

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Включен в наукометрическую базу данных
Science Index

2015

№ 1

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

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

СОДЕРЖАНИЕ

№ 1 2015

К читателям 3

ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Н. Миронов, В.А. Меркулов, А.И. Лутцева, О.А. Ваганова, А.А. Бендрышев, Т.А. Ефремова, Е.В. Кириченко, С.В. Швеи, Е.В. Иванайнен
Подходы к оценке биоаналогичности (биоподобия) биотехнологических лекарственных препаратов: вопросы качества 4

Н.П. Антонова, А.М. Калинин, С.С. Прохвятилова, Е.П. Шефер, Т.Е. Матвеевкова
Оценка эквивалентности методов определения дубильных веществ, используемых для анализа лекарственного растительного сырья 11

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В.В. Архипов, А.В. Соколов, Т.А. Родина, Д.Л. Поздняков, Е.А. Сокова
Новые подходы к рациональной фармакотерапии невралгии тройничного нерва на основе методологии персонализированной медицины 16

Л.М. Красных, В.В. Смирнов, Е.А. Егоренков, Г.Ф. Василенко, С.П. Дементьев, Г.В. Раменская
Сравнительное изучение фармакокинетики периндоприла и его метаболита с помощью разработанного метода ВЭЖХ/МС 21

В.И. Якушев, М.В. Покровский, Е.А. Бесхмельницкая, О.В. Мясичева, А.С. Литвинова, И.И. Кривошапова, С.А. Демченко
Аргиназа II – новая мишень для создания эндотелиопротекторов 26

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Р.Н. Аляутдин, Б.К. Романов, А.П. Переверзев, А.О. Чикало, Н.Д. Бунятян, В.А. Меркулов, А.Н. Миронов
Алипоген типарвовек: долгая дорога к оценке отношения пользы и риска генотерапевтического препарата 31

Е.И. Саканян, Т.Б. Шемерянкина, Ю.К. Малкина, М.Н. Лякина, Н.А. Постойок
Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом 35

А.С. Колбин, Р.А. Гапешин, С.М. Малышев
Трансляционные исследования. Перспективы в России 40

В.Н. Котиков, В.А. Петросянц
Формирование концепции «автоматизированного рабочего места эксперта» 45

К.А. Кошечкин, Е.В. Гладкая, Я.Ю. Кондратьева
Валидация фармацевтических информационных систем: общие положения 49

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ

В.П. Бондарев, Т.М. Каргина, Е.И. Саканян
К вопросу оценки качества консервантов, используемых в современной практике производства иммунобиологических лекарственных препаратов 53

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик, Г.Т. Абдрашитова, М.В. Проценко
Фармакоэкономика хронической болезни почек 59

РАЗНОЕ

Структура Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания 63

Всероссийская конференция с международным участием «Инновации в фармакологии: от теории к практике», 2014 (Санкт-Петербург, Россия) 63

Международная конференция специалистов по работе с лабораторными животными, 2014 (Санкт-Петербург, Россия) 64

Главный редактор
А.Н. Миронов

Зам. главного редактора:
Н.Д. Бунятян
В.А. Меркулов

Ответственный секретарь
А.Н. Яворский

Редакторы:
Н.В. Коробов
Л.В. Корсун

Редакционная коллегия:

Т.Н. Боковикова
В.П. Бондарев
И.В. Борисевич
А.Н. Васильев
А.Р. Волгин
М.А. Горбунов
О.В. Гунар
М.В. Журавлева
Е.Л. Ковалева
В.Г. Кукес
В.К. 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@expmed.ru

http://www.regmed.ru

Подписано в печать 17.03.2015.

Формат 60х90/8. Печ. л. 8,0

Бумага мелованная. Печать офсетная

Заказ № 473. Тираж 200 экз.

Отпечатано в ООО «ПОЛИГРАФ-ПЛЮС»

125438, г. Москва, ул. Автомоторная, дом 7, офис 312

тел.: +7 (499) 408-01-16

E-mail: rostest-iv@inbox.ru, www.poligraf-plus.ru



Editor in chief

A.N. Mironov

Deputy chief editors:

N.D. Bunyatyan

V.A. Merkulov

Executive editor

A.N. Yavorsky

Editors:

N.V. Korobov

L.V. Korsun

Editorial staff:

T.N. Bokovikova

V.P. Bondarev

I.V. Borisevich

A.N. Vasilyev

A.R. Volgin

M.A. Gorbunov

O.V. Gunar

M.V. Zhuravleva

E.L. Kovaleva

V.G. Kukes

V.K. Lepakhin

N.V. Medunitzyn

A.A. Movsesyan

B.K. Romanov

I.V. Sakaeva

E.I. Sakanyan

R.I. Yagudina

Editorial board:

A.L. Ginzburg (*Moscow*)

I.N. Denisov (*Moscow*)

A.D. Durnev (*Moscow*)

E.E. Zvartau

(*Saint-Petersburg*)

V.V. Zverev (*Moscow*)

I.G. Kozlov (*Moscow*)

A.G. Mulyar (*Moscow*)

V.I. Petrov (*Volgograd*)

V.G. Savchenko (*Moscow*)

H.S. Sayadyan (*Moscow*)

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

R.M. Khaitov (*Moscow*)

V.P. Chekhonin (*Moscow*)

A word to the Reader 3

EXPERT EVALUATION OF MEDICINES

A.N. Mironov, V.A. Merkulov, A.I. Lutseva, O.A. Vaganova, A.A. Bendryshev, T.A. Efremova, E.V. Kirichenko, S.V. Shvets, E.V. Ivanainen

The approaches to the assessment of biosimilarity of biotechnological preparations: quality issues. 4

N.P. Antonova, A.M. Kalinin, S.S. Prohvatilova, E.P. Shefer, T.E. Matveenkova

Equivalence assessment of quantitative tannins determination methods, used for analysis of herbal drugs 11

CLINICAL PHARMACOLOGY

V.V. Arkhipov, A.V. Sokolov, T.A. Rodina, D.L. Pozdnyakov, E.A. Sokova

New approaches to rationale pharmacotherapy of trigeminal neuralgia based on personalized medicine principles 16

L.M. Krasnykh, V.V. Smirnov, E.A. Egorenkov, G.F. Vasilenko, S.P. Dementyev, G.V. Ramenskaya

Comparative study of perindopril and perindopril metabolite pharmacokinetics using the HPLC/MS method 21

V.I. Yakushev, M.V. Pokrovsky, E.A. Beskhmel'nitsyna, O.V. Myasishcheva, A.S. Litvinova, I.I. Krivosheva, S.A. Demchenko

Arginase II – a new target in the development of endothelium protectors 26

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

R.N. Alyautdin, B.K. Romanov, A.P. Pereverzev, A.O. Chikalo, N.D. Bunyatyan, V.A. Merkulov, A.N. Mironov

Alipogene tiparvec: a long journey of risk-benefit ratio assessment of gene therapy products ... 31

E.I. Sakanyan, T.B. Shemeryankina, Yu.K. Malkina, M.N. Lyakina, N.A. Postoyuk

Modern approaches to herbal preparations efficacy and safety assessment in Russia and abroad. . 35

A.S. Kolbin, R.A. Gapesheva, S.M. Malyshev

Translational research. Prospects in Russia 40

V.N. Kotikov, V.A. Petrosyants

Concept formulation for «automated expert workplace» 45

K.A. Koshechkin, E.V. Gladkaya, Ya.Yu. Kondratieva

Validation of pharmaceutical information systems: general provisions 49

STATE PHARMACOPOEIA

V.P. Bondarev, T.M. Kargina, E.I. Sakanyan

On the issue of assessing the quality of preservatives used in current practice of immunobiological preparations production. 53

PHARMACOECONOMICS

R.I. Yagudina, A.Yu. Kulikov, V.G. Serpik, G.T. Abdrashitova, M.V. Protsenko

Pharmacoeconomics of chronic kidney disease 59

OTHER

The structure of the Russian State Pharmacopoeia XIIIth edition 63

All-Russian conference with international participation «Innovations in pharmacology: From Theory to Practice», 2014 (Saint-Petersburg, Russia). 63

International conference «Science-based Assessment of Laboratory Animal Welfare», 2014 (Saint-Petersburg, Russia). 64



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

Address: 127051, Moscow, Petrovskiy boulevard 8
Tel: +7 (495) 234-61-04, ext. 3218 (editors office);
625-43-50 (fax); +7 (495) 625-43-42 (secretariat)
E-mail: vedomosti@expmed.ru
http://www.regmed.ru

Passed for printing 17.03.2015.
Format 60×90/8.
Printed sheets: 8,0
Enamel-paper. Offset printing.
Order № 473.

Circulation of 200 copies
«POLIGRAF-PLUS OOO»
7-312, Avtomotornaya st., Moscow, 125438

К читателям

Учитывая реалии XXI века руководством страны поставлена стратегическая цель — качество и масштаб российской экономики должны соответствовать нашей геополитической и исторической роли. Россия способна не только провести масштабное обновление своей промышленности, но и стать поставщиком идей, технологий для всего мира, занять лидирующие позиции в производстве товаров и услуг, которые будут формировать глобальную технологическую повестку. Важнейшим фактором, детерминирующим достижение заявленной стратегической цели, является здоровье населения. Именно комплексные продуманные действия в сфере здравоохранения, ориентированные на сохранение и укрепление индивидуального и общественного здоровья на основе повышения доступности и качества медицинской помощи, способны внести наибольший вклад в обеспечение устойчивого социально-экономического развития нашей страны.

Важная роль в развитии отечественного здравоохранения принадлежит медицинской науке, на современных достижениях которой предстоит построить новую модель здравоохранения, позволяющую в скором будущем реализовать принцип — «от лечения болезней — к обеспечению здоровья». Эта модель здравоохранения должна быть основана на внедрении в практику таких передовых достижений науки как геномные, постгеномные, эпигеномные технологии, разработка биомедицинских клеточных продуктов, регенеративная и трансляционная медицина.

Масштабные исследования по этим передовым направлениям предусмотрены в Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года (Стратегия). Стратегия направлена на реализацию государственной политики в сфере здравоохранения и включает мероприятия по разработке инновационной медицинской продукции, критически важных технологий и компетенций.

Целью Стратегии является возвращение России в число ведущих мировых научных держав, создание отрасли генерации медицинских знаний, способной проводить по актуальным для мировой экономики и науки и приоритетным для России направлениям медицины прорывные фундаментальные и прикладные исследования, востребованные и российскими, и международными компаниями. Важным компонентом является создание всех условий для коммерциализации разработанных инновационных продуктов и внедрения их в практическое здравоохранение.

В качестве одной из основных задач Стратегии предусмотрено развитие системы экспертизы (обоснованного выбора) перспективных и приоритетных направлений научных исследований, определения качества и востребованности результатов научных исследований и целесообразности их внедрения в практическое здравоохранение.

Важное место в решении этой задачи принадлежит системе государственной экспертизы инновационной медицинской продукции, большую часть которой составляют лекарственные средства.

Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, заявляемых для госу-

дарственной регистрации, предусмотрена научная экспертиза материалов регистрационного досье и лабораторная экспертиза образцов новых лекарственных препаратов. Обеспечивать выполнение требований законодательства уполномочено Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

В рамках реализации государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России выполняет комплекс взаимосвязанных функций:

- проводит экспертизу качества, эффективности и безопасности всех заявленных для государственной регистрации в России лекарственных средств;
- осуществляет комплекс научно-исследовательских работ по разработке новых и совершенствованию существующих методов оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств;
- реализует программы повышения профессиональной компетентности субъектов сферы обращения лекарственных средств на основе обеспечения методического и информационного единства подходов к оценке качества, эффективности и безопасности средств медицинского применения.

