывая необходимость повторных прививок.

Прямым доказательством возможности взаимозаменяемости вакцин может являться сходство технологии производства всех препаратов, сходство состава вакцин и, самое главное, сходство показателей специфической активности вакцин при иммунизации лабораторных животных и показателей иммунологической активности при вакцинации людей.

Анализ предлагаемых схем вакцинации людей также свидетельствует о том, что вакцины могут быть взаимозаменяемыми по схемам прививок.

Таким образом, в настоящее время проблема снижения заболеваемости КЭ в России по-прежнему должна решаться максимальным и ежегодным увеличением охвата населения природных очагов КЭ, особенно в регионах с высоким уровнем заболеваемости, прививками против КЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреслер С.Е., Жданов С.П., Коликов В.М./ Сорбционная хроматография вирусов на макропористом стекле// Сб.: «Проблемы современной физики», Л., 1974, с. 333–349.
2. Васильева О.А., Явья А.Р., Буренкова Л. А. и др./ «Производственная и эпидемиологическая характеристика противознцефалитной мозговой вакцины, выпускаемой ТомНИИВС» // Материалы научной конференции по изучению природноочаговых заболеваний Сибири и Дальнего Востока, Томск, 1962, с. 63–65.
3. Васильева О.А. / Нейровирусные вакцины // Томск, 1977, 206 с.
4. Верета Л.А., Лезина М.Н., Воробьева М.С., Воробьева Р.Н. / «Штамм №205 для приготовления вакцины против клещевого энцефалита»// Авторское свидетельство № 669742, кл. с12 к 5/00, 1977.
5. Воробьева М.С./ «Принципы стандартизации и совершенствование методов контроля вакцин против клещевого энцефалита»// М., 1985, Дисс. на соиск. степени докт. мед. наук., 477с.

6. Гагарина А.В., Рубин С.Г., Лакина В.И./ «Применение роллерного метода культивирования клеток куриных фибробластов для размножения вирусов клещевого и японского энцефалитов»/ в кн.: Медицинская вирусология, М., 1973, т.21, в.1, с. 197–202.
7. Зильбер Л.А., Левкович Е.Н., Шубладзе А.К. и др./ Этиология весенне-летнего энцефалита»// Архив биологических наук, 1938, т. 52, в. 1, с.162–168.
8. Зильбер Л.А./ «Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит»// Архив биологических наук, 1939, т.56, в.2, с. 9–37.
9. Левкович Е.Н., Засухина Г.Д. / «Тканевые культуральные вакцины против КЭ»// Вестник АМН СССР, М., 1960, с. 53–57.
10. Погодина В.В. со авт./ «Летальные исходы клещевого энцефалита, вызванного сибирским подтипом возбудителя в Европейской части России и на Урале»// Медицинская вирусология, М.: 2009. т. 26, с. 121–122.
11. Родин М.И., Гагарина А.В., Фионогенова Е.В. и др./ «К вопросу оценки иммунологической активности выпускаемых серий инактивированной культуральной адсорбированной вакцины против КЭ»// Материалы 15 науч. Сессии ИПВЭ АМН СССР, М., 1968, вып. 3, с. 55–56.
12. Смородинцев А.А., Левкович Е.Н., Данковский И.А./ «Опыт предупреждения весенне-летнего энцефалита в эндемическом очаге вакцинацией населения убитым вирусом»// Архив биологических наук, 1940, №57, с. 92–94.
13. Чумаков М.П., Львов Д.К., Сарманова Е.С. и др./ « Сравнительное изучение эпидемиологической эффективности прививок культуральной и мозговой вакцинами против клещевого энцефалита»// Вопросы вирусологии, 1963, в.3, с. 301–315.
14. Эльберт Л.Б., Гагарина А.В., Хазина М.К. и др./ «Концентрированная очищенная вакцина против клещевого энцефалита приготовленная методом зонального центрифугирования. Разработка препарата»// Вопросы вирусологии, 1980, в.3, с. 341.
15. Эльберт Л.Б., Красильников И.В., Мчедлишвили Б.В. со авт./ «Хроматография инактивированного формалином вируса клещевого энцефалита на макропористых стеклах»// Вопросы вирусологии, 1981, №1, с. 72–75.
16. Хольцманн Х. со авт. / Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита: перекрестная защита между европейскими и дальневосточными субтипами (перевод с англ.)// ж. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2003, №5, с.37–41.
17. Barret P.N., Schober-Bendixen S., Ehrlich H.J. History of TBE vaccines. – Vaccine 2003, 21, S1\41 – S1\49.
18. Heinz F., Kunz C./ Concentration and purification of tick-borne encephalitis virus grown in suspension of chick embryocells // Acta virologica, 1977, v. 21, №4, p. 301–307.
19. Klockmann U et al./ Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine// Vaccine, 1991, v. 9, p. 210–212.
20. Kunz C. / TBE vaccination and the Austrian Exsperience // Vaccine 2003, p. S1/50 – S1/55.
21. Orlinger K.K. et al./A tick – borne vaccine based on European prototype strains induced broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans// J. of Infect. Diseases, 2011, v203, №11, p. 1556–1564.

НОВЫЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ИНИЦИАТИВЫ ПО ПОВЫШЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ

В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, В.К. Лепяхин,
Б.К. Романов, Т.А. Ефремова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
EfremovaTA@expmed.ru

Резюме: В статье изложен опыт стран Европейского союза по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств с акцентом на ключевые изменения последних лет. Охарактеризована роль внесенных в последнее время изменений в Директиву 2001/83/ЕС «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для медицинского применения» и Регламент № 726/2004 «О своде законов Сообщества в отношении регистрации и надзора за лекарственными препаратами для медицинского и ветеринарного применения», а также потенциальная возможность их использования в Российской Федерации.

Ключевые слова: Европейский Союз, мониторинг безопасности лекарственных средств, лекарственные препараты.

NEW LEGISLATIVE INITIATIVES TO IMPROVE DRUG SAFETY IN THE EUROPEAN UNION

V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyan, I.V. Sakaeva, V.K. Lepakhin, B.K. Romanov, T.A. Yefremova
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Product»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: The present article describes the experience of the European Union in organizing the system of drug safety monitoring with a focus on key changes in recent years. The role of recently introduced changes to the Directive 2001/83/EC «On the community code relating to medicinal products for human use», and Regulation 726/2004 «On the Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency», as well as the potential for their use in the Russian Federation has been characterized.

Key words: European Union, drug safety monitoring, medicines.

Несмотря на ключевую роль в профилактике и лечении большинства нозологий, лекарственные средства (ЛС) представляют потенциальную угрозу для здоровья и даже жизни испытуемых и пациентов, что делает актуальным мониторинг безопасности их изучения и применения.

В ходе проведения клинических исследований (КИ) нового ЛС ввиду ограниченного количества пациентов и времени наблюдения невозможно выявить полный спектр нежелательных реакций (НР) на ЛС. В этом аспекте особое место отводится механизмам выявления и документированной фиксации НР на ЛС при проведении клинических исследований (КИ), информирования всех заинтересованных сторон о профиле безопасности ЛС.

Данные действия в числе многих входят в концепцию фармаконадзора (мониторинга безопасности ЛС), охарактеризованного Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) как «система научных и регуляторных мероприятий, связанных с определением, оценкой, интерпретацией и предотвращением нежелательных лекарственных реакций».

Должным образом организованная в государстве система фармаконадзора выступает одним из гаран-

тов безопасности его граждан. Основные процедуры по фармаконадзору включают в себя:

- сбор информации и дополнение данных по безопасности ЛС;
- оценка информации с целью принятия регуляторных решений в отношении обращения ЛС;
- управление рисками, связанными с применением ЛС с целью их минимизации;
- мероприятия по защите здоровья населения, в том числе регуляторные;
- взаимодействие с субъектами обращения ЛС;
- аудит проведенных мероприятий.

Система фармаконадзора должна вовлекать всех субъектов обращения ЛС: регуляторные органы, фармацевтические компании, медицинских, фармацевтических работников и, в особенности, пациентов.

В большинстве стран мира функции фармаконадзора осуществляются специализированными учреждениями различной организационной структуры. В государствах Европейского Союза (ЕС), помимо национальных агентств, на базе Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) функционирует единая система оценки безопасности ЛС на различных этапах их обращения.

Считается, что стандартизация процедур повышает прозрачность проведения оценки, сводит к минимуму дублирование работ и, в целом, повышает безопасность применения ЛС. Система фармаконадзора в странах ЕС, наряду с системами фармаконадзора в США, Канаде, Японии, Австралии и Новой Зеландии в настоящее время считается одной из наиболее развитых в мире.

Европейское законодательство по проведению фармаконадзора целостно функционирует с 2001 года и регулярно совершенствуется. Основными документами, регламентирующими вопросы безопасности лекарственных средств в ЕС, являются Директива 2001/83/ЕС «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для медицинского применения» и Регламент № 726/2004 «О своде законов Сообщества в отношении регистрации и надзора за лекарственными препаратами для медицинского и ветеринарного применения».

Новые изменения в это законодательство вступают в силу с октября 2013 года [1, 2]. Нормативно-правовой основой их выступили два документа: Регламент №1235/2010 и Директива 2010/84/, сопровождаемые административными регламентами, которые уточняют организационные аспекты внедрения внесенных изменений: Регламент № 1027/2012 (вступает в силу с 5 июня 2013), Директива 2012/26/EU (вступает в силу с 28 октября 2013) и некоторые другие. Вышеперечисленные документы утверждают серию законодательных решений по совершенствованию уже имеющихся процедур мониторинга безопасности ЛС и принятию новых.

Ключевыми изменениями ранее существующих процедур являются дополнительные обязанности по мониторингу безопасности ЛС держателей регистрационных удостоверений (торговых лицензий) и заявителей на их получение, а также более четкое регламентирование функционирования системы мониторинга безопасности в целом. Внесенные изменения обеспечивают повышение уровня лекарственной безопасности населения и улучшение общественного здоровья благодаря совершенствованию системы выявления, оценки и предотвращения НР на ЛС.

Основные поправки в европейское законодательство относятся к нижеследующим аспектам мониторинга безопасности ЛС.