Информация о результатах этой многогранной деятельности находит свое отражение в публикациях на страницах журнала «Вестник Научного центра экспертизы лекарственных средств». В настоящем номере журнала представлены следующие материалы.

В разделе, темой которого является экспертиза лекарственных средств, содержатся статьи, посвященные оценке биоаналогичности биотехнологических лекарственных препаратов, методам определения дубильных веществ, используемых для анализа лекарственного растительного сырья. Вопросы клинической фармакологии представлены статьями о новых подходах к рациональной фармакотерапии невралгии тройничного нерва и сравнительном изучении фармакокинетики периндоприла.

Размещенные в журнале обзорные и проблемные статьи посвящены таким вопросам, как современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом, соотношение пользы и риска применения генотерапевтического препарата, трансляционная медицина, валидация фармацевтических информационных систем. Проблемам подготовки Государственной фармакопеи Российской Федерации посвящена публикация об оценке качества консервантов, используемых в современной практике производства иммунобиологических лекарственных препаратов, а также сообщение о ходе подготовки Государственной фармакопеи тринадцатого издания. Вопросы фармакоэкономики отражены в статье о фармакоэкономике хронической болезни почек.

Редакционная коллегия надеется, что материалы нашего журнала будут полезны не только субъектам сферы обращения лекарственных средств, но и более широкому кругу заинтересованных читателей.

*Главный редактор,
профессор А.Н. Миронов*

Подходы к оценке биоаналогичности (биоподобия) биотехнологических лекарственных препаратов: вопросы качества

А.Н. Миронов, В.А. Меркулов, А.И. Лутцева, О.А. Ваганова, А.А. Бендрышев,
Т.А. Ефремова, Е.В. Кириченко, С.В. Швец, Е.В. Иванайнен

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

Резюме: В связи с окончанием срока действия патентов на большую часть востребованных биотехнологических лекарственных препаратов актуальной тенденцией становится увеличение количества заявок на регистрацию биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов). В Российской Федерации процесс вывода на рынок биоаналоговых лекарственных препаратов только начинается. Следует ожидать, что в ближайшие годы общемировая тенденция вывода на рынок биоаналоговых копий ранее зарегистрированных препаратов станет и российской действительностью. В этой связи представляется актуальной разработка отечественных требований, предъявляемых к лекарственным препаратам, представляемым при регистрации в качестве биоаналоговых. В настоящей статье авторами предложены к обсуждению основные подходы по выбору критериев для подтверждения биоаналогичности лекарственных препаратов в части вопросов оценки их качества и определения объема исследований, необходимого для доказательства подобия и сопоставимости физико-химических и биологических свойств биоаналогичного лекарственного препарата с оригинальным.

Ключевые слова: оригинальный биотехнологический лекарственный препарат; биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат; качество; исследования сопоставимости; производство; регистрация.

Библиографическое описание: Миронов АН, Меркулов ВА, Лутцева АИ, Ваганова ОА, Бендрышев АА, Ефремова ТА, Кириченко ЕВ, Швец СВ, Иванайнен ЕВ. Подходы к оценке биоаналогичности (биоподобия) биотехнологических лекарственных препаратов: вопросы качества. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 4–10.

THE APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF BIOSIMILARITY OF BIOTECHNOLOGICAL PREPARATIONS: QUALITY ISSUES

A.N. Mironov, V.A. Merkulov, A.I. Lutseva, O.A. Vaganova, A.A. Bendryshev,
T.A. Efremova, E.V. Kirichenko, S.V. Shvets, E.V. Ivanainen

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

Abstract: Due to expiration of patents for most highly demanded biotechnological preparations there is a tendency for the increase in the number of applications for marketing authorisation of biosimilar preparations (biosimilars). In the Russian Federation, the process of bringing biosimilars to the market has just started. It should be expected that in the upcoming years the global tendency for bringing biosimilars of previously authorized preparations will become real in Russia. In this regard there is a need for developing national requirements for drugs submitted for marketing authorization as biosimilars. In the present article the authors propose for consideration main approaches for selecting criteria for confirmation of biosimilarity in terms of their quality assessment and determining the amount of studies required to confirm the similarity and comparability of physical, chemical and biological properties of biosimilars in comparison with the originator.

Key words: original biotechnological products; biosimilar; quality; comparability studies; manufacture; marketing authorization.

Bibliographic description: Mironov AN, Merkulov VA, Lutseva AI, Vaganova OA, Bendryshev AA, Efremova TA, Kirichenko EV, Shvets SV, Ivanainen EV. The approaches to the assessment of biosimilarity of biotechnological preparations: quality issues. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 4–10.

В последние годы актуальной тенденцией становится увеличение количества заявок на регистрацию биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) с последующим введением в практическое здравоохранение как развитых, так и развивающихся стран. Это вызвано окончанием срока действия патентов оригинальных биотехнологических лекарственных препаратов (ЛП). На сегодняшний день известны биоаналоги различных групп биотехнологических препаратов. Регуляторными агентствами развитых стран разработаны требования к экспертизе ЛП, подаваемых на регистрацию в качестве биоаналоговых, что обусловлено сложностью подтверждения биопо-

добия (биоаналогичности), оценки качества и значительным влиянием возможных различий на эффективность и безопасность препаратов.

Так, биоаналоговый ЛП моноклонального антитела «Ремикейд» (МНН инфликсимаб) был зарегистрирован Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в сентябре 2013 г., а биоаналог «Лантуса» (МНН инсулин гларгин), разработанный одной из компаний группы Eli Lilly, был одобрен годом позднее — в сентябре 2014 г. [1–3, 15]. В США на настоящий момент не зарегистрированы биоаналоговые ЛП. Заявка на регистрацию биоаналогового филграстима находится на рассмотрении регуляторного агентства США [4].

В Российской Федерации процесс вывода на рынок биоаналоговых препаратов только начинается. Однако в ближайшие годы следует ожидать, что общемировая тенденция вывода на рынок биоаналогов станет и российской действительностью. В этой связи представляется актуальной разработка отечественных требований, предъявляемых к ЛП, представляемым при регистрации в качестве биоаналоговых [15, 16].

В настоящей статье авторами предложены к обсуждению основные подходы по выбору критериев для подтверждения биоаналогичности ЛП в части вопросов оценки их качества и определения объема исследований, необходимого для доказательства биоподобия и сопоставимости физико-химических и биологических свойств биоаналога с оригинальным (референтным) ЛП.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ БИОАНАЛОГОВЫХ (БИОПОДОБНЫХ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЕМА в 2005 году утвердило концепцию подтверждения биоаналогичности, в 2006 г. — общие требования к подтверждению биоаналогичности ЛП при проведении доклинических и клинических исследований, исследований сопоставимости, а также изучения качества биоаналогового препарата [7–9], позднее — отдельные руководства по подтверждению биоаналогичности отдельных групп биотехнологических ЛП. Под биоаналогом (biosimilar) ЕМА понимает биологический медицинский продукт, содержащий активную субстанцию ранее зарегистрированного в ЕС оригинального биологического медицинского продукта. Сопоставимость с референтным медицинским продуктом в отношении характеристик качества, биологической активности, безопасности и эффективности должна быть основана на всеобъемлющих исследованиях сопоставимости [5].

В 2014 году ЕМА было обновлено «Руководство по биоаналогичным медицинским продуктам, содержащим биотехнологически полученные белки: вопросы качества». Был внесен ряд новых положений, а именно: необходимость установления количественных диапазонов варьирования показателей качества биоаналогичного продукта по результатам проведения оценки диапазонов варьирования показателей качества репрезентативных серий референтного медицинского продукта; необходимость изучения пост-трансляционных модификаций (в том числе гликозилирования), необходимость проведения сравнительных исследований иммунохимических свойств для препаратов моноклональных антител, а также указание о том, что не требуется проведение сравнительных исследований стабильности биоаналогичного и референтного продуктов в реальном времени. [11].

Под термином «качество» при установлении возможной биоаналогичности ЛП понимают требования ко всему циклу обращения ЛП от этапов разработки и производства фармацевтической субстанции до обоснования и составления спецификации, изучения стабильности готового ЛП при государственной регистрации, а не только перечень показателей качества и их нормы.

Согласно российскому законодательству «биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) — биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопас-

ности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения». Референтным препаратом называют лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов. Определения понятий «биоаналога» и «референтного препарата» было внесено в Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств» поправками от 22 декабря 2014 г., которые вступают в действие с 1 июля 2015 г. [12] и соответствующим образом, предложенным ведущими регуляторными агентствами [5, 6].

Одновременно с поправками к ФЗ-61 ФГБУ «НЦЭСМП» в 2014 г. выпущен IV том «Руководства по экспертизе лекарственных средств», в котором отражены основные требования по разработке лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции моноклональные антитела, инсулины и их аналоги, эритропоэтины, фолликулостимулирующий гормон, колониестимулирующий фактор, низкомолекулярные гепарины, интерфероны и соматотропин [13]. Данное руководство также содержит рекомендации по проведению исследований сопоставимости и подтверждению биоаналогичности на уровне качества.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ БИОАНАЛОГИЧНОСТИ НА УРОВНЕ КАЧЕСТВА

Одной из основных характерных черт подтверждения биоаналогичности, с точки зрения вопросов качества, является необходимость проведения всех исследований, требуемых при разработке любого биотехнологического препарата, представления нормативной документации, а также и проведение сравнительных испытаний с референтным препаратом (исследования сопоставимости) при одновременном использовании ортогонального подхода к методам. Итогом следования научным принципам и поэтапного доказательства высокой степени сходства структуры молекулы, физико-химических, биологических и иммунохимических свойств, показателей качества, эффективности и безопасности референтного препарата и препарата, претендующего на биоаналогичность, является возможность снижения объемов доклинических и клинических исследований последнего.

Подтверждение достаточной степени подобия препарата референтному препарату, следовательно, его регистрация в качестве биоаналога, невозможны без предоставления всеобъемлющих данных по технологии производства, физико-химическим и биологическим (на моделях *in vivo* и *in vitro*, включая оценку токсичности на животных) свойствам, оценке функциональных характеристик, полученных при разработке как фармацевтической субстанции, так и ЛП; данных по сопоставимости, а также по подтверждению качества в ходе посерийного контроля. Подчеркнем, что представление максимально подробных данных относится ко всем упомянутым результатам и данным, поскольку оценка качества в ходе подтверждения биоаналогичности препарата не предполагает воспроизведения методик, задействованных в разработке биоаналога и в исследованиях сопоставимости. Подобно проце-

дуре регистрации всех других лекарственных средств, апробация методик и оценка качества ЛП, претендующего на биоаналогичность, предполагается только в части нормативного документа. Поэтому материалы разработчика представляются в регистрационном досье в таком виде, чтобы эксперты имели возможность провести не только оценку адекватности выбранного метода испытаний и использованного оборудования, но и самостоятельно оценить используемую методику, включая ее метрологические характеристики. Важным является представление данных по валидации как методик, включенных в нормативную документацию, так и методик, задействованных в разработке фармацевтической субстанции и ЛП. Разработчик, таким образом, представляет доказательства, подтверждающие возможность квалифицировать препарат как биоаналог. В связи с этим, включение в досье информации резюмирующего характера недостаточно для формирования заключения о незначимости или значимости выявленных отличий между биоаналоговым препаратом и референтным препаратом.

Референтный препарат. При выборе референтного ЛП (ЛП сравнения) необходимо принимать во внимание, что инноватор может производить свой ЛП на разных производственных площадках. В целях надлежащей экстраполяции доклинических и клинических данных, сравнение рекомендуется проводить с референтным препаратом, произведенным на производственной площадке, с которой препарат поступает с целью реализации в Российской Федерации.

Сравнительные исследования физико-химических и биологических свойств следует проводить с использованием как можно большего количества серий референтного и биоаналогового препаратов. Целесообразно, чтобы минимальное количество серий, задействованных в исследованиях сопоставимости, составляло не менее трех, как для биоаналогового, так и для референтного ЛП. Это справедливо и для субстанций, хотя, безусловно, является трудно достижимым. Использование нескольких серий биоаналога и референтного препарата позволит установить и нормировать границы вариативности получаемых значений исследуемых характеристик и показателей качества фармацевтической субстанции референтного ЛП и биоаналога в пределах изученных серий. Определение границ вариативности показателей качества — это инструмент получения информации о качестве референтного препарата.

В сравнительных исследованиях структуры, физико-химических и биологических свойств целесообразно задействовать те же серии биоаналога и референтного препарата, что и в ходе доклинических испытаний. Соответственно, кроме номеров серий, выбранных для исследования, их репрезентативность подтверждается информацией об объеме произведенных серий и сертификатами испытаний.

Состав. Необходимость представления данных по разработке состава ЛП, включая качественный и количественный состав вспомогательных веществ, является установленным требованием, относящимся к регистрации любого ЛП, в том числе и биоаналога. Это позволяет оценить обоснованность выбора состава биоаналога, стабильность действующего вещества в выбранной лекарственной форме, совместимость с материалами упаковки.

Составы биоаналога и референтного препарата могут отличаться в части вспомогательных веществ, не являющихся фармакологически активными компонентами.

Исследования сопоставимости. Для подтверждения биоаналогичности ЛП, полученного биотехнологическим путем, необходимо доказать, что он по своему качеству, безопасности, эффективности и иммуногенности не отличается от референтного препарата. Исследования сопоставимости, представляющая собой процедуры оценки сходства/подобия ЛП, заявляемого в качестве биоаналогового, и референтного препарата позволяют выявить, обосновать и оценить значимость выявленных различий между исследуемыми объектами, а также предположить их влияние на эффективность и безопасность.

Необходимость проведения исследований сопоставимости является общепринятым требованием [6, 10, 11]. Полученные данные представляются в дополнении к документации по разработке и контролю качества ЛП.

Данные исследования проводятся в отношении как фармацевтической субстанции биоаналога, так и его готовой лекарственной формы. Изучаются: структура полученного вещества, его родственные соединения и профиль примесей (включая данные, полученные в стрессовых условиях), специфические функциональные характеристики (например, длительность действия для инсулина), биологическая активность, стабильность ЛП.

Все исследования целесообразно проводить с использованием образцов, полученных в результате окончательно утвержденной технологии производства. Дополнительно следует представить данные, подтверждающие стабильность производственного процесса.

Информация, полученная в ходе исследования сопоставимости, также как и данные исследований нескольких серий биоаналога и референтного препарата, упомянутые ранее, служат не только достижению цели изучения всех свойств и характеристик вещества, но и вносят вклад в массив данных, позволяющих судить о диапазонах вариативности значений исследуемых характеристик и границ показателей качества.

При выявлении между биоаналогом и референтным препаратом различий потребуется оценка их значимости или, напротив, незначимости. В первую очередь необходимо выяснить — выходит параметр, по которому констатировано различие, за пределы вариативности референтного препарата и как оценивается его потенциальное влияние на эффективность, безопасность и иммуногенность ЛП.

Все получаемые результаты оценивают в совокупности с их научным обоснованием, то есть опираясь не только на результаты собственных исследований, которые должны быть получены с использованием адекватных математических моделей и подкреплены статистической обработкой массива данных, но и на результаты, опубликованные в доступных научно-аналитических источниках.

Различия между референтным препаратом и биоаналогом могут не только не снижать безопасность последнего, но и наоборот, придавать ему дополнительные преимущества (например, сниженное содержание примесей по сравнению с референтным препаратом). Различия, которые придают биоаналогу дополнительное преимущество, достаточно обосновать, как указано выше, научными данными и результатами собственных

исследований. Различия, которые, напротив, могут снижать безопасность и/или эффективность биоаналога по сравнению с референтным препаратом (например, более высокое содержание или наличие отличных от референтного препарата производственных примесей и/или родственных соединений, продуктов деградации и проч.), следует не только обосновать, но и представить клиническую оценку установленных различий. Последнее может потребовать проведения дополнительных доклинических и клинических исследований, подтверждающих отсутствие нежелательного потенциального влияния выявленных отличий на эффективность и безопасность, которое невозможно спрогнозировать только путем аналитической оценки.

Различия, способные снизить безопасность и/или эффективность, также как и более высокая эффективность биоаналога по сравнению с референтным ЛП может быть причиной того, что он не будет квалифицирован как биоаналоговый.

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА БИОАНАЛОГА

Наличие или отсутствие подобия биоаналога референтному ЛП будет определяться, прежде всего, технологией производства. Технология производства и способы очистки будут определять структуру целевого продукта, в том числе и структуры высокого порядка (пространственная укладка белка), качественный и количественный состав родственных соединений и примесей. Сложность структуры биотехнологических препаратов, способ их получения, на который значительное влияние оказывают внешние факторы, свойства исходных компонентов и характеристики среды, информация о которых закрыта для производителя биоаналога, не позволяют воспроизвести точную копию оригинального (референтного) препарата. Таким образом, используемый вид клеток, экспрессирующая система, состав и свойства исходного сырья, участвующие в получении соединения, имеющего сложное многомерное строение, оказывают прямое влияние на его физико-химические, биологические и иммунохимические свойства.

При доказательстве сопоставимости биоаналога референтному ЛП обязательными являются нижеследующие материалы и данные по разработке фармацевтической субстанции, входящей в состав биоаналога.

Полная информация о векторе и клетке-хозяине, включая подробное описание источника вектора и истории его получения; описание всех составных частей вектора (точка начала репликации, фланкирующие участки, гены устойчивости к антибиотикам и др.) и их функции, информацию об источниках происхождения составных частей вектора с указанием сайтов, использованных для конструирования вектора. В информацию о клетке-хозяине включают указания об источнике клетки и истории ее получения; описание фенотипа и генотипа клетки-хозяина, а также информацию о необходимых питательных средах и условиях культивирования.

Данные об экспрессирующей конструкции, элементах и характеристике экспрессирующей конструкции, описание технологии ее получения (включая описание метода введения вектора в клетку хозяина); состоянии вектора (трансформация экспрессирующей конструкции) внутри клетки хозяина; описание процедуры и обоснование критериев отбора трансформированных клеток; сведения о количестве копий экспрессирующей кон-

струкции и ее стабильности в клетке-хозяине; сведения о происхождении и идентификации клонируемого гена, а также данные о конструкции, генетике и структуре вектора экспрессии; анализ нуклеотидных последовательностей клонированного гена, включая любую оптимизацию кодона, а также фланкирующих регуляторных участков вектора экспрессии, с четкой идентификацией соответствующих экспрессированных последовательностей; подробное описание методики активации экспрессии клонируемого гена и контроля экспрессии в процессе производства; данные о стабильности генетических и фенотипических характеристик штамма-продуцента и о стабильности системы экспрессии «хозяин-вектор» в клеточном банке в установленных условиях хранения и восстановления их жизнедеятельности. Генетическая стабильность системы «хозяин-вектор» подтверждается документально.

Данные о производстве фармацевтической субстанции, включая информацию о системах Главного и Рабочего банков клеток (составленного из посевной культуры Главного банка клеток), используемых для получения рекомбинантного продукта, сведения об истории создания клеточной линии и получения банков клеток с указанием питательных сред и условий культивирования, использованных в процессе культивирования; условия хранения и стабильность в течение времени использования клеток; указание значимых фенотипических и генетических маркеров; процент клеток, удерживающих экспрессирующую конструкцию; определение числа копий, вставок или делеций и количества сайтов интеграции в экспрессирующей конструкции; описание нуклеотидной последовательности, кодирующей рекомбинантный белок, детальное описание методики, в соответствии с которой активируют экспрессию соответствующего гена и контролируют ее в процессе производства. При производстве биоаналогичных продуктов необходимо использовать тот же вид штамма-продуцента и экспрессирующей конструкции, что и в производстве референтного препарата.

Данные об очистке фармацевтической субстанции, содержащей информацию о методах, реагентах и материалах, использованных в процессе очистки, информацию, подтверждающую удаление или снижение содержания посторонних агентов, ДНК штамма-продуцента и белков клетки хозяина; удаление гетерологических белков и веществ, используемых при очистке; описание методов, используемых для сбора клеток, экстракции и очистки продукта, описание мероприятий, проводимых в рамках внутрипроизводственного контроля качества, в том числе критерии приемлемости, которые валидируются и детально описываются. Немаловажно подтвердить воспроизводимость процесса очистки, а также представить данные о всестороннем исследовании его возможности удалять нежелательные вещества, возникающие в процессе производства, и/или примеси, связанные непосредственно с самим ЛП (например, белки клетки-хозяина, нуклеиновые кислоты, вирусы и другие специфические контаминанты, в том числе органические вещества, содержащиеся в исходных питательных средах, и нежелательные химические вещества, вводимые в ходе самого процесса очистки).

Помимо вышеуказанных сведений представляются также данные о контроле качества фармацевтической субстанции, осуществляемом при ее производстве и

обоснование выбора показателей качества и методов их контроля для включения в нормативную документацию.

Необходимо принимать во внимание, что при выявлении в ходе исследований сопоставимости различий в структуре, физико-химических свойствах, биологической активности и т.д. между фармацевтическими субстанциями биоаналога и референтного ЛП, а также между готовыми лекарственными формами биоаналога и референтным ЛП, может потребоваться пересмотр производственного процесса с целью минимизации или полного устранения выявленных различий и, соответственно, проведение повторных исследований структуры, активности, физико-химических свойств и других показателей.

Рабочей группой экспертов в рамках Международной конференции «Гармонизация технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (ICH)» был выработан ряд новых рекомендаций по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных средств. В руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» изложен новый подход к достижению целей фармацевтической разработки — «Качество через дизайн» («Quality by Design», QbD). Данный подход предполагает, что качество препарата должно быть сформировано на этапе фармацевтической разработки, оно не может быть гарантировано только с помощью контроля конечного продукта, а должно быть «встроено» в организованный на основе правил GMP процесс производства. Согласно концепции QbD процесс фармацевтической разработки должен целенаправленно сформировать качество препарата и включает обоснованный выбор его состава, разработку технологии, создание системы спецификаций на различных этапах производства, валидацию аналитических методик и технологических процессов, трансфер технологии из исследовательских подразделений в производственные [14]. Данный подход представляется целесообразным использовать и при разработке биоаналогичных продуктов.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

При разработке и изучении сопоставимости биоаналога критерием выбора аналитической методики следует понимать не только адекватность того или иного аналитического подхода, но также специфичность и чувствительность метода и методики в степени, способной выявить незначительные различия между биоаналогом и референтным ЛП. Аналитические и биологические исследования проводятся с использованием, как минимум двух разных методов или подходов (т.н. «ортogonalный подход»).

Физико-химические свойства. Для рекомбинантных пептидов определяют аминокислотную последовательность, аминокислотный состав, число и место расположения дисульфидных связей, вторичную и третичную структуру, исследуют свободные SH-групп, профиль гликозилирования (включая сайты гликозилирования), состав изоформ. Для других биотехнологических препаратов, например низкомолекулярных гепаринов, устанавливают последовательность олигосахаридов, соотношение сахаридов в молекулах и молекулярно-массовое распределение. Допустимость или же неприемлемость гетерогенности структуры, например аминокислотной последовательности и положения дисульфидных связей, будет зависеть от конкретного соединения. Для относи-

тельно коротких молекул, к которым, например, можно отнести инсулин или соматотропин, такие различия не допустимы.