ВНЕСЕНИЕ В БАЗУ ДАННЫХ И АНАЛИЗ СООБЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Большая часть изменений коснулась вопросов мониторинга подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакций (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR*). Следует отметить, что большинство таких событий регистрируется в ходе проведения КИ и международных многоцентровых КИ (ММКИ).

Сутверждением нового законодательства обязательства по предоставлению сообщений о случаях *SUSAR* возложены на держателей регистрационных удостоверений, которые должны своевременно и надлежащим образом *отправлять информацию о НР непосредственно в единую для стран ЕС базу данных EudraVigilance*¹.

До внесения этих изменений в законодательство ЕС сообщения в базу поступали через регуляторные органы отдельных государств, что замедляло выработку регуляторных решений.

Помимо ускорения процесса, предоставление права внесения информации о возникновении НР фирмам-производителям позволит минимизировать дублирование сообщений о НР, что нередко наблюдается при проведении ММКИ, а также КИ одновременно несколькими контрактными организациями и, таким образом, повысить достоверность информации для последующей оценки и анализа.

Единая, организованная должным образом база сообщений о случаях *SUSAR*, позволит более быстро и точно оценить профиль безопасности ЛС при его централизованной регистрации в странах ЕС.

Сообщения в базу данных *EudraVigilance* поступают в онлайн-режиме в формате *CIOMS*-форм (*Council for International Organizations of Medical Sciences*), заполненных на английском языке. Экспертная оценка поступивших в *EudraVigilance* сообщений о случаях НР проводится в рамках централизованной регистрации в ЕС каждые две недели или месяц.

Временные периоды анализа информации определяются для каждого препарата индивидуально; они обозначены в специальном перечне, который обновляется каждые 3 месяца. Перечень включает только централизованно зарегистрированные в ЕС препараты. Мониторинг сообщений о НР на ЛС, зарегистрированных в отдельных государствах ЕС, проводится национальными регуляторными органами.

Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (*The Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) и новый Фармаконадзорный комитет по оценке рисков (*The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) оценивают сообщения, поступившие в *EudraVigilance*, и по результатам проведенной экспертизы/слушаний могут рекомендовать необходимость проведения тех или иных регуляторных мероприятий.

С июня 2012 года на основе *EudraVigilance* функционирует доступный для граждан ЕС интернет-сайт (<http://www.adrreports.eu>), с помощью которого работники здравоохранения и пациенты могут ознакомиться с информацией о *SUSAR* на ЛС (и фармацевтические субстанции), поступившие в *EudraVigilance* [3]. Важно отметить, что информация, размещенная в открытом доступе, представлена частично — только на ЛС, централизованно зарегистрированные в ЕС. Сообщения на препараты и субстанции, зарегистрированные в

¹ *EudraVigilance* — электронная база данных, разработанная для сбора и анализа сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях (*SUSAR*) в пре- и пострегистрационные периоды обращения ЛС, функционирует с 2001 года. *EudraVigilance* доступна на 22 официальных языках ЕС

государствах-членах ЕС, планируется опубликовать в течение 2013 года. На сайте организован поиск *SUSAR* по препаратам, их сортировка по полу, возрасту пациента, типу и клиническому исходу НР.

Возникновение и регистрация случаев НР необязательно напрямую связана с принимаемым ЛС. В этом аспекте размещение информации о НР в открытом доступе может существенно повлиять на решение пациента относительно участия в КИ, однако, таким образом улучшает информирование о возможных рисках применения ЛС, что в полной мере соответствует этическим принципам медицины.

На 2015–2016 годы намечены мероприятия по предоставлению расширенного доступа к этой базе данных исследовательским организациям и фармацевтическим компаниям. Планируется, что с использованием пароля авторизованные представители данных организаций смогут получить дополнительные сведения об НР на ЛС, поступивших в базу.

Сходные электронные базы данных функционируют в Российской Федерации на базе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России («СНЯ КИ БЛС») и Росздравнадзора («МКИЛС», и «АИС Росздравнадзор»). Доступ к этим базам данных имеют только авторизованные сотрудники профильных подразделений этих учреждений.

Новейшей базой данных в России, позволяющей осуществлять анализ и обобщение материалов по безопасности ЛС, полученных в ходе проведения КИ и ММКИ, является база «СНЯ КИ БЛС» («Серьезные Нежелательные Явления, Клинические Исследования, Безопасность Лекарственных Средств»), разработанная и функционирующая в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в рамках исполнения государственного задания.

Однако и эта база данных требует доработки: к примеру, в ней не решен вопрос об идентификации и порядке внесения повторных сообщений о случаях *SUSAR* и дубликатов сообщений, что приводит к искусственному завышению числа случаев сообщений о НР на ЛС. Также не решен вопрос о сортировке сообщений о случаях *SUSAR* от сообщений с отчетами о безопасности ЛС, и от других документов.

ПЕРИОДИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛС

Помимо сообщений о случаях *SUSAR* компания-держатель регистрационного удостоверения обязана представлять в регуляторные органы Периодические отчеты о безопасности (*Periodic Safety Update Reports, PSUR*). Это требование было заложено ещё в первой редакции Директивы 2001/83/ЕС «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для медицинского применения».

При отсутствии особых требований при выдаче регистрационного удостоверения компания-производитель ЛС обязана предоставлять регулярно обновляемые *PSUR* 1 раз в 6 месяцев в течение первых 2 лет после выдачи регистрационного удостоверения, 1 раз в год в течение последующих 2 лет, далее каждые 5 лет, а так-

же в момент подачи первой заявки на перерегистрацию лицензии или по запросу регуляторных органов.

Регулярно обновляемые отчеты по безопасности должны включать научную оценку пользы и риска, связанные с применением ЛС.

Новые законодательные требования упрощают процедуры периодического мониторинга безопасности ЛС:

- периодические отчеты о безопасности (*PSUR*) на одни и те же ЛС или их комбинации оцениваются одномоментно;
- *PSUR* больше не требуются для лекарственных препаратов с низким риском возникновения НР или устоявшихся на рынке;
- *PSUR* отправляются в электронном виде непосредственно в ЕМА.

Кроме того, новые поправки вводят новые требования по проведению пострегистрационной оценки безопасности и эффективности ЛС (*Post-Authorisation Safety Studies, PASSs; Post-Authorisation Efficacy Studies, PAESs*), а также оговаривают обязательное предоставление **Плана управления рисками** вместе с комплектом документов на регистрацию ЛС. Для ранее зарегистрированных ЛС план требуется при внесении изменений в регистрационное досье. План составляется в соответствии с утвержденными руководствами (отдельными для оригинальных и воспроизведенных ЛС) и включает в себя:

- сводную информацию о безопасности ЛС;
- мероприятия по предотвращению и снижению рисков;
- планы по проведению мероприятий по изучению безопасности и эффективности ЛС;
- факторы риска для возникновения НР на ЛС;
- критерии эффективности мероприятий по снижению рисков и др.

Любое европейское регуляторное агентство вправе запросить план управления рисками у производителя ЛС. План управления рисками должен дополняться и изменяться в ходе жизненного цикла препарата. При обновлении данных о безопасности ЛС (в частности, при изменении соотношения польза-риск, разработке важных путей предотвращения рисков) производитель обязан предоставить обновленный план управления рисками в агентство.

КОМИТЕТЫ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

В рамках совершенствования основных процедур по мониторингу безопасности ЛС на базе ЕМА образован новый комитет — Фармаконадзорный комитет по оценке рисков (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*), первое заседание которого состоялось в июле 2012 года; последующие заседания проводятся ежемесячно.

В комитет входят представители регуляторных агентств государств-членов ЕС, а также независимые эксперты, которые отвечают за экспертизу ЛС отдельных фармакотерапевтических групп. *PRAC* выполняет консультативные функции по вопросам безопасности ЛС в ЕС, а именно оценивает вопросы управления ри-

сками, включая определение, оценку, минимизацию и представление рисков возникновения НР при применении ЛС. *PRAC* также участвует в разработке и оценке пострегистрационных исследований безопасности и проверке систем фармаконадзора в компаниях.

По результатам работы *PRAC* составляет рекомендации, которые передаются на дальнейшее рассмотрение либо в Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) при рассмотрении вопросов о централизованно зарегистрированных ЛС, либо в Координационную группу по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре признания (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh*) при рассмотрении вопросов о ЛС, зарегистрированных в отдельных государствах-членах ЕС. Решения *CHMP* и *CMDh* рассматриваются Европейской Комиссией, которая принимает окончательное решение по вопросам обращения ЛС.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НАХОДЯЩИХСЯ ПОД ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ НАБЛЮДЕНИЕМ

Ещё одной мерой по обеспечению безопасности фармакотерапии стала разработка перечня препаратов, находящихся под дополнительным наблюдением *EMA*.

ЛС, находящиеся в перечне, обозначаются специальным символом на инструкции по медицинскому применению – перевернутым черным треугольником с краткой информацией о его значении. Графическое указание на инструкции привлекает внимание врачей и пациентов к необходимости пристального отношения к медицинскому применению данного препарата, стимулирует подачу сигналов о возникновении *SUSAR*.

Перечень включает препараты, зарегистрированные в ЕС как централизованно, так и на национальном уровне по следующим категориям:

- ЛС, содержащие активную субстанцию, которая не входила в какие-либо ЛС на 1 января 2011 года;
- иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП), зарегистрированные после 1 января 2011 года;
- ЛС, которые требуют проведения дополнительного пострегистрационного исследования безопасности;
- ЛС, имеющие условную регистрацию или зарегистрированные в исключительных случаях; ЛС, зарегистрированные с особыми требованиями или мониторингом *SUSAR*.

В дополнение к официальным критериям в перечень могут быть включены ЛС по требованию Европейской Комиссии или *EMA* после проведения консультаций с *PRAC*.

ЛС могут быть добавлены в перечень как в процессе регистрации, так и на любой стадии жизненного цикла. Лекарственные препараты, содержащие новую активную субстанцию и ИЛП остаются в перечне в течение 5 лет. ЛС, зарегистрированные с особыми требованиями или требующие *PASS*, остаются в перечне до тех пор, пока все необходимые обязательства не будут выполнены.

Для каждого ЛС в перечне приведены МНН, торговое название, обоснование включения в перечень, компания-держатель регистрационного удостоверения, ссылка на детальную информацию о ЛС (для ЛС, зарегистрированных централизованно).