Установление первичной структуры и молекулярной массы следует проводить с использованием метода пептидного картирования с последующей масс-спектрометрией, включающей идентификацию аминокислот и установление их последовательности в триптических пептидах; метода аминокислотного анализа после гидролиза с последующим анализом образовавшихся продуктов; N- и C-концевым секвенированием; анти-тромбинной аффинной и анионообменной хроматографией; методов капиллярного электрофореза, электрофореза в полиакриламидном геле и др.

Для установления числа дисульфидных связей и сульфгидрильных групп используют спектрофотометрические методы. Кроме того, расположение дисульфидных связей может быть установлено методом пептидного картирования в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях с последующей масс-спектрометрией.

Для установления вторичной и третичной структуры используются методы кругового дихроизма, инфракрасной спектроскопии, измерение спектров флуоресценции, дифференциальной сканирующей калориметрии.

Профиль гликозилирования исследуется после отщепления гликанов с последующей их дериватизацией. Такой подход позволяет провести углубленный анализ строения олигосахаридов и сиаловых кислот. Профили олигосахаридов, состав моносахаридов и сиаловых кислот изучается с использованием следующих методов: обращено-фазовой хроматографии, масс-спектрометрии, капиллярного электрофореза с использованием различных способов детектирования, мицеллярной электрокинетической хроматографии и др.

Наличие и состав изоформ исследуются методами ионной хроматографии, капиллярного электрофореза и изoeлектрического фокусирования.

Оценка физико-химических свойств включает и проведение общих фармакопейных тестов (например, pH, потеря в массе при высушивании, специфическая абсорбция, общее количество азота и др.).

Биологическая активность. Биологические свойства отражают функциональную активность ЛП. Они тесно связаны с доклинической фармакодинамической (специфической) активностью. Сравнительная оценка активности биоаналогичного ЛП с референтным ЛП проводится различными методами в тестах *in vivo* и *in vitro* и является обязательной при исследовании их сопоставимости.

Указанными методами, в зависимости от наименования лекарственного средства, оценивают подлинность, количественное содержание, а также проводят исследование специфических функциональных характеристик, например, пролонгированного действия для некоторых инсулинов или ингибиторная активность по измерению анти-Ха и анти-IIa активности для низкомолекулярных гепаринов.

Чистота и примеси. Изучение физико-химических свойств биоаналога должно включать идентификацию его родственных соединений, продуктов деградации и производственных примесей, а также количественную оценку содержания указанных соединений.

Родственные соединения. Качество биоаналога оценивается по содержанию деамидированных и окисленных

форм, продуктов деградации, димеров и агрегатов, изоформ, диссоциированных субъединиц и др. Оценку содержания родственных соединений следует проводить с использованием методов обращено-фазовой, эксклюзионной и ионообменной ВЭЖХ, методов обращено-фазовой, эксклюзионной и ионообменной ВЭЖХ, ЯМР (в т.ч. двумерный), различными видами электрофореза, методами изоэлектрического фокусирования и фракционирования в поле сил, рамановской спектроскопии, спектроскопии в ближнем ИК-диапазоне и др. Необходимо обращать внимание на то, что сравнительная оценка качественного и количественного состава родственных соединений должна включать в себя исследования фармацевтической субстанции и ЛП не только в выбранной временной точке, но и исследования, полученные в условиях ускоренного старения или стрессового воздействия.

Производственные примеси. Отличия в составе и содержании примесей, связанных с процессом производства (белки клетки-хозяина, ДНК клетки-хозяина, компоненты питательной среды, реактивы, растворители и проч.) между биоаналогичным и референтным ЛП допускаются, однако, при этом их содержание следует минимизировать. Оценке подлежат также специфичные производственные примеси для того или иного наименования. Например, для инсулина это одноцепочечный предшественник, для которого определяется его остаточное количество, контролю также подлежит уровень проинсулинподобной иммунореактивности. В обоих случаях используется метод иммуоферментного анализа. Для низкомолекулярных гепаринов это посторонние глюкозаминогликаны, детектируемые методом ЯМР, содержание которых жестко нормируется.

СТАБИЛЬНОСТЬ БИОАНАЛОГА

Данные по изучению стабильности являются обязательными для регистрации любого ЛП. При регистрации биоаналога следует представить данные исследования его сопоставимости с референтным ЛП при воздействии стрессовых условий. Получаемые результаты применяются для определения различия в стабильности объектов исследования, установления профилей деградации, включая выявление дополнительных продуктов деградации, требующих оценки в ходе производства и хранения.

Данные сравнительных исследований по показателям качества, полученные при различных режимах хранения препаратов, необходимо использовать для получения дополнительной информации для доказательства сходства путей деградации биоаналога и референтного препарата.

Сравнительное исследование стабильности биоаналога и референтного ЛП в режиме реального времени и условий хранения, включенных в спецификацию, может

не потребоваться. Вместе с тем, необходимы данные по стабильности биоаналога (минимум трех серий) в первичной упаковке (контейнер) в заявленных условиях хранения в соответствии с программой проведения исследования стабильности, включающий мониторинг стабильности биоаналога в течение всего срока годности, поскольку это общее требование для всех ЛП, представляемых с целью регистрации. Когда это возможно, в программу исследования стабильности включают серии ЛП, произведенные с использованием фармацевтической субстанции разных серий. Стабильность этих ЛП должна быть подтверждена соответствующими данными, собранными до и после хранения ЛП в заявленных условиях в течение периода времени, продолжительность которого равна заявленному максимальному сроку хранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность процесса получения биотехнологических ЛП, значительное влияние на него внешних факторов, свойств исходных компонентов и характеристик среды, информация о которых закрыта для производителя биоаналога не позволяют воспроизвести точную копию оригинального (референтного) ЛП. Поэтому регистрация неоригинальных биологических ЛП (биоаналогов) на основании требований, регламентирующих регистрацию неоригинальных химических препаратов (воспроизведенных ЛП), не гарантирует безопасность и эффективность их применения. В этой связи особую актуальность приобретает разработка критериев оценки качества биоаналоговых ЛП.

Авторами проведен анализ требований регуляторных агентств развитых стран, материалов по зарегистрированным в ЕМА биоаналоговым ЛП, данных научных публикаций. По результатам проведенных исследований определены принципы поэтапного подтверждения сопоставимости и критерии оценки биоаналогичности лекарственных средств для доказательства сходства биоаналога и оригинального ЛП в ходе их предрегистрационной экспертизы в Российской Федерации. Установлен перечень параметров и физико-химических свойств, подлежащих оценке при разработке ЛП и подтверждении качества в ходе серийного контроля. На основании полученных данных выбраны параметры и критерии оценки при подтверждении биоаналогичности (биоподобия) препаратов.

Полученные результаты исследований предназначены для использования производителями лекарственных средств при подготовке материалов с целью представления их в рамках регистрационного досье. Положения, изложенные в настоящей статье, могут быть также использованы уполномоченными организациями-разработчиками ЛП, представляющими интересы производителя ЛП при осуществлении регистрационной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Summary of product characteristics. Inflectra. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.
2. Summary of product characteristics. Remsima. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.
3. Summary of product characteristics. Abasaglar. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf.
4. Advisory committee briefing materials: available for public release. FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting ZARXIO® (filgrastim). January 7,

REFERENCES

1. Summary of product characteristics. Inflectra. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.
2. Summary of product characteristics. Remsima. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.
3. Summary of product characteristics. Abasaglar. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf.
4. Advisory committee briefing materials: available for public release. FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting ZARXIO® (filgrastim). January 7,

2015. [cited 2014 Jan 23]. Available from: <http://www.fda.gov/>.
5. Guideline on similar biological medicinal products. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
6. Guidance for Industry Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (draft guidance). [cited 2014 Jan 23]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidanceregulatoryinformation/guidances/ucm291134.pdf>.
7. Guideline on similar biological medicinal products. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
8. Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.
9. Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf.
10. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic products (sbps). [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1.
11. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)/ [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf.
12. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Федеральный закон № 429 от 22 декабря 2014 г.
13. Миронов А.Н., ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 4. М.: Полиграф Плюс; 2014.
14. Guidance for Industry Q8(R2) Pharmaceutical Development. [cited 2014 Jan 23]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073507.pdf>.
15. Ваганова ОА, Ефремова ТА, Миронов АН. и др. Направления совершенствования лекарственных препаратов моноклональных антител. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 1: 32–39.
16. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА и др. Проблемы регистрации биологических неоригинальных лекарственных препаратов. Биопрепараты 2014; 4(52): 24–36.
2015. [cited 2014 Jan 23]. Available from: <http://www.fda.gov/>.
5. Guideline on similar biological medicinal products. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
6. Guidance for Industry Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (draft guidance). [cited 2014 Jan 23]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidanceregulatoryinformation/guidances/ucm291134.pdf>.
7. Guideline on similar biological medicinal products. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
8. Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.
9. Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf.
10. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic products (sbps). [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1.
11. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)/ [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf.
12. On Amendments to the Federal Law «On Circulation of Medicines». Federal Law № 429 of December 22, 2014 (in Russian).
13. Mironov AN, ed. Guideline on expertise of medicines. V. 4. Moscow: Poligraf Plus; 2014 (in Russian).
14. Guidance for Industry Q8(R2) Pharmaceutical Development. [cited 2014 Jan 23]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073507.pdf>.
15. Vaganova OA, Efremova TA, Mironov AN, et al. Directions for improving of medicines of monoclonal antibodies. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2014; 1: 32–39 (in Russian).
16. Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova NA, et al. The aspects of biosimilar marketing approval process. Biopreparaty 2014; 4(52): 24–36 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

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

Ваганова Ольга Александровна. Начальник лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Бендришев Александр Александрович. Главный эксперт лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.

Ефремова Татьяна Александровна. Эксперт 2-й категории лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Кириченко Елена Владимировна. Эксперт 1-й категории лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Швец Сергей Витальевич. Главный эксперт лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.

Иванайнен Елена Викторовна. Главный эксперт лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ваганова Ольга Александровна; Vaganova@expmed.ru

Статья поступила 15.01.2015 г.

AUTHORS:

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

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences.

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

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

Vaganova OA. Head of Laboratory of biotech drugs of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Bendryshev AA. Chief expert of Laboratory of biotech drugs of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Chemical Sciences.

Efremova TA. 2nd category expert of Laboratory of biotech drugs of Test Center of Quality Expertise of Medicines.

Kirichenko EV. 1st category expert of Laboratory of biotech drugs of Test Center of Quality Expertise of Medicines.

Shvets SV. Chief expert of Laboratory of biotech drugs of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Chemical Sciences.

Ivanaynen EV. Chief expert of Laboratory of biotech drugs of Test Center of Quality Expertise of Medicines.

Оценка эквивалентности методов определения дубильных веществ, используемых для анализа лекарственного растительного сырья

Н.П. Антонова, А.М. Калинин, С.С. Прохвятилова, Е.П. Шефер, Т.Е. Матвееenkova

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

Резюме: Проведена сравнительная оценка фармакопейных методов количественного определения дубильных веществ в лекарственном растительном сырье, вошедших в проект общей фармакопейной статьи «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье» для Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания: титриметрического метода Государственной фармакопеи СССР XI издания и спектрофотометрического метода Европейской фармакопеи. Определены их основные метрологические характеристики с использованием в качестве образца лекарственного растительного препарата коры дуба. Исследовано качество 9 образцов лекарственного растительного сырья, содержащего дубильные вещества как основную группу биологически активных веществ, двумя фармакопейными методами. Показано, что содержание дубильных веществ зависит от используемого метода испытания, нормы содержания дубильных веществ для каждого метода отличаются. Проведены опыты с добавками пирогаллола. Рассмотрен один из модифицированных методов количественного определения дубильных веществ, являющийся изменением титриметрического метода Государственной фармакопеи СССР XI издания с целью увеличения выхода дубильных веществ из сырья; сделан вывод о необходимости внесения изменения в норматив содержания дубильных веществ для модифицированного метода.

Ключевые слова: дубильные вещества; методы количественного определения дубильных веществ; титриметрия; спектрофотометрия; проект ОФС «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье» для Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания; модифицированный метод определения дубильных веществ.

Библиографическое описание: Антонова Н.П., Калинин А.М., Прохвятилова С.С., Шефер Е.П., Матвееenkova Т.Е. Оценка эквивалентности методов определения дубильных веществ, используемых для анализа лекарственного растительного сырья. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 11–15.

EQUIVALENCE ASSESSMENT OF QUANTITATIVE TANNINS DETERMINATION METHODS, USED FOR ANALYSIS OF HERBAL DRUGS

N.P. Antonova, A.M. Kalinin, S.S. Prohvatilova, E.P. Shefer, T.E. Matveenkova

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

Abstract: The article describes results of comparative evaluation of two pharmacopoeial methods used for quantitative determination of tannins in herbal drugs: the titrimetric method of the State Pharmacopoeia of the USSR (XIth edition) that is described in the draft general monograph «Determination of tannins in herbal drugs» to be included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition, and the spectrophotometric method of the European Pharmacopoeia. Basic metrological characteristics of the methods were determined using oak bark as sample herbal drug. Both methods were used to test the quality of 9 herbal drug samples in which tannins were present as the main group of biologically active substances. It was revealed that the determined amount of tannins depends on the method used; and content limits are different for the two methods. Experiments were undertaken with the addition of pyrogallol. A modification of the titrimetric method of the State Pharmacopoeia of the USSR (XIth edition) was considered with a view of increasing tannins yield from herbal drugs; conclusions were made regarding the need to change the tannins limit for the modified method.

Key words: tannins; assays of tannins; titrimetry; spectrophotometry; draft general monograph «Determination of tannins in herbal drugs» to be included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition; modified method of tannins determination.

Bibliographic description: Antonova NP, Kalinin AM, Prohvatilova SS, Shefer EP, Matveenkova TE. Equivalence assessment of quantitative tannins determination methods, used for analysis of herbal drugs. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 11–15.

Дубильными веществами (ДВ) называют водорастворимые полифенольные соединения, обладающие молекулярной массой от 500 до 3000, способные «дубить» кожу. Эта способность основана на взаимодействии с белками кожи, при этом полифенолы меньшей молекулярной массы ею не обладают [1, 2].

Извлечения ДВ из растительного сырья представляют собой смесь лабильных полифенолов, имеющих сложную структуру, поэтому их анализ является трудной задачей [1].

В основном различают два больших класса ДВ. К первому классу — гидролизуемым ДВ — относятся гликозиды галловой кислоты (галлотанины) и гликозиды эллаговой кислоты (эллаготанины). Второй класс — конденсированные ДВ (так называемые проантоцианидины) — представлен полимерами флаван-3-ол мономерных субъединиц, таких как (+)-катехин, (-)-эпикатехин и их галлаты [3, 4]. Также выделяют третий, менее изученный класс — флоротанины — полимеры, со-

стоящие из субъединиц флороглюцина, встречающиеся только в морских бурых водорослях [4, 5].

В растениях гидролизующие и конденсированные ДВ встречаются одновременно, с преобладанием одного класса. На накопление и состав ДВ могут влиять возраст и фаза развития растения, климат, почвенные условия, высотный фактор, освещение, влажность [6], время сбора и способы сушки [7] и т.п.

В организме человека ДВ осаждают белки, образуют хелатные комплексы с металлами и выступают в роли антиоксидантов [8]. Лекарственное растительное сырье (ЛРС), содержащее ДВ, и лекарственные растительные препараты (ЛРП) на их основе применяют в качестве вяжущего и противовоспалительного средства (что связано с формированием защитной пленки при осаждении белков), а также при отравлениях тяжелыми металлами (так как последние неактивны в составе хелатного комплекса). Антиоксидантная активность ДВ пока не находит широкого применения в медицине.

Первые опыты по выделению ДВ из растительного сырья были проведены в конце XVIII столетия [1]. С тех пор описано более 100 различных способов количественного определения ДВ.

В Государственной фармакопее СССР X издания (ГФ X) был включен метод перманганатометрии в присутствии индикатора индигосульфокислоты, основанный на способности ДВ быстро окисляться перманганатом калия, расчет содержания дубильных веществ осуществляется в пересчете на танин [9]. Измененный вариант (увеличение объема экстрагента и отказ от многократного извлечения) метода включен в Государственную фармакопею СССР XI издания (ГФ XI) [10]. Недостатками указанного метода являются: неспецифичность, так как перманганат калия, являясь сильным окислителем, реагирует помимо дубильных веществ и с другими соединениями (например, флавоноидами, антраценпроизводными, аскорбиновой кислотой и т.д.), и недостаточная четкость установления конечной точки титрования.

В Европейскую фармакопею (ЕФ) включен спектрофотометрический метод, основанный на реакции взаимодействия ДВ с раствором фосфорномолибденовой и фосфорновольфрамовой кислот в присутствии натрия карбоната с образованием окрашенного комплекса после осаждения ДВ кожным порошком. В качестве стандарта используется пирогаллол, на который осуществляется пересчет дубильных веществ [11]. Методика ЕФ является более специфичной, чем методика ГФ XI, однако кожный порошок кроме ДВ может осаждать из раствора и другие соединения (например, алкалоиды, галловую и эллаговую кислоты) [12], что оказывает влияние на результаты анализа.

При разработке проекта общей фармакопейной статьи «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье» для ГФ XIII в него были включены титриметрический метод ГФ XI и спектрофотометрический метод ЕФ.

Производители лекарственных растительных препаратов (ЛРП) периодически предлагают модификации методов количественного определения ДВ. В основе рассматриваемой нами модификации методики лежит использование в качестве экстрагента вместо воды буферных растворов с целью увеличения выхода определяемых веществ.

Цель данной работы заключалась в исследовании качества ЛРС и ЛРП с использованием нескольких методов количественного определения ДВ: метода титриметрии ГФ XI, метода спектрофотометрии ЕФ, модифицированного титриметрического метода; и в оценке эквивалентности основных существующих методов количественного определения ДВ на основе этого исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали анализатор спектрофотометрический Agilent 8453, мерную посуду класса точности 1, химические реактивы класса чистоты «ОСЧ» и стандартный образец Пирогаллола производства Sigma с содержанием пирогаллола $\geq 98\%$.

Метрологические характеристики рассчитывались согласно общей фармакопейной статье «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний» ГФ XI [8]. Также определялось относительное стандартное отклонение (%RSD) по формуле:

$$\%RSD = \frac{s \times 100\%}{\bar{x}}$$

В качестве объекта исследования было использовано ЛРС, отобранное от «ангро», в дальнейшем используемое для производства лекарственных растительных препаратов (ЛРП), содержащее ДВ как основную группу биологически активных веществ: «Дуба кора», «Толкнянки листья», «Черники плоды», «Черники побеги», «Лапчатки корневища», «Бадана корневища», «Зверобоя трава», «Брусники листья» и «Ольхи соплодия».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы оценивались основные метрологические характеристики используемых методов в сравнительном аспекте на образцах одного и того же вида ЛРС. Для этого определили содержание ДВ в 10 навесках коры дуба титриметрическим методом ГФ XI и спектрофотометрическим методом ЕФ. При использовании спектрофотометрической методики нами получены спектры испытуемых растворов и стандартного раствора пирогаллола, на которых четко обнаруживается характерный максимум поглощения при 760 нм (рисунок 1). Затем провели статистическую обработку полученных результатов (таблица 1).

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что относительная погрешность при использовании спектрофотометрической методики ЕФ определения содержания ДВ ниже; оба метода отвечают критерию сходимости.

Затем была проведена оценка содержания ДВ с использованием двух фармакопейных методик на остальных 8 образцах ЛРС. Полученные результаты представлены в таблице 2. Для метода спектрофотометрии при этом учитывалось не только содержание ДВ, осаждаемых кожным порошком, но и общее содержание фенольных соединений.

Показано, что получаемые с помощью перманганатометрического метода ГФ XI результаты значительно выше результатов, получаемых спектрофотометрическим методом ЕФ (рисунок 2).

Об этом свидетельствуют и нормы, установленные для одного и того же ЛРС разными методами. Так, по ГФ XI содержание ДВ в дуба коре должно быть не менее

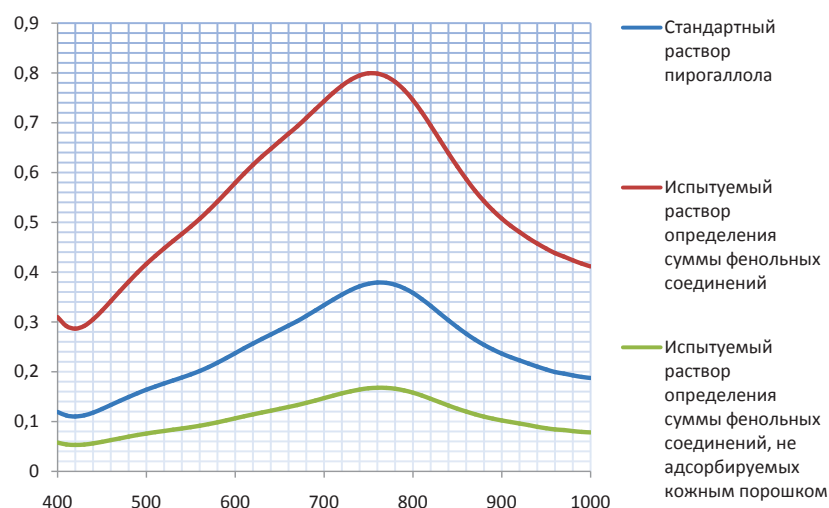


Рис. 1. Спектры стандартного раствора пи-рогаллола и испытуемых растворов, пригото-вленных из коры дуба (по оси абсцисс — дли-на волны; по оси ординат — оптическая плот-ность)

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДОВ АНАЛИЗА

Метод	f	$\bar{x}$, %	s ²	s	P, %	t(p,f)	Δx	$\Delta \bar{x}$	ϵ	$\bar{\epsilon}$	%RSD
ГФ XI	9	7,84	0,00530	0,073	95	2,26	0,165	0,052	2,11	0,67	0,93
ЕФ	9	2,93	0,00027	0,021	95	2,26	0,049	0,005	1,66	0,18	0,72

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ДВ В ИССЛЕДОВАННОМ ЛРС

№№	ЛРС	Содержание ДВ по методу ГФ XI, %	Общее содержа-ние фенольных со-единений по мето-ду ЕФ, %	Содержание фенольных со-единений, осаждаемых кож-ным порошком, по методу ЕФ, %
1	Дуба кора	7,84 (не менее 8,0)	4,10	2,93 (не менее 3,0)
2	Толокнянки листья	28,16 (—)	9,80	5,15 (—)
3	Черники плоды	3,75 (—)	2,49	1,31 (не менее 1,0)
4	Черники побеги	8,03 (—)	4,87	3,37 (—)
5	Лапчатки корневища	21,76 (—)	9,56	7,09 (не менее 7,0)
6	Бадана корневища	29,31 (не менее 20,0)	9,72	5,81 (—)
7	Зверобоя трава	5,42 (—)	2,94	1,80 (—)
8	Брусники листья	16,70 (—)	6,54	3,49 (—)
9	Ольхи соплодия	20,43 (не менее 10,0)	7,87	6,44 (—)

Примечание: в скобках приведены нормы содержания ДВ в соответствии с ГФ XI и ЕФ; (—) — нормы не установлены