Первая версия перечня ЛС, находящихся под дополнительным наблюдением, впервые была опубликована в апреле 2013 года [1]. По мере необходимости (но не чаще 1 раза в месяц) этот перечень обновляется.

В настоящий момент в перечень ЛС, находящихся под дополнительным наблюдением в странах ЕС, включено 119 торговых наименований ЛС (110 МНН), он дополнен приложением с 136 торговыми названиями, содержащими комбинацию ципротерон ацетат + этинилэстрадиол. Более половины препаратов представлены ЛС, содержащими новое действующее вещество. 39 торговых наименований ЛС, включенных в перечень, например, Чампикс (Варениклин), Альдурозим (Ларонидаза), Перьетта (Пертузумаб) и т.д. зарегистрированы в Российской Федерации, но аналогичных европейским дополнительным мер к мониторингу их безопасности в России пока не принимается.

В тоже время оценку и обобщение данных по безопасности новых ЛС проводит ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в рамках исполнения государственного задания по оценке безопасности сообщений о случаях *SUSAR* при проведении КИ и ММКИ, и отчетов о безопасности разрабатываемых ЛС.

Однако, для эффективного сбора сведений о профиле безопасности новых ЛС, в первую очередь необходимо заострять внимание на важности мониторинга НР на ЛС врачей и пациентов как первичных источников информации о безопасности ЛС, что и было сделано в ЕС.

Любые изменения ранее существующих порядков мониторинга безопасности ЛС, несомненно, столкнутся с трудностями их правильного исполнения.

Опыт *EMA*, безусловно, может быть использован для совершенствования системы мониторинга безопасности ЛС в Российской Федерации. Разработка и внедрение новых процедур по фармаконадзору, а также повышение эффективности существующих мероприятий будут способствовать повышению лекарственной безопасности граждан нашего государства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Европейского Медицинского Агентства, URL: <http://www.ema.europa.eu>, (дата обращения: 18.08.2013).
2. Официальный сайт Европейской Комиссии, URL: <http://ec.europa.eu>, (дата обращения: 18.08.2013).
3. Официальный сайт Европейской базы данных *SUSAR*, URL: <http://www.adrreports.eu>, (дата обращения: 18.08.2013).

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ С ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Е.В. Ших, В.М. Булаев, О.А. Демидова, Н.М. Крутикова, Е.А. Сокова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
chih@mail.ru

Резюме: Обсуждаются вопросы безопасности применения лекарственных растений, обладающих гормональной активностью. Определены показания, противопоказания, нежелательные побочные реакции для широко применяемых лекарственных растений, вызывающих нарушения функционирования гормональной системы. Приведены данные о нежелательных реакциях, обусловленных минералокортикоидной, кортикостероидной, окситоциноподобной, антиандрогенной активностью лекарственных растений. Подробно описаны механизмы действия фитоэстрогенов. Наличие гормональной активности диктует ограничения к продолжительному применению лекарственных растительных препаратов и введения норм предельно допустимых концентраций для некоторых из них.

Ключевые слова: лекарственные растения, гормональная активность, нежелательные реакции.

SAFETY OF HERBAL MEDICINES: MEDICINAL PLANTS WITH HORMONAL ACTIVITY

E.V. Shikh, V.M. Bulayev, O.A. Demidova, N.M. Krutikova, E.A. Sokova

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

Abstract: Safety issues when using medicinal plants with hormonal activity are the subject of discussion in the present article. The indications, contraindications for and adverse reactions of commonly used medicinal plants, disrupting hormonal system activity are defined. The data on adverse reactions caused by mineralocorticoid, corticosteroid, oxytocin-like, anti-androgenic activity of medicinal plants is provided. Phytoestrogens mechanisms of action are described in details. The presence of hormonal activity dictates the restrictions to prolonged use of herbal medicines as well as the introduction of maximum permissible contents standards for some of them.

Key words: medicinal plants, hormonal activity, adverse reactions.

В настоящее время известно более 40 лекарственных растений (ЛР), которые вызывают различные гормональные нежелательные реакции (НР).

На основе ЛР, обладающих гормональной активностью, производят лекарственные средства (ЛС), а также биологически активные добавки (БАДы). Некоторые растения широко используются в пищевой промышленности. Перечень ЛР с установленной гормональной активностью приведен в таблице 1.

Гормональная активность таких растений как анис обыкновенный, пажитник сенной, вербена лекарственная, гарпагофитум распростертый, ракичник метельчатый, ферула вонючая выявлена в ходе исследований *in vitro* и *in vivo*. Гормональная активность женьшеня, клевера лугового, пигеума африканского, сереноа ползучей, солодки голой, сои культурной, хмеля, цимицифуги кистевидной, элеутерококка колючего установлена как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях [1, 2].

Некоторые ЛР вызывают различные нарушения менструального цикла, что служит доказательством их гормональной активности. Менструальный цикл — сложный физиологический процесс, в котором принимают участие структуры гипоталамуса, вырабатывающие ризилинг-гормоны, гипофиз; про-

дуцирующий гонадотропные гормоны, и яичники, вырабатывающие эстрогены и прогестероны. Считается, что нарушения менструального цикла, вызванные приемом ЛР, обусловлены, главным образом, их эстрогенной активностью. На сегодняшний день известны около 20 ЛР, изменяющих менструальный, которые представлены в таблице 2.

Из растений, обладающих гормональной активностью, только пигеум, сереноа, прутняк и цимицифуга используются при производстве ЛС для лечения заболеваний, вызванных гормональными нарушениями. У остальных ЛР их гормональная активность рассматривается как НР. Так, растения с окситоциноподобной активностью оказывают abortифицирующее действие; ЛР с кортикостероидной активностью повышают артериальное давление и вызывают дисбаланс электролитов; растения с преимущественной эстрогенной активностью способны вызывать нарушения менструального цикла и тромбоэмболические осложнения.

Ряд лекарственных растений обладает окситоциноподобной активностью (табл. 3). Abortифицирующее действие активных соединений этих растений вызвано стимулирующим действием на гладкую мускулатуру матки и повышением сократительной активности и тонуса миометрия.

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Лекарственное растение	Лекарственное растительное сырье	Гормональная активность
Анис обыкновенный (<i>Pimpinella anisum</i>)	Плоды	Эстрогенная
Ваточник клубненосный (<i>Asclepias tuberosa</i>)	Корни	Эстрогенная
Вербена лекарственная (<i>Verbena officinalis</i>)	Трава	Окситоциноподобная
Восковница восконосная (<i>Murica cerifera</i>)	Кора	Минералокортикоидная
Гарпагофитум рапростертый (<i>Harpagophytum Procumbens</i>)	Клубни	Окситоциноподобная
Женьшень настоящий (<i>Panax ginseng</i>)	Корни	Кортикостероидная, эстрогенная
Клевер луговой (<i>Trifolium pretense</i>)	Цветки	Эстрогенная
Пажитник сенной (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)	Семена	Окситоциноподобная
Пигеум африканский (<i>Pygeum africanum</i>)	Кора	Антиандрогенная
Прутняк обыкновенный (<i>Vitex agnus-castus</i>)	Плоды	Угнетение секреции пролактина
Ракитник метельчатый (<i>Sarothamnus scoparius</i>)	Цветки	Окситоциноподобная
Сереноа ползучая (<i>Serenoa repens</i>)	Плоды	Антиандрогенная
Солодка голая (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Корни	Минералокортикоидная
Соя культурная (<i>Glycine soja</i>)	Семена	Эстрогенная
Ферула вонючая (<i>Ferula foetida</i>)	Корни	Эстрогенная
Хмель обыкновенный (<i>Humulus lupulus</i>)	Соплодия	Эстрогенная
Цимицифуга кистевидная (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	Корневища с корнями	Эстрогенная
Элеутерококк колючий (<i>Eleutherococcus senticosus</i>)	Корневища и корни	Минералокортикоидная, эстрогенная

Таблица 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Лекарственное растение	Лекарственное растительное сырье
Белокудренник черный (<i>Ballota nigra</i>)	Трава
Горечавка желтая (<i>Gentiana lutea</i>)	Корни
Дягиль обыкновенный (<i>Angelica archangelica</i>)	Корни
Коммифора, виды (<i>Commiphora</i> sp. Jacq.)	Смола
Мята перечная (<i>Mentha piperita</i>)	Листья
Ноготки лекарственные (<i>Calendula officinalis</i>)	Цветки
Пастушья сумка (<i>Capsella bursa-pastoris</i>)	Трава
Петрушка огородная (<i>Petroselinum crispum</i>)	Листья, семена, корни
Пижма обыкновенная (<i>Tanacetum vulgare</i>)	Цветки
Пустырник сердечный (<i>Leonurus cardiaca</i>)	Трава
Репешок обыкновенный (<i>Agrimonia eupatoria</i>)	Трава
Розмарин лекарственный (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	Листья
Ромашка аптечная (<i>Chamomilla recutita</i>)	Цветки
Сельдерей пахучий (<i>Apium graveolens</i>)	Плоды
Тимьян обыкновенный (<i>Thymus vulgaris</i>)	Трава
Тысячелистник обыкновенный (<i>Achillea millefolium</i>)	Цветки
Фитолакка амерканская (<i>Phytolacca americana</i>)	Корни
Центелла азиатская (<i>Centella asiatica</i>)	Трава
Шалфей лекарственный (<i>Salvia officinalis</i>)	Листья

Таблица 3

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ОКСИТОЦИНОПОДОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Название (русское)	Название (латинское)	Часть растения
Вербена лекарственная	<i>Verbena officinalis</i>	трава
Гарпагофитум распростертый	<i>Harpagophytum procumbens</i>	корни
Пажитник сенной	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	семена
Ракитник метельчатый	<i>Sarothamnus scoparius</i>	соцветия

Среди ЛР, обладающих гормональной активностью, преобладают растения с эстрогенным действием. Первые публикации об эстрогенной активности растений появились в начале 50-х годов XX века. В 1951 г. Австралийские химики *Bradbury* и *White* установили причину эпидемии бесплодия у овец — изофлавоон генистеин, содержащийся в клевере. Позднее генистеин и другие соединения с эстрогенной активностью (фитоэстрогены) были выделены из люцерны, сои, хмеля и других растений. В настоящее время описано более 20 фитоэстрогенов; по химической структуре они не являются стероидами, а принадлежат к различным классам химических соединений (изофлавоноиды, флавоноиды, стильбены, лигнаны). Все фитоэстрогены связываются с α - и β -эстрогеновыми рецепторами, но существенно отличаются по сродству к ним. Одни фитоэстрогены более активно связываются с α -рецепторами, расположенными в матке, молочной железе, яичниках и почках, другие — преимущественно с β -рецепторами, которые находятся в простате, легких, костной ткани, головном мозгу, а также в матке и яичниках.

Общие показания для применения фитоэстрогенов в клинике является способность ослаблять симптомы менопаузы и контрацептивное действие. Такие же показания и для синтетических эстрогенов. Фитоэстрогены и синтетические эстрогены вызывают НР: канцерогенное действие (опухоли молочной железы, матки и других органов у животных), повышают риск развития опухолей молочной железы и матки у женщин, влияют на свертывающую систему крови [3, 4].

В настоящее время наиболее активным фитоэстрогеном считается 8-пренилнارينгенин (8-ПН), выделенный из соплодий хмеля. О гормональной активности хмеля было известно еще в прошлом веке. Тогда же появились первые сообщения о нарушениях менструального цикла у женщин, собирающих хмель. В настоящее время эстрогенная активность 8-ПН изучена как в опытах на животных, так и в клинике. В исследованиях *in vitro* на эстрогеновых рецепторах матки крыс установлено, что 8-ПН активнее связывается с α -рецепторами, чем с β -рецепторами. По активности 8-ПН в 100 раз превосходит эстрогенную активность генистеина. Эстрогенный эффект 8-ПН полностью блокируется антагонистом эстрогеновых рецепторов. В эксперименте также установлено, что 8-ПН обладает антиандрогенной активностью.

В опытах на крысах было отмечено, что 8-ПН угнетает половое поведение животных [5, 6].

Эффективность применения 8-ПН при лечении симптомов менопаузы доказана в плацебо контролируемых исследованиях у 67 женщин, наблюдаемых в течение 6 и 12 недель. 8-ПН назначали в капсулах по 100 и 250 мкг. Оценка активности 8-ПН проводилась по индексу Куппермана, который включает более 10 симптомов менопаузы («приливы», субдепрессия, сухость слизистой влагалища, тахикардия и др.). Как оказалось, 8-ПН выражено ослабляет симптомы менопаузы, причем эффект 8-ПН не зависел от дозы препарата. В дозе 250 мкг эффект 8-ПН отличался от действия такового в дозе 100 мкг на 5–10% [6].

Поступление 8-ПН в организм человека происходит не только при приеме ЛР и БАД, содержащих экстракт хмеля, но и с пивом [5, 7]. Например, в США потребление пива на 1 человека в день составляет 225 мл (данные за 2001 г.), что обеспечивает поступление от 3,3 до 54 мкг 8-ПН (в зависимости от сорта пива). Среднее содержание 8-ПН в 1 л пива в США составляет примерно 30 мкг (данные по 14 сортам): минимальное содержание — 8 мкг в 1 л, но некоторые сорта содержат 69, 100 и даже 240 мкг 8-ПН в 1 л. Учитывая масштабы потребления пива и высокое содержание 8-ПН в некоторых его сортах, можно согласиться с мнением специалистов о потенциальной опасности действия фитоэстрогенов на здоровье человека.

Впервые обосновали такую опасность японские ученые, которые изучали содержание 8-ПН в пиве и генистеина в продуктах сои. Они указали на такие потенциально опасные эффекты фитоэстрогенов, как снижение сексуальных функций, развитие бесплодия, повышение риска роста эстрогензависимых опухолей [1]. Высказывается мнение о необходимости проведения мониторинга содержания фитоэстрогенов в пиве и ряде других продуктов [7–10]. Это позволило бы разработать предельно допустимую концентрацию (ПДК) по содержанию 8-ПН в экстракте хмеля, который входит в состав ЛС, БАД и в пиво, а также генистеина в продуктах на основе сои.

Подобные ПДК уже давно действуют для ЛС и БАД на основе корней солодки, а также для ряда пищевых продуктов, содержащих солодку.

Препараты из корней солодки применяют в качестве отхаркивающего средства и для лечения язвы желудка. Средняя дозировка составляет 60–250 мг в пересчете на глицирризиновую кислоту. Курс приема

без консультации врача не должен превышать 4–6 недель. При увеличении рекомендуемых дозировок и продолжительном приеме могут наблюдаться побочные эффекты: гиперальдостеронизм (повышение артериального давления, дисбаланс электролитов), энцефалопатия, мышечная слабость, ретинопатия, нарушения сердечной деятельности. В основе этих НПР лежит угнетение глицирризиновой кислотой активности фермента 18-гидрокситероиддегидрогеназы, который превращает гидрокортизон (кортизол) в неактивный кортизон [11].

Солодка широко используется в пищевой промышленности для производства кондитерских изделий и напитков. В США и в Европе введены ПДК на содержание глицирризина в продуктах и напитках.

По данным FDA и ВОЗ, ПДК для глицирризина составляет 100 мг/день. По действующим в настоящее время в США нормативам максимальное потребление глицирризина не должно превышать 3,6 мг/кг в сутки. Однако некоторые специалисты в США на основе анализа потребления солодки считают необходимым снизить максимальную суточную дозу глицирризина до 0,229 мг/кг в сутки [12].

Для снижения частоты и выраженности «гормональных» НР ЛР, указанных в таблице 1 (кроме сереноа, прутняка, пигеума и цимицифуги) и таблице 2, представляется целесообразным ограничение продолжительности курса приема лекарственных растительных препаратов на основе этих ЛР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chadwick L.R., Pauli G.F., Farnsworth N.R. The pharmacology *Humulus lupulus* (hops) with an emphasis of properties. // *Phytomedicine*. 2006. V.13. P. 119–131.
2. Cos P., De Bruyne T., Apers S., Berghe D.V., Pieter L., Vlietinck A.J. Phytoestrogens: recent developments. // *Planta Med*. 2003. V. 69. P. 589–599.
3. Barnes J., Anderson L., Phillipson J. Herbal medicines. 2002. 2ed.
4. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) monographs. 2003. 2ed.
5. Miligan S.R., Kalita J.C., Picock V. Oestrogenic activity of the hop phytoestrogen 8-prenylnaringenin. // *Reproduction*. 2002. V. 123. P. 235–242.
6. Zierau O., Morrissey C., Watson R.W., Schwab P. Antiandrogenic activity of the phytoestrogens naringenin, 6-(1,1-dimethylallyl)naringenin and 8-prenylnaringenin. // *Planta Med*. 2003. V. 69. P. 856–858.
7. Zanolli P., Zavatti M., Rivasi M., Benelli A. Experimental evidence of the anaphrodisiac activity of *Humulus lupulus* in naïve male rats. // *J. Ethnopharmacol*. 2009. V. 125. P. 36–40.
8. PDR for Herbal Medicines/ 2004. 3 ed.
9. Takamura-Enya T., Ishihara J., Tahara S., Goto S. Analysis of estrogenic activity of foodstuffs and cigarette smoke condensates using a yeast estrogen screening method. // *Food Chemical Toxicology*. 2003. V. 41. P. 543–550.
10. Zanolli P., Zavatti M., Pharmacognosic and pharmacological profile of *Humulus lupulus*. // *J. Ethnopharmacol*. 2008. V. 116. P. 383–396.
11. Heyerick A., Vervarcke S., Depypere H., Bracke M., Keukeleleu D.D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study on the use of standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. // *Maturitas*. 2006. V. 54. P.164–175.
12. Miligan S.R., Kalita J.C., Picock V. Oestrogenic activity of the hop phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus*) and beer. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 1999. V. 83. P. 2249–2252.

МОДЕЛЬ ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

¹Д.А. Сычев, ^{1,2}В.Г. Кукес

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
elmed@yandex.ru

Резюме: В статье авторами на основании собственного опыта предлагается модель внедрения технологий персонализированной медицины в реальную клиническую практику. Ключевая роль в этих процессах должна принадлежать специально созданным в будущем центрам персонализированной медицины, активно работающим с лечебно-профилактическими учреждениями и рабочими группами врачей-специалистов.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогеномика, procedure model.

THE MODEL OF INTRODUCING PERSONALIZED MEDICINE TECHNOLOGIES INTO CLINICAL PRACTICE: VIEW OF A CLINICAL PHARMACOLOGIST

¹D.A Sychev, ^{1,2}V.G. Kukes

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

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

Abstract: The authors suggest a model of introducing personalized medicine technologies into clinical practice based on their own experience. The key role in the mentioned processes should belong to the centers of personalized medicine, planned to be purposely established in the future, which will be actively engaged in working with medical and preventive treatment facilities and working groups of expert doctors.

Key words: personalized medicine, pharmacogenomics, model of introducing.

Персонализированная медицина — это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управлением» (профилактика и лечение) [2]. Персонализированная медицина в настоящее время является одним из приоритетных направлений развития системы здравоохранения страны, что неоднократно подчеркивалась в выступлениях Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой [1]. Сутью внедрения методологии персонализированной медицины в клиническую практику является подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов, для чего они должны быть распределены в подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответу на то или иное вмешательство [2]. При этом профилактические и лечебные вмешательства должны быть применены у тех, кому они действительно пойдут на пользу, будут безопасны и приведут к экономии затрат. В настоящее время из всех технологий персонализированной медицины в клиническую практику активно входит фармакогенетическое тестирование [3].

Накопленный нами опыт в области клинической фармакогенетики, как технологии персонализиро-

ванной медицины, позволил нам сформулировать этапы внедрения данных технологий в клиническую практику, которые предусматривают ведущую роль специально созданного Центра персонализированной медицины того или иного уровня.