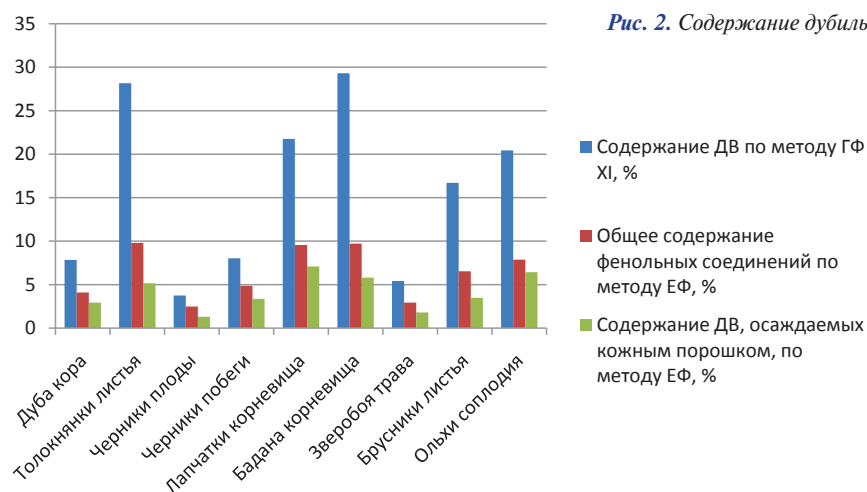


Рис. 2. Содержание дубильных веществ в исследованном ЛРС

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ОПЫТАХ С ДОБАВКАМИ ПИРОГАЛЛОЛА К ИСПЫТУЕМОМУ РАСТВОРУ (МЕТОД ГФ XI)

Количество добавленного пирогаллола, мг	Содержание ДВ по методу ГФ XI, %		Ошибка, %
	теоретическое	фактическое	
0	7,84	7,84	0
50	12,95	12,97	+0,15
100	18,41	18,32	-0,49
150	23,87	23,59	-1,17

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ОПЫТАХ С ДОБАВКАМИ ПИРОГАЛЛОЛА К ИСПЫТУЕМОМУ РАСТВОРУ (МЕТОД ЕФ)

Количество добавленного пирогаллола, мг	Общее содержание фенольных соединений по методу ЕФ, %		Ошибка, ±
	теоретическое	фактическое	
0	4,10	4,10	0
50	5,88	5,54	-5,8
100	7,75	7,25	-6,5
150	9,61	8,70	-9,5

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ ОБРАЗЦОВ ДУБА КОРЫ

	Содержание ДВ, измеренное по методике ГФ XI, %	Содержание ДВ, измеренное по методике производителя, %
образец препарата 1	6,6	8,6
образец препарата 2	7,4	8,8

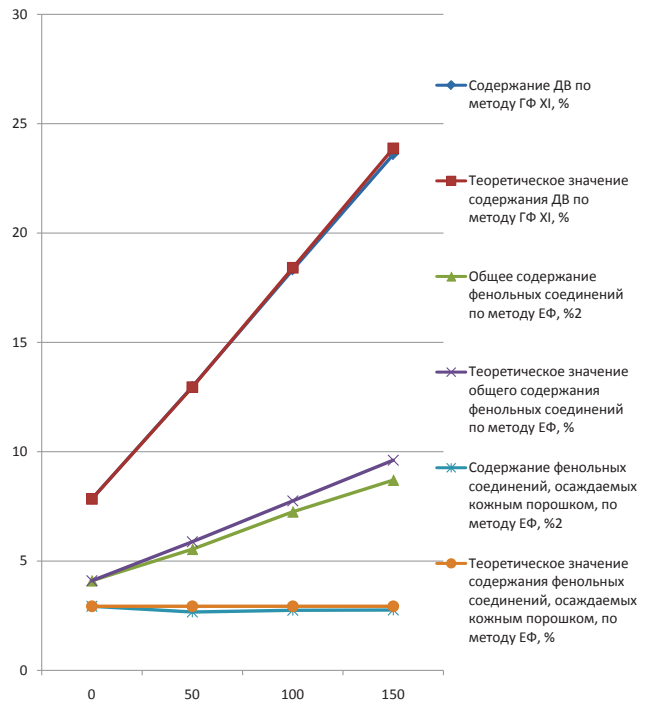


Рис. 3. Результаты количественного определения в опытах с добавками пирогаллола к испытываемому раствору (по оси абсцисс — количество добавленного пирогаллола, мг; по оси ординат — содержание определяемых веществ, %)

8%, по ЕФ содержание ДВ, осаждаемых кожным порошком, должно быть не менее 3%.

В испытанном образце дуба коры содержание ДВ было установлено в количестве 7,8% методом ГФ XI и 2,9% методом ЕФ. Согласно этим данным, несмотря на разные числовые результаты, оба этих метода показали, что испытанные образцы дуба коры не соответствуют нормам качества, соответствующим этим методам. Таким образом, показано, что если сырье является некачественным, то содержание определяемых веществ остается ниже нормы при использовании разных методов.

На третьем этапе работы были проведены опыты с добавками: к навеске ЛРС добавлялось определенное количество пирогаллола. Результаты (таблицы 3 и 4) показали, что при линейном изменении количества добавленного пирогаллола так же линейно изменялись и результаты количественного определения методом ГФ XI и общего содержания ДВ, определенного методом ЕФ.

По результатам опытов с добавками был построен график зависимости результатов количественного определения ДВ от массы навески добавленного пирогаллола (рис. 3). Были рассчитаны коэффициенты корреляции, которые составили 0,999 для тех случаев, когда изменялось аналитическое значение. Таким образом, показано, что оба метода количественного определения ДВ отвечают критерию линейности.

В рамках проведения экспертизы качества ЛРП отмечено, что некоторые производители ЛРП включают в проекты фармакопейных статей предприятия (ФСП) видоизмененные методики количественного определения ДВ. Нами проведено исследование одного из таких методов. Этот метод был предложен отечественным производителем ЛРП. На всех стадиях пробоподготовки экстрагент (вода) заменяется на тетраборатный буферный раствор с рН 9,18. Исследование этого метода проводилось на образцах ЛРП «Дуба кора» этого производителя. Результаты представлены в таблице 5.

По ГФ XI норма содержания ДВ в коре дуба должно быть не менее 8%, по методике производителя норма содержания ДВ оставалась без изменения — не менее 8%. Таким образом, сырье, не соответствующее по содержа-

нию ДВ норме ГФ XI, соответствовало ей при использовании модифицированного метода. Учитывая, что использование другого растворителя увеличивает получаемое значение ДВ, норма содержания должна быть увеличена примерно на 1,5% и составить «не менее 9,5%». В связи с этим использование видоизмененных методов возможно только с пересмотром норм качества по содержанию биологически активных веществ.

ВЫВОДЫ

Метод спектрофотометрии с осаждением ДВ кожным порошком является более специфичным с точки зрения понятия «дубильные вещества», так как он основан на способности ДВ взаимодействовать с белками кожи.

Сравнительная оценка двух фармакопейных методов показала, что результаты испытаний, полученные методом перманганатометрии по ГФ XI, в 2–5 раз выше, чем результаты, полученные методом ЕФ, так как в растворе окисляются и другие соединения помимо ДВ. Оба метода обладают сходимостью и линейностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блажей А, Шутый Л. Фенольные соединения растительного происхождения. М.: Мир; 1977.
2. Bate-Smith EC, Swain T. Flavonoid compounds. Comparative Biochemistry 1962; (3A): 755–809.
3. Laghi L, Parpinello GP, Del Rio D, Calani L, Mattioli AU, Versari A. Fingerprint of enological tannins by multiple techniques approach. Food Chem 2010; 121(3): 783–788.
4. Amarowicz R. Tannins: the new natural antioxidants? European J of Lipid Science and Technology 2007; 19(6): 549–551.
5. Koivikko R. Brown algal phlorotannins: Improving and applying chemical methods. Ph. D. [thesis]. Turku; 2008.
6. Иванова С.Д. Дубильные вещества, сапонины, антраценпроизводные и флавоноиды в лекарственных растениях : учеб.-метод. пособие. М.: [б. и.], 1967.
7. Чумбалов Т.К. Химическое исследование дубильных и сопутствующих им веществ некоторых растений Казахстана. автореф. ... д-ра хим. наук. Ташкент: [б. и.], 1966.
8. Hagerman AE. Tannin Handbook. Miami University, Oxford; 2002.
9. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.
10. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина; 1998.
11. European Pharmacopoeia. 8th edition. Strasbourg: EDQM; 2013.
12. Heron J. The tannins of hops. J of the Federated Institutes of Brewing 1996; 2(3): 161–183.

ОБ АВТОРАХ:

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

Антонова Наталья Петровна. Начальник лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств, канд. биол. наук.

Калинин Артем Михайлович. Эксперт 2-й категории лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств.

Прохватилова Светлана Степановна. Главный эксперт лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств, канд. фарм. наук.

Шефер Елена Павловна. Главный эксперт лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств, канд. фарм. наук.

Матвеевкова Татьяна Евгеньевна. Эксперт 1-й категории лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Антонова Наталья Петровна; Antonova@expmed.ru

Статья поступила 26.12.2014 г.

Включение титриметрического метода в проект ОФС «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье» для ГФ XIII является обоснованным, так как этот метод имеет ряд достоинств: он дешев, прост и, кроме того, нормы содержания ДВ, включенные в фармакопейные статьи на ЛРС и ЛРП в ГФ XI, были установлены с использованием этого метода.

При сравнительной оценке результатов испытаний, полученных перманганатометрическим по ГФ XI, спектрофотометрическим по ЕФ и модифицированным титриметрическими методами, установлено, что методы не эквивалентны по полученным результатам и позволяют оценивать качество ЛРС по содержанию ДВ только в рамках норм, установленных для каждого метода отдельно.

Модификация существующих методов, направленная на увеличение экстракции ДВ из сырья, должна сопровождаться эквивалентным увеличением нормы содержания дубильных веществ.

REFERENCES

1. Blazej A, Shutyi L. Phenolic compounds of plant origin. Moscow: Mir; 1977 (in Russian).
2. Bate-Smith EC, Swain T. Flavonoid compounds. Comparative Biochemistry 1962; (3A): 755–809.
3. Laghi L, Parpinello GP, Del Rio D, Calani L, Mattioli AU, Versari A. Fingerprint of enological tannins by multiple techniques approach. Food Chem 2010; 121(3): 783–788.
4. Amarowicz R. Tannins: the new natural antioxidants? European J of Lipid Science and Technology 2007; 19(6): 549–551.
5. Koivikko R. Brown algal phlorotannins: Improving and applying chemical methods. Ph. D. [thesis]. Turku; 2008.
6. Ivanova S.D. Tannins, saponins, hydroxyanthracene derivatives and flavonoids in medicinal plants: teaching aid. Moscow, 1967.
7. Chumbalov T.K. Chemical study of tannins and accompanying substances of some plants of Kazakhstan. Tashkent, 1966.
8. Hagerman AE. Tannin Handbook. Miami University, Oxford; 2002.
9. The State Pharmacopoeia of the USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina; 1968 (in Russian).
10. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. V. 1, 2. Moscow: Meditsina; 1998 (in Russian).
11. European Pharmacopoeia. 8th edition. Strasbourg: EDQM; 2013.
12. Heron J. The tannins of hops. J of the Federated Institutes of Brewing 1996; 2(3): 161–183.

AUTHORS:

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

Antonova NP. Head of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines. Candidate of Biological Sciences.

Kalinin AM. 2nd category expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines.

Shefer EP. Chief expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Prokhatilova SS. Chief expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Matveenkova TE. 1st category expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines.