I этап. Формирование перечня социально значимых для России заболеваний, а также профилактических и лечебных вмешательств (в т.ч. применение лекарственных средств, и, прежде всего из перечня жизненно важных препаратов, утвержденных Минздравом), для которых существуют проблемы эффективности и безопасности и есть возможность разработки подходов к персонализации данных вмешательств (на основе аналитических обзоров зарубежной и отечественной литературы). В качестве пилотного проекта предлагается взять 3–5 заболеваний и соответствующих профилактических и лечебных вмешательств. Исполнитель — рабочие группы врачей-специалистов. На основе обоснованного списка заболеваний и вмешательств, для которых необходима разработка персонализированных подходов, должен быть сформирован план исследований («дорожная карта»).

II этап. Этот перечень должен стать основой для формирования электронных регистров пациентов с выбранными заболеваниями, «ответами» на профи-

лактические и лечебных вмешательства (в том числе на применение лекарственных средств по параметрам эффективности и безопасности) плюс сбор биологического материала после подписания информированного согласия в соответствии с юридическими нормами по биоэтике и защите персональных данных (исполнители: клинические базы, лечебно-профилактические учреждения) плюс одновременно формирование биобанка (кровь, моча, плазма, биоптаты, клетки, ДНК) пациентов (транспортировка биоматериала, выделение ДНК, хранение, маркировка) и поддержание электронного регистра пациентов (исполнитель: Центр персонализированной медицины).

III этап. Проведение ассоциативных анализов: изучение ассоциаций между геномными (ген-кандидат подход и/или *GWAS*), транскриптомными, протеомными, метаболомными данными (биомаркерами) и развитием заболеваний, «ответами» на профилактические и лечебные вмешательства (в том числе на лекарственные средства) с учетом информации из электронных регистров. Исполнитель: Центр персонализированной медицины.

IV этап. С помощью биоинформационных технологий разработка моделей/алгоритмов прогнозирования развития заболеваний и персонализации применения профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применения лекарственных средств) на основе геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных данных. Кроме того, должен проводиться постоянный скрининг литературы и других источников на предмет уже разработанных алгоритмов/моделей персонализации за рубежом для их последующей валидации в российской популяции пациентов. Исполнитель: Центр персонализированной медицины.

V этап. Клиническая валидизация разработанных моделей/алгоритмов прогнозирования развития заболеваний и персонализации применения профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применения лекарственных средств) на основе геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных данных: проспективные клинические исследования сравнения персонализированных и традици-

онных подходов к применению профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применения лекарственных средств). Исполнители: клинические базы – лечебно-профилактические учреждения (ведение пациентов), Центр персонализированной медицины (геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные исследования).

VI этап. Оценка экономической эффективности разработанных технологий персонализации профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применения лекарственных средств) путем построения фармакоэкономических моделей (т. н. Марковское моделирование). Исполнитель: Центр персонализированной медицины.

VII этап. Разработка организационной модели внедрения персонализированной технологии в клиническую практику:

создание региональных лабораторий (с постановкой в них соответствующих методик) в которых могли бы выполняться исследования по выявлению изученных геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных биомаркеров;

разработка порядка выполнения данных исследований (правила и порядок забора биоматериала, транспортировки, получения результатов, его интерпретации и представления в медицинской документации – в т.ч. с помощью разработанных компьютерных сервисов – систем поддержки принятия решений);

внесение данной технологии в стандарты, клинические рекомендации, инструкции по медицинскому применению препаратов. Исполнитель: Центр персонализированной медицины.

VIII этап. Активный мониторинг эффективности и безопасности использования в реальной клинической практике персонализированных подходов при применении профилактических и лечебных мероприятий путем формирования и поддержание электронного регистра пациентов, которым проводилась персонализация лечения, с периодической оценкой изменений клинического состояния (в том числе исходов), а также сохранение биоматериала этих пациентов. Исполнитель: Центр персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минздрав разработал стратегию вхождения России в персонализированную медицину. URL: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/12/10/personal/>
2. Blobel B. Translational medicine meets new technologies for enabling personalized care. *Stud Health Technol Inform.* 2013; 189: 8-23
3. Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease-implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev.* 2013 May 17; 65(3): 987-1009.

К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ СТАНДАРТОВ КАЧЕСТВА НА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА – ПРОБИОТИКИ

И.Г. Осипова, В.Ф. Евлашкина, И.В. Сакаева, Е.И. Саканян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва
Osipova@expmed.ru

Резюме. Рост потребности в современных безопасных и эффективных лекарственных средствах отечественного производства является основанием к расширению ассортимента лекарственных препаратов природного, в том числе микробного происхождения. К этой категории лекарственных средств относятся пробиотики, которые на протяжении многих десятилетий успешно применяются для профилактики и лечения различных заболеваний, связанных с нарушением нормальной микрофлоры кишечника и, как следствие этого процесса, иммунитета. В отечественной фармакопее общие и частные фармакопейные статьи на данную группу препаратов отсутствуют. В зарубежных фармакопеях монографии на пробиотики также не представлены. Таким образом, разработка нормативных документов, регламентирующих требования к качеству пробиотиков и методам их испытаний – одна из актуальнейших задач отечественного фармакопейного анализа. Для включения в ГФ РФ XII издания подготовлен проект ОФС «Пробиотики для медицинского применения». В данном проекте ОФС изложены общие требования к качеству пробиотиков и методам их испытаний.

Ключевые слова: иммунобиологические лекарственные средства (ИЛС), общая фармакопейная статья (ОФС), фармакопейная статья предприятия (ФСП), пробиотики для медицинского применения, стандарты качества.

ON THE QUESTION OF DEVELOPING QUALITY STANDARDS FOR IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS – PROBIOTICS

I.G. Osipova, V.F. Yevlashkina, I.V. Sakaeva, E.I. Sakanyan

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

Abstract: The increasing demand for modern, safe and effective medicines of domestic origin is the basis for expanding the range of natural medicines, including medicines of microbial origin. This category of drugs includes probiotics, which have been successfully used over the years for prevention and treatment of various diseases associated with alterations in normal intestinal microflora resulted in immune system disorders. Neither the Russian State Pharmacopoeia nor the foreign pharmacopoeias contain general or individual monographs for the mentioned group of preparations. Therefore one of the most important challenges of the national pharmacopoeia analysis is developing the regulations governing the requirements to probiotics quality and testing methods. Draft general pharmacopoeia monograph «Probiotics for medical use» has been prepared for inclusion in the Russian State Pharmacopoeia Volume XII. The draft general pharmacopoeia monograph sets out general requirements to probiotics quality and testing methods.

Key words: immunobiological preparations, general monograph, manufacturer's monograph, probiotics for medical use, quality standards.

К иммунобиологическим лекарственным средствам (ИЛС) относится такая многочисленная группа лекарственных препаратов, как пробиотики. Впервые термин «пробиотик», как антоним антибиотика, предназначенный для обозначения микробных метаболитов, обладающих способностью стимулировать рост каких-либо микроорганизмов, был предложен в 1965 г. учеными *Lilly D.M.* и *Stilwell R.H.* [1].

В соответствии с определением ВОЗ: «Пробиотики – апатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры» [2]. В настоящее время под термином «пробиотик» понимают «препарат на основе живых и убитых ми-

кроорганизмов и веществ микробного происхождения, оказывающий позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры» [3].

В таблице 1 представлен перечень микроорганизмов, составляющих основу препаратов пробиотиков, зарегистрированных в странах Европы.

Согласно общепринятой классификации пробиотики подразделяются на следующие группы:

1 группа – пробиотики для медицинского применения;

2 группа – пробиотики, относящиеся к группе ветеринарных средств;

3 группа – биологически активные добавки (БАД);

4 группа — продукты функционального питания, содержащие пробиотические микроорганизмы и продукты их метаболизма.

Пробиотики 3 и 4 групп содержат представителей нормальной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки в количествах: в БАД — 10^8 КОЕ и в пищевых продуктах — 10^6 КОЕ в 1 г или мл). Данные пробиотики компенсируют дефицит нормальной микрофлоры, оказывают благоприятное воздействие на организм человека, могут применяться в восстановительном периоде после перенесенного заболевания или в качестве вспомогательного средства при традиционном курсе лечения.

Пробиотики для медицинского применения содержат живые и инактивированные апатогенные микроорганизмы и/или продукты их метаболизма вместе с частично разрушенными микробными клетками, обладающими антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий и

обеспечивающими восстановление нормальной микрофлоры. Живые микроорганизмы и продукты их метаболизма, входящие в состав пробиотиков, оказывают положительные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма человека, благодаря стабилизации и оптимизации функций его нормальной микрофлоры. Пробиотики для медицинского применения предназначены для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний (особенно при одновременном применении антибиотиков), в том числе, инфекционной природы, желудочно-кишечного тракта, полости рта, вагины, сопровождающихся нарушениями нормальной микрофлоры у детей и взрослых, для коррекции дисбиозов различной этиологии [2–5].

В России, наряду с термином «пробиотики», широко используют в качестве его синонима термин «эубиотики» [3]. Чаще всего этим термином обозначают фармакопейные бактериальные препараты, получен-

Таблица 1

**ПЕРЕЧЕНЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, СОСТАВЛЯЮЩИХ ОСНОВУ
ПРЕПАРАТОВ ПРОБИОТИКОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В СТРАНАХ ЕВРОПЫ**

№ п/п	Наименования микроорганизмов	Страна-производитель												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1.	<i>Streptococcus faecium</i>	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
2.	<i>S. thermophilus</i>		+	+			+		+					
3.	<i>Lactobacillus bulgaricus</i>		+	+					+					+
4.	<i>L. acidophilus</i>			+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
5.	<i>L. casei</i>			+	+	+						+	+	+
6.	<i>L. plantarum</i>			+							+	+	+	+
7.	<i>L. lactis</i>												+	
8.	<i>L. brevis</i>			+									+	+
9.	<i>L. fermentum</i>			+									+	+
10.	<i>L. bifidus</i>										+			
11.	<i>L. helveticus</i>						+				+			
12.	<i>Bifidobacterium bifidum</i>													+
13.	<i>B. adolescentis</i>													+
14.	<i>B. longum</i>													+
15.	<i>B. breve</i>													+
16.	<i>Bacillus subtilis</i>			+		+	+						+	+
17.	<i>B. Toyoi</i>	+	+	+	+	+	+	+			+	+		
18.	<i>B. licheniformis</i>			+										+
19.	<i>B. cereus</i>		+				+							+
20.	<i>Aspergillus oryzae</i>												+	
21.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>				+	+	+					+	+	+
22.	<i>Escherichia coli</i>											+		+
23.	<i>Kluyveromyces fragilis</i>											+		
24.	<i>Pediococcus</i>											+		

Примечание: 1 — Бельгия; 2 — Германия; 3 — Дания; 4 — Греция; 5 — Испания; 6 — Франция; 7 — Ирландия; 8 — Италия; 9 — Люксембург; 10 — Нидерланды; 11 — Португалия; 12 — Великобритания; 13 — Россия

ные из живых микроорганизмов и предназначенные для коррекции микрофлоры хозяина. В соответствии с тем, что данные препараты (пробиотики) относятся к фармгруппе лекарственных средств «Эубиотики», последние следует рассматривать как частную разновидность пробиотиков.

Пробиотики для медицинского применения по составу подразделяются (табл. 2):

- *монокомпонентные* — пробиотики, полученные на основе одного штамма;
- *поликомпонентные* — пробиотики, в состав которых входят микроорганизмы нескольких штаммов, принадлежащих к одному или нескольким видам или разным родам, дополняющие или потенцирующие друг друга по ферментативным свойствам, антагонистической активности, продукции биологически активных веществ, механизму действия или другим характеристикам;

- *сорбированные* — пробиотики, полученные на основе одного или нескольких штаммов микроорганизмов, сорбированных на частицах активированного угля, кремния диоксида коллоидного и других сорбентах;

- *комбинированные* — пробиотики, в состав которых, помимо одного или нескольких видов микроорганизмов, входят действующие вещества иной природы (например, лизоцим, инулин, действующие вещества лекарственных растений, витамины, микроэлементы, гормоны и др.), оказывающие терапевтическое воздействие на организм человека.

Пробиотики для медицинского применения по таксономическим группам микроорганизмов (табл. 2), входящих в их состав, можно подразделить на:

- а) *бифидосодержащие пробиотики* — содержат один или несколько видов живых бактерий рода *Bifidobacterium*, обладающих антагонистической активностью

Таблица 2

РАЗДЕЛЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РФ ПО СОСТАВУ И ТАКСОНОМИЧЕСКИМ ГРУППАМ МИКРООРГАНИЗМОВ

№ п/п	Пробиотики по таксономическим группам микроорганизмов	Пробиотики по составу			
		Монокомпонентные	Поликомпонентные	Сорбированные	Комбинированные
		Торговое наименование пробиотика			
1.	Бифидосодержащие	Бифидумбактерин Бифинорм Бифидин БифоВир Лайфпак Пробиотикс Лиобифидум	Бифиформ Бифиформ Кидс Бификол Линекс	Бифидумбактерин форте Пробифор Прокальцидум Стомафлор Флорин форте	Бифилиз Флорин форте Гелафор Мультитабс Иммуно Плюс Мультитабс Иммуно Кидс Бифэйнол Линекс Гастро Линекс Иммуно Хилак форте
2.	Лакто-содержащие	Лактобактерин Биобактон Вагифлор Лактив Гино Лактожиналь	Ацилакт, Аципол Линекс Лактобактерин-БИЛС Лактонорм Фермалак ЭкоВаг	Флорин форте	Экофемин Гастрофарм Гинофлор Э Линекс Гастро Линекс Иммуно Гелафор Микростим жидкий Мультитабс Иммуно Кидс Мультитабс Иммуно Плюс Хилак форте
3.	Колисодержащие	Колибактерин	Окарин Бификол		Биофлор Диа-Биофлор Про-Симбиофлор Хилак форте
4.	Споровые пробиотики	Споробактерин, Бактисубтил Флонивин БС	Биоспорин		
5.	Пробиотики других таксономических групп	Энтерол Бактерин-А	Окарин Линекс Фермалак		Линекс Иммуно Линекс Гастро Про-Симбио-флор Хилак форте

по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных бактерий, за счет продукции антибиотикоподобных веществ (бактериоцинов, микроцинов) и продуктов метаболизма (молочной, уксусной и других органических кислот);

б) *лактосодержащие пробиотики* — содержат живые бактерии рода *Lactobacillus* одного или нескольких видов, обладающих антагонистическим действием против широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий за счет продукции водорода пероксида, лизоцима, антибиотических веществ и продуктов метаболизма (кислот, спиртов);

в) *колисодержащие пробиотики* — получены на основе одного или нескольких штаммов живых бактерий рода *Escherichia coli*, обладающих антагонистической активностью по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных бактерий, обусловленной как продукцией колицинов, так и выраженными иммуномодулирующими и адьювантными свойствами, стимулирующими местные факторы защиты, тем самым нормализуя микрофлору кишечника;

г) *споровые пробиотики* — получены на основе одного или нескольких видов живых непатогенных представителей рода *Bacillus*, обладающих выраженными антагонистическими свойствами по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных бактерий (в том числе энтерококкам, стафилококкам, грибам рода *Candida*), за счет продукции широкого спектра ферментативных и антибиотических веществ;

д) *пробиотики других таксономических групп* — получены на основе живых апатогенных бактерий, принадлежащих к родам *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Aerococcus*, *Enterococcus*, дрожжевых грибов — *Saccharomyces cerevisiae* и *S.boulardii*.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано более 50 препаратов пробиотиков в различных лекарственных формах (лиофилизаты, таблетки жевательные и для приема внутрь, порошки, капсулы, суспензии, капли, суппозитории для вагинального и ректального применения, мази).

Увеличение номенклатуры пробиотиков и широкое их применение в клинической практике потребовало гармонизации требований к отбору производственных штаммов [6], производственному процессу (включая контроль производственных штаммов, питательных сред, критических стадий производства и промежуточных продуктов), контролю качества готового лекарственного средства.

Первоочередной задачей стала разработка государственного стандарта качества лекарственного препарата-пробиотика, основанного на современных научных достижениях и с учетом требований отечественных и зарубежных регламентирующих документов. В качестве государственного стандарта в соответствии с требованиями РД 42-502-99 «Построение, содержание и изложение фармакопейных статей на

медицинские иммунобиологические препараты» от 02.02.1999 г., ОСТ 91500.05.001.00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» подготовлен проект ОФС «Пробиотики для медицинского применения» [7–9].

Данный проект включает: определение; общие требования к производственным штаммам, условиям производства, его валидации, контролю технологического процесса (включая контрольные точки, контроль промежуточных и готового продуктов на отдельных этапах технологического процесса); перечень показателей качества лекарственных препаратов данной группы. Для оценки показателей качества пробиотиков предложены биологические и микробиологические методы, которые характеризуются более высокой степенью вариабельности по сравнению с физико-химическими. При этом показатели качества лекарственных препаратов пробиотиков в виде лекарственных форм, таких как таблетки, суппозитории и порошки следует оценивать в соответствии с требованиями ОФС на лекарственные формы «Таблетки», «Суппозитории», «Порошки». Основные положения и требования к рассматриваемым лекарственным препаратам изложены в подготовленных для включения в ГФ РФ XII издания проектах ОФС: «Имунобиологические лекарственные средства», «Безопасность пробиотиков для медицинского применения», «Микробиологическая чистота», «Специфическая активность пробиотиков для медицинского применения» и «Производственные штаммы и штаммы для контроля».

При оценке качества лекарственных препаратов — пробиотиков обязательным является проведение анализа по таким показателям, как «Подлинность», «Отсутствие посторонних микроорганизмов и грибов», «Специфическая безвредность», «Специфическая активность».

Подлинность лекарственного препарата — пробиотика рекомендуется подтверждать микробиологическими методами (микроскопическим и/или бактериологическим), с описанием фенотипических свойств бактерий.

Определение специфической безвредности рекомендуется проводить в соответствии с проектом ОФС «Безопасность пробиотиков для медицинского применения». Целью проведения теста на безвредность является выявление отрицательного воздействия испытуемого препарата на организм животного, появляющегося при образовании токсических примесей, источниками которых могут быть нарушения производственного регламента, условий хранения и т.д. Испытание безвредности анализируемого препарата осуществляют при пероральном введении беспородным белым мышам одной человеческой дозы этого препарата.

Отсутствие контаминации посторонними микроорганизмами и грибами в препарате — пробиотике рекомендуется определять в соответствии с проектом ОФС «Микробиологическая чистота», в котором впервые выделены категории микробной чистоты данной группы препаратов:

- **категория 5.3.А** — предназначена для пробиотиков, используемых для приема внутрь, интравагинально, наружно (лиофилизаты, суспензии, порошки). Определены следующие нормативные требования — «отсутствие в единице препарата/мл посторонних микроорганизмов и грибов; отсутствие в единице колисодержащих препаратов/мл КОЕ бактериофага, если нет других указаний в частных фармакопейных статьях»;
- **категория 5.3.Б** — предназначена для пробиотиков, используемых для приема внутрь, интравагинально, ректально (таблетки, капсулы, суппозитории). Определены следующие нормативные требования — «общее число аэробных бактерий — не более 10^2 КОЕ в единице препарата/г; отсутствие дрожжевых и плесневых грибов в единице препарата/г; отсутствие энтеробактерий, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; отсутствие бактерий рода *Proteus*; отсутствие в единице колисодержащих препаратов/г КОЕ бактериофага».

Специфическую активность следует определять количеством жизнеспособных бактерий в одной дозе лекарственного средства, обладающих активностью к кислотообразованию или антагонистической активностью по отношению к тест-штаммам. Определение предлагается проводить в соответствии с проектом

ОФС «Специфическая активность пробиотиков для медицинского применения».

Определение количества живых особей в дозе проводят методом серийных разведений, при необходимости, с последующим высевом на твердые питательные среды. При проведении контроля поликомпонентных или комбинированных пробиотиков необходимо учитывать количество и соотношение всех штаммов, входящих в состав препарата.

Определение специфической активности пробиотиков дополнено определением активности кислотообразования или антагонистической активности. Антагонистическая активность лекарственного средства в отношении штаммов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов определяется методом отсроченного антагонизма на плотной среде по зонам задержки роста тест-штаммов. Определение активности кислотообразования препарата следует проводить титриметрическим методом. Установленную кислотность выражают в градусах Тернера (°Т).