Принята к печати 23.01.2015 г.

Новые подходы к рациональной фармакотерапии невралгии тройничного нерва на основе методологии персонализированной медицины

В.В. Архипов¹, А.В. Соколов¹, Т.А. Родина¹, Д.Л. Поздняков², Е.А. Сокова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд» Департамента здравоохранения, 109240, Москва, Россия

Резюме: Оптимизация фармакотерапии (подбор оптимальных дозировок лекарственных препаратов и интервалов дозирования) является одной из основных задач клинической фармакологии. Эта задача решается, в том числе, с помощью современных фармакокинетических подходов и реализуется путем использования терапевтического лекарственного мониторинга, заключающегося в подборе адекватной дозы лекарственных средств и интервала дозирования на основе знания точного значения концентраций препарата в определенные моменты времени. В первую очередь это актуально для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Авторами обосновывается целесообразность терапевтического лекарственного мониторинга при лечении обострения тригеминальной невралгии карбамазепином и оценивается практическая значимость разработки нового метода фенотипирования для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва; терапевтический лекарственный мониторинг; антиконвульсант; персонализированная медицина; рациональная фармакотерапия.

Библиографическое описание: Архипов ВВ, Соколов АВ, Родина ТА, Поздняков ДЛ, Сокова ЕА. Новые подходы к рациональной фармакотерапии невралгии тройничного нерва на основе методологии персонализированной медицины. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 16–20.

NEW APPROACHES TO RATIONALE PHARMACOTHERAPY OF TRIGEMINAL NEURALGIA BASED ON PERSONALIZED MEDICINE PRINCIPLES

V.V. Arkhipov¹, A.V. Sokolov¹, T.A. Rodina¹, D.L. Pozdnyakov², E.A. Sokova¹

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

² State Institution of Health «Medsantrud City Clinical Hospital № 23» of Department of Health, 109240, Moscow, Russia

Abstract: Optimization of pharmacotherapy (selection of optimal doses and dosing intervals) is a major objective of clinical pharmacology. This objective may be achieved, in part, by implementation of modern pharmacokinetic approaches and the use of therapeutic drug monitoring that consists in selection of an appropriate dose level and dosing interval based on information about drug concentrations at certain timepoints. This is particularly important for drugs with a narrow therapeutic range. The authors of the article advocate the usefulness of therapeutic drug monitoring in treating exacerbation of trigeminal neuralgia with carbamazepin and evaluate practical relevance of development of a new phenotyping method that could be used to increase pharmacotherapy efficiency and safety.

Keywords: trigeminal neuralgia; therapeutic drug monitoring; anticonvulsant; personalized medicine; rational pharmacotherapy.

Bibliographic description: Arkhipov VV, Sokolov AV, Rodina TA, Pozdnyakov DL, Sokova EA. New approaches to rationale pharmacotherapy of trigeminal neuralgia based on personalized medicine principles. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 16–20.

Оптимизация фармакотерапии (подбор оптимальных дозировок лекарственных препаратов и интервалов дозирования) является одной из основных задач клинической фармакологии. Эта задача решается, в том числе, с помощью современных фармакокинетических подходов и реализуется путем использования терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), заключающегося в подборе адекватной дозы лекарственных средств (ЛС) и интервала дозирования на основе знания точного значения концентраций препарата в определенные моменты времени. В первую очередь это актуально для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Так, например, применение ТЛМ при лечении различных форм эпилепсии антиконвульсантом карбамазепином [1].

Карбамазепин является препаратом первого выбора при лечении невралгии тройничного нерва (НТН). По данным исследовательской группы ВОЗ, проводившей эпидемиологическое изучение тригеминальной невралгии, частота заболеваемости составляет $4,2 \pm 0,4$ на 100 000 населения.

Известно, что в основе возникновения тригеминальной боли лежит компрессия тройничного нерва на интра- или экстракраниальном уровне, которая нарушает аксоток и приводит к накоплению патотрофогенов, активизации аутоиммунных процессов, обуславливая очаговую демиелинизацию [2, 4, 14]. Всё это способствует формированию аллогенной пароксизмальной системы — генератора патологически усиленного возбужде-

ния, активация которого происходит на фоне ослабления тормозных механизмов ЦНС и изменений в иммунной системе и гемостазе.

Если суммировать все имеющиеся данные, то очевидно, что первично НТН вызывается очаговой демиелинизацией его корешка вследствие компрессии в области мосто-мозжечкового угла или в суженных каналах лицевого скелета. Лишь в редких случаях это происходит при других процессах, например, при рассеянном склерозе, аллергии или патологии зубочелюстной системы [2, 6].

Основными клиническими особенностями НТН являются: нестерпимая боль по типу удара электрического тока, наличие на лице и слизистой оболочке полости рта триггерных зон в период обострения, а также анальгезирующий эффект при приеме противоэpileптических препаратов (ПЭП). Для НТН является также типичным наличие триггерных факторов — действий или условий, при которых возникают приступы «светлого» межприступного промежутка, типичное болевое поведение [4, 6].

В литературе описаны исследования эффективности применения карбамазепина при НТН. Так, например, карбамазепин в стандартной дозе был назначен 61 пациенту с лицевыми болями и наличием триггерных зон при первичном обращении на основании клинической картины [13]. В процессе лечения пациенты проходили специализированное клиническое обследование с применением магнитно-резонансной либо компьютерной томографии, осуществлялся мониторинг болевого синдрома. По результатам консилиума, на основании клинической картины и данных инструментальных исследований с участием невролога, нейрохирурга и челюстно-лицевого хирурга у 50-ти пациентов был подтвержден окончательный диагноз «невралгия тройничного нерва», а у 6-ти — атипичные лицевые боли. Карбамазепин в дозе 600 мг/сут оказался эффективным в качестве обезболивающего препарата у 45-ти из 50-ти пациентов (90%) с НТН, и у 5-ти из 11-ти пациентов с атипичными лицевыми болями [13].

Действие данного препарата является фармакоспецифическим, так как он избирательно влияет на нейронные сети, лежащие в основе длительной аномальной активности в ЦНС. Карбамазепин способствует также ГАМК-эргическому торможению в нейронных популяциях, склонных к пароксизмальным формам активности [3].

Карбамазепин метаболизируется в печени, преимущественно по эпоксидному пути с образованием главных метаболитов: активного — карбамазепин-10,11-эпоксида и неактивного конъюгата с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является CYP3A4 [7]. В результате этих метаболических реакций образуется также и малоактивный метаболит 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан. Важно отметить, что карбамазепин индуцирует собственный метаболизм (явление аутоиндукции), так как попадая в печень, запускает индукцию экспрессии печеночной микросомальной ферментной системы CYP3A4, которая, в свою очередь, метаболизирует карбамазепин [8]. После начала терапии карбамазепином его концентрации, с одной стороны, предсказуемы и, как правило, соответствуют периоду полувыведения; а с другой стороны индивидуальны для каждо-

го пациента. Далее механизм действия препарата в организме человека следующий: после того как достаточное количество карбамазепина появляется в тканях печени, активность CYP3A4 повышается, ускоряя клиренс препарата и укорачивая период полувыведения. Аутоиндукция продолжается с последующим увеличением дозы, как правило, плато-эффект достигается в течение 7–10 дней. В связи с этим для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо проводить увеличение дозы на 200 мг каждые 1–2 недели [9]. Количество основного метаболита при этом составляет порядка 30% от концентрации карбамазепина.

Как правило, купирование обострения НТН происходит путем титрования дозы, причем пациенты часто увеличивают дозы самостоятельно (нарушая compliance), что может привести к передозировке или к появлению нежелательных реакций (НР).

Кроме того, следует учитывать такой серьезный фактор как межлекарственное взаимодействие, возникающее при сочетанном приеме различных препаратов. Данный фактор может существенно влиять на фармакокинетику карбамазепина, так как изменяется процесс метаболизма. К индукторам метаболизма карбамазепина относятся: верапамил, дилтиазем, фелодипин, флуоксетин, циметидин, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах), макролиды, азолы, лоратадин, изониазид, пропоксифен, ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ-инфекции (например, ритонавир) и др. К ингибиторам можно отнести: фенобарбитал, фенитоин, примидон, метсуксимид, фенсуксимид, теофиллин, рифампицин, цисплатин, доксорубин и некоторые другие, а также растительные ЛС, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Имеются сообщения о возможности вытеснения карбамазепина вальпроевой кислотой и примидоном из связи с белками плазмы и повышении концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепина-10,11-эпоксида) [8].

Изотретиноин изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида.

Исходя из приведенной выше информации становится понятным, что назначение карбамазепина должно осуществляться с учетом возможности возникновения НР, лекарственных взаимодействий и контролироваться с применением ТЛМ [12, 13].

Дискутабельным является вопрос о применении данного препарата при НТН в межприступный период, а эмпирический подбор доз путем их увеличения до субтоксических при купировании обострения, на наш взгляд, весьма нецелесообразен.

Кроме того, известно, что у пациентов, постоянно принимающих данный препарат более 15 лет, происходит снижение его эффективности до 50–60%, а его длительное применение в высоких дозах ведет к токсическому поражению почек и печени, вызывает апластическую анемию и панцитопению. Препарат имеет при длительном применении ряд НПР. Часто встречается индивидуальная непереносимость препарата. Крайне осторожно необходимо подходить к назначению карбамазепина беременным, так как препарат оказывает тератогенное действие.

Приведенные выше данные затрудняют применение карбамазепина при НТН в целом ряде случаев, поэтому разработка персонализированных подходов к ра-

ональной фармакотерапии с применением данного препарата открывает новые пути повышения эффективности и безопасности терапии НТН.

Изучение фармакокинетических особенностей организма, и в частности, особенностей метаболизма ЛС, может проводиться методами фенотипирования и генотипирования. Известно значение генетических полиморфизмов ферментов метаболизма ЛС в формировании индивидуального фармакологического ответа. Наличие мутантных аллелей генов ферментов метаболизма ЛС может значительно изменять скорость биотрансформации препаратов, а значит, приводить к недостаточной эффективности, либо к развитию НР. Следует иметь в виду, что метод генотипирования является косвенным методом определения метаболической активности и определяет только генетические (врожденные) особенности организма, и не учитывает изменение активности под действием внешних факторов, в отличие от метода фенотипирования, который, на наш взгляд, является прямым методом оценки метаболической активности и позволяет определять влияние всех внешних факторов (таких как возраст, сопутствующая фармакотерапия, режим питания, вредные привычки и др.) на метаболическую активность. В основе фенотипирования лежит изучение фармакокинетики специфичного для данного фермента метаболизма субстрата, как правило, это ЛС и его метаболиты в плазме крови или моче [6].

Разработка методов генотипирования и фенотипирования активности различных изоферментов осуществляется с целью создания системы персонализированной медицины, а также может быть использована для оценки ингибирующего или индуцирующего влияния различных ксенобиотиков [5, 15].

В настоящее время в доступной нам литературе нет данных об исследованиях, которые опирались бы на данные фармакогенетического тестирования при подборе доз карбамазепина при НТН и/или его отмене с учетом индивидуального метаболизма и активности CYP3A4 (с учетом явления аутоиндукции). Также мы не нашли данных, которые основывались бы на методе фенотипирования при назначении карбамазепина.

При этом в литературе широко представлены различные подходы для оптимизации применения данного препарата с помощью ТЛМ при эпилепсии. Разработаны фармакокинетические подходы при подборе оптимальной дозы препарата и интервалов дозирования не только при монотерапии карбамазепином, но и при сочетанном приеме различных ПЭП [1, 8].

Однако в большинстве исследований не изучены вопросы явления аутоиндукции для карбамазепина, в результате чего концентрация препарата после приема стандартной дозы снижается [8].

Рядом авторов установлено, что по уровню концентрации основного метаболита (карбамазепин-10,11-эпоксид) можно сделать вывод об активности метаболизма у каждого конкретного пациента в соответствии с его генетическими особенностями [8, 10–12].

Поскольку лечение НТН проводится высокими дозами карбамазепина, нам представляется важным разработать методику проведения ТЛМ карбамазепина при лечении НТН с учетом особенностей метаболизма карбамазепина на основе фармакокинетических подходов и определении фенотипа пациента [8, 12]. Определение фенотипа пациента в каждом конкретном случае может

существенно ускорить процесс принятия решения. Для этого необходимо разработать метод одновременно определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида. По величине концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида можно определить фенотип пациента, страдающего НТН.

Несмотря на то, что терапевтический диапазон концентраций карбамазепина составляет 4–12 мкг/мл [1, 18, 19, 22–28], для некоторых пациентов (медленные или быстрые метаболизеры) требуется знать истинное значение концентраций препарата и его метаболитов. Определять количество препарата возможно в сыворотке (плазме) крови, слюне, моче и тканях.

Для классических ПЭП, таких как карбамазепин, осуществлять ТЛМ можно с помощью широкого спектра аналитических методов: иммуноферментный (ИФА), хроматографический метод газовой (ГХ) и жидкостной хроматографии с различными способами обнаружения и т.п. Определение концентрации как самого препарата, так и его основного метаболита (проведение ТЛМ) возможно с применением метода ВЭЖХ – MS/MS.

В течение последних 15 лет разработки в области определения ЛС в биопробах были сосредоточены на современных методах анализа, таких как капиллярный электрофорез (КЭ) и различные варианты масс-спектрометрического определения. Использование таких методов анализа как КЭ и tandemная хроматомасс-спектрометрия позволяют одновременно измерять несколько ЛС и их метаболитов, они могут быть автоматизированы, имеют относительно низкую себестоимость одного анализа, а также обладают высокой специфичностью [16, 17].

ГХ и ВЭЖХ методы с масс-спектрометрическим (МС) детектированием имеют преимущество при одновременном определении других ПЭП и активного метаболита карбамазепин-10,11-эпоксида, поскольку уменьшают влияние различных матричных помех [20–26]. В настоящее время наибольшее распространение приобрел метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, а именно ВЭЖХ-МС/МС. В данном методе контроль препарата либо его метаболита происходит по характеристическим фрагментным ионам, что позволяет улучшить селективность в процессе разделения и обнаружения [27–29].

ГХ и ВЭЖХ методы с масс-спектрометрическим (МС) детектированием имеют преимущество при одновременном определении других противосудорожных препаратов и активного метаболита карбамазепин-10,11-эпоксида, поскольку уменьшают влияние различных матричных помех [20–26]. В настоящее время наибольшее распространение приобрел метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, а именно ВЭЖХ-МС/МС. В данном методе контроль препарата либо его метаболита происходит по характеристическим фрагментным ионам, что позволяет улучшить селективность в процессе разделения и обнаружения [27–29].

Таким образом, для успешного применения метода фенотипирования при лечении НТН и других заболеваний, в фармакотерапии которых применяется препарат карбамазепин, необходимо разработать метод одновременного определения как карбамазепина, так и активного метаболита карбамазепин-10,11-

эпоксида. Данный метод должен быть основан на применении ВЭЖХ — MS/MS, открывающем возможность прогнозировать величину дозы и интервала дозирования по уровню концентрации активного метаболита

карбамазепин-10,11-эпоксида, что существенно повышает эффективность и безопасность проведения рациональной фармакотерапии с применением препарата карбамазепина, в частности при НТН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕН, Белоусов ЮБ, Гехт АБ, Бондарева ИБ, Соколов АВ, Тищенко ИФ. Лечение эпилепсии: Рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб: Речь; 2000.
2. Карлов ВА. Терапия нервных болезней. М.: Медицина; 2004.
3. Кукес ВГ, Берри Д, ред. Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины. Методические рекомендации. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013.
4. Мегдатов РС. Невралгия тройничного нерва. М.: Медицина; 1999.
5. Кукес ВГ, ред. Персонализированная медицина: Клинико-фармакологические аспекты. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2014.
6. Степанченко АВ, Гречко ВЕ, Нейматов ЭМ. Краниальные нервы в норме и при патологии. М.: МНПИ; 2001.
7. Кукес ВГ, ред. Справочник лекарственных средств, которые метаболизируются в организме человека. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013.
8. Холодов ЛЕ, Яковлев ВП. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина; 1985.
9. Pienimäki P, Hartikainen AL, Arvela P, Partanen T, Herva R, Pelkonen O, Vähäkangas K. Carbamazepine and its metabolites in human perfused placenta and in maternal and cord blood. *Epilepsia* 1995; 36(3): 241–8.
10. Larry A. Applied Clinical Pharmacokinetics. McGraw-Hill; 2008.
11. Hung CC, Chang WL, Ho JL, Tai JJ, Hsieh TJ, Huang HC, Hsieh YW, Liou HH. Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization. *Pharmacogenomics* 2012 Jan; 13(2): 159–69.
12. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Rocha M, Falcão A. First HPLC-UV method for rapid and simultaneous quantification of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, 10,11-trans-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine and licarbazepine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013; Apr 15: 925.
13. Sato J, Saitoh T, Notani K, Fukuda H, Kaneyama K, Segami N. Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones in trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; PMID 14716252.
14. Guo-qiang Chen, Xiao-song Wang, Lin Wang, Jia-ping Zheng. Arterial compression of nerve is the primary cause of trigeminal neuralgia. *Neurol Sci.* 2014; 35(1): 61–66.
15. Кукес ВГ, Грачев СВ, Сычев ДА и др. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
16. USP Drug Information. Volume I: Drug Information for the Health Care Professional. 24th ed. Bethesda: Greenwood Village Co; 2004.
17. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2008; (49): 1239–76.
18. Rambeck B, May TW, Jürgens MU, Blankenhorn V, Jürges U, Korn-Merker E, Sälke-Kellermann A. Comparison of phenytoin and carbamazepine serum concentrations measured by high-performance liquid chromatography, the standard TDx assay, the enzyme multiplied immunoassay technique, and a new patient-side immunoassay cartridge system. *Ther Drug Monit.* 1994; (16): 608–12.
19. Sánchez A, García R, Abadín JA, Durán JA. Determination of free serum carbamazepine by protein precipitation with sulphosalicylic acid. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; (5): 435–438.
20. Lanças FM, Sozza MA, Queiroz ME. Simultaneous plasma lamotrigine analysis with carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, primidone, phenytoin, phenobarbital, and PEMA by micellar electrokinetic capillary chromatography (MECC). *J Anal Toxicol* 2003; (27): 304–308.
21. Romanyshyn LA, Wichmann JK, Kucharczyk N, Shumaker RC, Ward D, Sofia RD. Simultaneous determination of felbamate, primidone, Phenobarbital, carbamazepine, two carbamazepine metabolites, phenytoin and one phenytoin metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit.* 1994; (16): 90–99.
22. Bhatti MM, Hanson GD, Schultz L. Simultaneous determination of phenytoin, carbamazepine, and 10,11-carbamazepine epoxide in human serum by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection. J

REFERENCES

1. Gusev EN, Belousov YuB, Geht AB, Bondareva IB, Sokolov AV, Tischenkova IF. Treatment of epilepsy: Rational dosing of anticonvulsants. St. Petersburg: Rech; 2000 (in Russian).
2. Karlov VA. Treatment of nervous diseases. Moscow: Meditsina; 2004 (in Russian).
3. Kukes VG, Berry D, eds. Therapeutic drug monitoring: a tool for personalized medicine. Methodical recommendations. Moscow: Mezhdunarodnaya assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov i farmatsevtov; 2013 (in Russian).
4. Megdyatov RS. Trigeminal neuralgia. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
5. Kukes VG, ed. Personalized Medicine: Clinical and pharmacological aspects. Moscow: Mezhdunarodnaya assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov i farmatsevtov; 2014 (in Russian).
6. Stepanchenko AV, Grechko VE, Neymatov EM. Cranial nerves in normal and pathological conditions. Moscow: MNPI; 2001 (in Russian).
7. Kukes VG, ed. Handbook of drugs that are metabolized in the human body. Moscow: Mezhdunarodnaya assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov i farmatsevtov; 2013 (in Russian).
8. Holodov LE, Yakovlev VP. Clinical pharmacokinetics. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
9. Pienimäki P, Hartikainen AL, Arvela P, Partanen T, Herva R, Pelkonen O, Vähäkangas K. Carbamazepine and its metabolites in human perfused placenta and in maternal and cord blood. *Epilepsia* 1995; 36(3): 241–8.
10. Larry A. Applied Clinical Pharmacokinetics. McGraw-Hill; 2008.
11. Hung CC, Chang WL, Ho JL, Tai JJ, Hsieh TJ, Huang HC, Hsieh YW, Liou HH. Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization. *Pharmacogenomics* 2012 Jan; 13(2): 159–69.
12. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Rocha M, Falcão A. First HPLC-UV method for rapid and simultaneous quantification of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, 10,11-trans-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine and licarbazepine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013; Apr 15: 925.
13. Sato J, Saitoh T, Notani K, Fukuda H, Kaneyama K, Segami N. Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones in trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; PMID 14716252.
14. Guo-qiang Chen, Xiao-song Wang, Lin Wang, Jia-ping Zheng. Arterial compression of nerve is the primary cause of trigeminal neuralgia. *Neurol Sci.* 2014; 35(1): 61–66.
15. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, et al. Metabolism of drugs. Scientific basis of personalized medicine. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
16. USP Drug Information. Volume I: Drug Information for the Health Care Professional. 24th ed. Bethesda: Greenwood Village Co; 2004.
17. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2008; (49): 1239–76.
18. Rambeck B, May TW, Jürgens MU, Blankenhorn V, Jürges U, Korn-Merker E, Sälke-Kellermann A. Comparison of phenytoin and carbamazepine serum concentrations measured by high-performance liquid chromatography, the standard TDx assay, the enzyme multiplied immunoassay technique, and a new patient-side immunoassay cartridge system. *Ther Drug Monit.* 1994; (16): 608–12.
19. Sánchez A, García R, Abadín JA, Durán JA. Determination of free serum carbamazepine by protein precipitation with sulphosalicylic acid. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; (5): 435–438.
20. Lanças FM, Sozza MA, Queiroz ME. Simultaneous plasma lamotrigine analysis with carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, primidone, phenytoin, phenobarbital, and PEMA by micellar electrokinetic capillary chromatography (MECC). *J Anal Toxicol* 2003; (27): 304–308.
21. Romanyshyn LA, Wichmann JK, Kucharczyk N, Shumaker RC, Ward D, Sofia RD. Simultaneous determination of felbamate, primidone, Phenobarbital, carbamazepine, two carbamazepine metabolites, phenytoin and one phenytoin metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit.* 1994; (16): 90–99.
22. Bhatti MM, Hanson GD, Schultz L. Simultaneous determination of phenytoin, carbamazepine, and 10,11-carbamazepine epoxide in human serum by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection. J

- Pharm Biomed Anal. 1998; (16): 1233–1240.
23. Queiroz ME, Silva SM, Carvalho D, Lencas FM. Determination of lamotrigine simultaneously with carbamazepine, carbamazepine epoxide, phenytoin, Phenobarbital, and primidone in human plasma by SPME-GC-TSD. *J Chromatogr Sci.* 2002; 40: 219–23.
 24. Yoshida T, Imai K, Motohashi S, Hamano S, Sato M. Simultaneous determination of zonisamide, carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in infant serum by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 2006; (41): 1386–90.
 25. Oh E, Ban