Таким образом, к настоящему времени разработан государственный стандарт качества лекарственного средства — проект общей фармакопейной статьи «Пробиотики для медицинского применения», предлагаемый для включения в ГФ РФ XII, который предусматривает комплексный подход к вопросам стандартизации и последующей оценки качества лекарственных препаратов пробиотиков, основанный на национальных требованиях, сформированных с учетом системы обеспечения качества лекарственных средств в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lilly D. M., Stillwell R. H. Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965. V147. P. 747–748.
2. FAO/WAO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Argentina, 2001. Available from: <http://www.fao.org/es/esn/Probio/report.pdf>.
3. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. 2003. № 7. С. 56–63.
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: ГРАНТЪ, 1998. 288 с.
5. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.3. Пробиотики и функциональное питание. М.: ГРАНТЪ, 2001. 286 с.
6. МУК 4.2.2602-10. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков. Методические указания. М. 2010. 61 с.
7. РД 42-502-99. Построение, содержание и изложение фармакопейных статей на медицинские иммунобиологические препараты» от 02.02.1999 г.
8. ОСТ 91500.05.001.00. «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». Утв. Приказом Министерства здравоохранения России от 01.11.2001 № 388
9. ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Утв. Приказом Ростехрегулирования от 20.05.2009 № 159-ст

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМИОДАРОНА И ПРОПАФЕНОНА ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

¹Н.Д. Бунятян, ¹Д.Б. Утешев, ¹Л.В. Корсун,

²М.В. Воронкина, ¹А.В. Свириденко

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

²Муниципальное автономное учреждение «Центральная городская клиническая больница г. Реутов»
anmmta@mail.ru

Резюме: Проведен сравнительный анализ соотношения затрат и эффективности медикаментозного восстановления синусового ритма амиодароном и пропафеноном. На основании полученных данных установлено, что в условиях стационара оптимальным для восстановления синусового ритма является пропафенон.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, восстановление синусового ритма, анализ затрат, пропафенон, амиодарон.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF AMIODARONE AND PROPAFENONE ADMINISTRATION IN THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

¹N.D. Bunyatyan, ¹D.B. Uteshev, ¹L.V. Korsun, ²M.V. Voronkina, ¹A.V. Sviridenko

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

²Municipal autonomous institution «Central city clinical hospital, Reutov»

Abstract: The article lays out the results of a comparative study investigating cost-effectiveness ratio of amiodarone and propafenone when used for restoration of sinus rhythm. The acquired data suggest that the use of propafenone is the optimal means of sinus rhythm restoration in hospital environment.

Key words: atrial fibrillation, sinus rhythm restoration, cost analysis, propafenone, amiodarone.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся в клинической практике аритмия, являющаяся причиной около 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. По данным европейского общества кардиологов (ESC) распространенность фибрилляции предсердий составляет около 1–2% в общей популяции и увеличивается с возрастом [1]. В связи с ростом доли лиц зрелого и пожилого возраста в последние 50 лет распространенность ФП увеличилась вдвое [3, 4]. Распространенность ФП с поправкой на возраст несколько выше среди мужчин [5]. Чаше всего ФП встречается у пациентов с сердечной недостаточностью или клапанными пороками сердца [2].

ФП приводит к повышению уровня смертности, частоты инсультов и других тромбоэмболических осложнений, развитию сердечной недостаточности, снижению качества жизни пациентов, увеличению числа госпитализаций [6–9].

В последние несколько лет тактика ведения пациента с фибрилляцией предсердий изменилась. На основании результатов многоцентровых исследований разработаны четкие рекомендации по назначению антиаритмических и антитромботических препаратов в разных клинических ситуациях [1, 2]. Широко применяются интервенционные и хирур-

гические методы лечения ФП. Однако медикаментозная терапия остается основным методом лечения таких пациентов.

Фибрилляция предсердий представляет большую финансовую проблему для системы здравоохранения. Число больных с данным нарушением ритма в Европейских странах достигает 4,5 млн, а затраты на лечение данной категории пациентов составляют 13,5 млрд евро в год (ACC/AHA/ESC)¹.

Антиаритмические препараты не только улучшают прогноз ФП, но и позволяют снизить затраты на лечение, связанные с госпитализацией по причине рецидивов и осложнений аритмии. Однако антиаритмические средства обладают побочными эффектами и имеют высокую стоимость, вследствие чего перед клиницистами часто возникает проблема выбора терапевтически эффективного и экономически рационального антиаритмического препарата. В современной литературе недостаточно данных о фармакоэкономических исследованиях лечения пациентов с фибрилляцией предсердий на стационарном этапе. В связи с этим возникает необходимость в проведении фармакоэкономического исследования терапии антиаритмическими препаратами больных с фибрилляцией предсердий.

¹ ACC (American College of Cardiology) Американская коллегия кардиологов; AHA (American Heart Association) Американская ассоциация сердца.

Цель исследования: фармакоэкономический анализ затрат на медикаментозное восстановление синусового ритма амиодароном и пропafenоном на стационарном этапе оказания медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования 58 пациентов, госпитализированных в Центральной городской клинической больнице (ЦГКБ) г. Реутова с персистирующей формой фибрилляции предсердий в 2010–2011 годах.

Всем пациентам диагноз ФП установлен с помощью стандартной ЭКГ, зарегистрированной в момент пароксизма по сочетанию следующих признаков:

- отсутствие зубца Р;
- нерегулярный ритм желудочков (полностью различные интервалы R-R);
- волны фибрилляции ff.

По схеме медикаментозной терапии, назначенной для восстановления синусового ритма, больные были разделены на 2 группы.

Больным 1-й группы (n=30) для восстановления синусового ритма был назначен внутривенно амиодарон (Кордарон). Средний возраст пациентов группы составил $65,6 \pm 3,6$ лет (SD). Состав группы по полу: 15 мужчин (50,0%) и 15 женщин (50,0%). В большинстве случаев (у 19 (63,3%) пациентов) выявлено сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с гипертонической болезнью, у 4 больных (13,3%) – ИБС, у 2 (6,7%) – гипертоническая болезнь, у 1 пациента (3,3%) причиной возникновения фибрилляции предсердий был порок сердца в сочетании с гипертонической болезнью, у 1 больного (3,3%) – дилатационная кардиомиопатия, у 1 (3,3%) больного – WPW-синдром, у 1 (3,3%) больного – порок сердца, у 1 больного (3,3%) – идиопатическая форма ФП (рис. 1).

Доза препарата была подобрана индивидуально с учетом национальных рекомендаций по лечению фибрилляций предсердий [2]. 20 (66,7%) пациентов получали 900 мг препарата в течение суток, 9 (30,0%) пациентов получали 1200 мг препарата и 1 (3,3%) пациенту было назначено 600 мг амиодарона.

Больным группы 2 (n=28) для восстановления синусового ритма назначали перорально пропafenон (Ритмонорм). Средний возраст данной группы больных составил $64,1 \pm 4,1$ лет (SD). В группе 2 женщин было 23 (82,1%), что на 32,1% больше, чем в группе 1, число мужчин составило 5 (17,9%). Причины развития ФП: у 21 пациента (75,0%) – сочетание ИБС с гипертонической болезнью, у 5 пациентов (17,9%) – гипертоническая болезнь, у 1 пациента (3,6%) – WPW-синдром, у 1 пациента (3,6%) идиопатическая форма ФП (рис. 2).

Суммарная доза препарата в течение суток составила у 19 пациентов – 600 мг, у 10 пациентов – 450 мг.

Всем пациентам предварительно была проведена антитромботическая терапия согласно современным рекомендациям [1, 2].

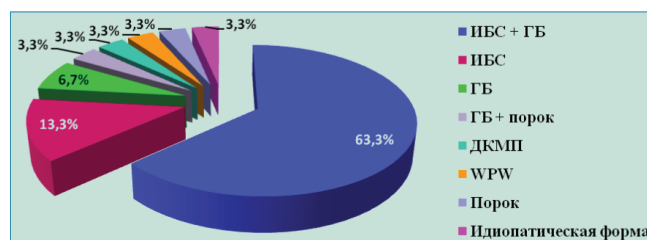


Рис. 1. Распределение пациентов 1 группы по этиологическим факторам возникновения ФП

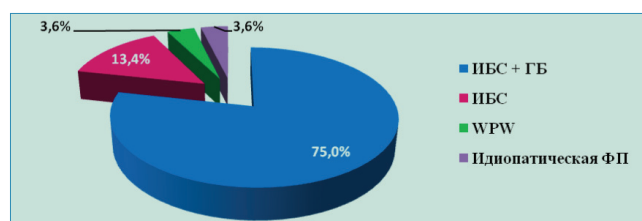


Рис. 2. Распределение пациентов 2 группы по этиологическим факторам возникновения ФП

В данном исследовании использовали анализ «затраты (стоимость) – эффективность» (*cost-effectiveness analysis*). Фармакоэкономическая оценка эффективности затрат заключалась в расчете стоимости антиаритмической фармакотерапии на основании полученных показателей и выполнялась в два этапа.

На первом этапе в исследуемых группах проводили сравнительный анализ эффективности проведенной фармакотерапии ФП. На втором этапе осуществлялся расчет коэффициентов эффективности затрат и проводился их сравнительный анализ для рассматриваемых схем лечения больных.

Критерием эффективности применяемой схемы считали восстановление синусового ритма, зарегистрированное с помощью ЭКГ в течение 24 часов после начала лечения.

Расчет затрат на проведение антиаритмической терапии производился путем суммирования стоимости антиаритмического препарата и стоимости введения инъекций при парентеральном введении препарата. Цена исследуемых антиаритмических препаратов с учетом расходных материалов для проведения инъекций и инфузий рассчитывалась как средняя закупочная от цен препаратов, поступавших в аптечное учреждение больницы в течение исследуемого периода. В расчет стоимости также включена стоимость метода введения препарата согласно тарифам Московского областного фонда обязательного медицинского страхования.

Коэффициент «затраты-эффективность» рассчитывался по формуле:

$$CER = C / Ef,$$

где C (англ. *cost*) – затраты на лечение;

Ef (англ. *effectiveness*) – эффективность лечения (в данном исследовании – количество пациентов с восстановленным синусовым ритмом);

CER (англ. *cost-effectiveness ratio*) – коэффициент «затраты-эффективность», который отражает объ-

ем расходов на единицу эффективности (в данном случае — на пациента с восстановленным синусовым ритмом).

При оценке экономической эффективности применяемых схем антиаритмической терапии наиболее целесообразной считали ту схему фармакотерапии, для которой были характерны меньшие затраты в расчете на одного вылеченного больного, то есть чем меньше коэффициент «затраты/эффективность», тем более рациональным считалась исследуемая схема лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 24 часа после начала лечения амиодароном (Кордароном) восстановление синусового ритма было отмечено у 26 больных (86,7%) из группы 1. У 4 пациентов (13,33%) сохранялась фибрилляция предсердий (эффект лечения отсутствовал).

У 20 пациентов (71,4%) в группе 2, которым назначали пропafen (Ритмонорм), наблюдалось восстановление синусового ритма, у 8 пациентов (28,6%) этой группы лечение оказалось неэффективным. Таким образом, эффективность пропafenона (Ритмонорма) оказалась меньшей, чем эффективность амиодарона (Кордарона), однако, полученные различия оказались статистически недостоверными ($U_{эмп.} = 375$, $p \leq 0,05$ при $U_{эмп.} \leq 338$). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, результаты сравнительного анализа эффективности фармакотерапии аналогичны опубликованным в 2010 году результатам многоцентрового открытого рандомизированного проспективного сравнительного исследования ПРОСТОР, в котором доказано, что эффективность пропafenона через 6 месяцев и через 12 месяцев терапии не уступает таковой при применении амиодарона [11]. В отличие от исследования, проведенного нашей группой, в исследовании ПРОСТОР изучалась эффективность обоих препаратов на этапе поддержания синусового ритма и не анализировались фармакоэкономические аспекты медикаментозной терапии.

При расчете финансовых затрат на проводимую антиаритмическую терапию в группе 1 учитывались суммарная стоимость препарата Кордарон в виде раствора 50 мг/мл для внутривенного введения, стоимость раствора глюкозы 5% для его разведения, затраты на расходный материал для инфузomата, а также стоимость введения препарата. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таким образом, суммарная стоимость лечения пациентов группы 1 амиодароном (Кордароном) составила 30128,54 рубля.

Аналогичным образом произведен расчет затрат на фармакотерапию пропafenоном (Ритмонормом) в группе 2 (таблица 3).

Таблица 1

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ АМИОДАРОН (КОРДАРОН) И ПРОПАФЕНОН (РИТМОНОРМ) ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА

Группа 1 (n=30)		Группа 2 (n=28)	
Восстановление синусового ритма	Отсутствие эффекта	Восстановление синусового ритма	Отсутствие эффекта
26 пациентов (86,7%)	4 пациента (13,3%)	20 пациентов (71,4%)	8 пациентов (28,6%)

Таблица 2

СТОИМОСТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ В ГРУППЕ 1 (N=30)

Наименование товара	Цена	Количество	Стоимость
Кордарон, 150 мг/3 мл, № 6	384 руб.	194 ампулы	12416 руб.
Р-р глюкозы 5%, 250 мл	26 руб.	98 флаконов	2548 руб.
Система для инфузomатов	75 руб.	98 штук	7350 руб.
Катетер внутривенный	18 руб.	30 штук	540 руб.
Стоимость проведения инфузии	74,23 руб.	98 манипуляций	7274,54 руб.
Суммарная стоимость фармакотерапии			30128,54 руб.

Таблица 3

ЗАТРАТЫ НА АНТИАРИТМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ В ГРУППЕ 2 (N=28)

Наименование товара	Цена	Количество	Стоимость
Ритмонорм 150 мг №50	644 руб.	102 таблетки	1314 руб.
Суммарная стоимость фармакотерапии			1314 руб.

Суммарные затраты на фармакотерапию пациентов группы 2 составили 1314 рублей.

Далее был произведен расчет коэффициента «затраты-эффективность» фармакотерапии в обеих группах.

$CER\ 1 = 30128,54/26 = 1158,79$ рублей на 1 вылеченного больного

$CER\ 2 = 1314/20 = 65,69$ рублей на 1 вылеченного больного

Сравнительная оценка полученных результатов показала, что коэффициент «затраты-эффективность» в группе 2 в 18 раз меньше, чем в группе 1.

ВЫВОДЫ

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что медикаментозное восстановление ритма пропafenоном (Ритмонормом) является экономически более рациональным, чем амиодароном (Кордароном).

Таким образом, при отсутствии у пациента абсолютных противопоказаний к назначению пропafenона, для восстановления синусового ритма в условиях стационара данный лекарственный препарат является оптимальным с точки зрения минимизации затрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation. 2010.
2. ВНОК/ВНОА. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. 2011.
3. Stewart S. et al. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // Heart - 2001; 86: 516-521.
4. Go A.S. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA - 2001; 285: 2370-2375.
5. Lip G.Y. et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the west Birmingham Atrial fibrillation Project // Br J Gen Pract - 1997; 47: 285-289.
6. P. Kirchhof et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // Eur Heart J - 2007; 28: 2803-2817.
7. Stewart S. et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study // Am J Med - 2002; 113: 359-364.
8. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation // Eur Heart J - 2010; 31: 967-975.
9. G. Thrall et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // Am J Med - 2006; 119: 448 e1-e1 9.
10. Белялов Ф.И. Фибрилляция предсердий. Рекомендации по диагностике и лечению // Иркутск, 2010.
11. Миллер О.Н. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона и амиодарона у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Российский кардиологический журнал - 2010; 4 (84): С. 56-72.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2014 ГОДА



Оформить подписку на журнал

**«ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ
МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»**

можно в любом почтовом отделении России.

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

Стоимость подписки на первое полугодие 2014 года

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

Правила оформления статей

Журнал «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» публикует статьи, посвященные вопросам экспертизы, стандартизации, контроля и рационального применения лекарственных средств и других средств медицинского применения.

Текст статьи должен быть представлен в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и на электронном носителе (дискете, CD или по электронной почте), набранный в текстовом редакторе Word для Windows. Не архивировать. Название файла — фамилия первого автора. Все статьи, присланные по электронной почте, должны быть продублированы письмом. На первой странице указываются: название работы, инициалы и фамилии авторов, название учреждения (полностью), в котором выполнена работа, город. Далее размещается резюме статьи (не более 100 слов) и ключевые слова (не более 5); на английском языке следует представить: название статьи, инициалы и фамилии авторов, организацию, резюме и ключевые слова.

Описание результатов оригинальных исследований должно быть структурировано по разделам: цели исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы. Все сокращения и аббревиатуры, использованные в тексте статьи, должны быть расшифрованы (либо при первом употреблении в тексте статьи в скобках, либо в конце статьи в списке сокращений). Расшифровка сокращений и аббревиатур иноязычных терминов должна быть представлена на языке оригинала и на русском языке. Следует избегать большого количества сокращений и аббревиатур. Все имена собственные в обязательном порядке проверяются автором в соответствии со справочными изданиями (атласы, биографические справочники, энциклопедии).

В конце статьи, после списка литературы, необходимо представить сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, место работы, должность, номер телефона и адрес электронной почты. Указать также фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес, телефон, адрес электронной почты.

Редакция не несет ответственности за искаженное воспроизведение имен собственных по вине автора.

Правила набора. Интервал между словами должен быть строго один пробел, перенос слов не делать. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и резюме, 18 000 знаков (не более 10 страниц текста формата А4 шрифтом Times New Roman, 14 кеглем через полтора интервала). Название статьи набирается прописными буквами полужирным шрифтом, инициалы и фамилии авторов полужирным шрифтом. Названия разделов набирать прописными буквами полужирным шрифтом. При обозначении единиц измерения должна использоваться система единиц СИ. Названия лекарственных средств следует писать со строчной буквы на русском языке с обязательным указанием международного непатентованного названия, а при его отсутствии — группировочного или химического названия, торговые названия препаратов не указываются. Числовые данные писать цифрами. В десятичных дробях использовать запятые. Сокращать: год — г., годы — гг. Математические и химические формулы должны быть написаны четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов. К статье может быть приложено минимальное количество таблиц и рисунков для лучшего восприятия текста. Все таблицы и рисунки должны иметь номер и название, текст статьи должен содержать ссылку на них. Рисунки выполняются в любом графическом редакторе, представляются в распечатанном и электронном виде и **должны быть доступны для редактирования.**

К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы, оформленный в соответствии с действующим ГОСТ Р 7.0. 5—2008 (см. примеры ниже). В тексте статьи следует указывать номер ссылки в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставным списком литературы. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. Перед списком указывается ЛИТЕРАТУРА прописными буквами. Список литературы должен представлять собой полную затекстовую ссылку. Для книг и сборников указываются точные заглавия по титульному листу, место и год издания, страницы. Для нормативных документов — тип документа и принявший его орган (Поста-

новление Правительства Российской Федерации, Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и т. п.), дата утверждения и номер, точное название. Для журнальных статей указываются фамилия и инициалы авторов, полное название статьи, название журнала, год, том, выпуск, номера страниц.

Примеры:

1. ГОСТ Р 7.0.5-2008. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления [Электронный ресурс] // Национальные стандарты : [сайт] [2007]. URL: <http://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=173511> (дата обращения 11.04.2011).

2. Шварц Г.Я. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации. М.: Литтерра, 2008. 576 с.

3. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Применение комбинации бемитила с пиазидолом у больных с последствиями черепно-мозговой травмы // Естествознание и гуманизм. 2006. Т. 3. № 4. С. 25—26.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны, не допускается. Решение о публикации принимает редакция. Тем не менее, приняв статью к публикации, редакция не берет на себя обязательство ее опубликовать и может отказаться от публикации в любой момент. Редакция журнала оставляет за собой право вносить стилистические изменения, не искажающие смысла, в текст статьи, название, термины и определения, таблицы и рисунки. Корректурa не высылается.

Статьи следует направлять по адресу: 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Тел. +7 (495)625-43-42. E-mail: vedomosti@regmed.ru

П р и м е ч а н и е. Представление статьи для публикации подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами.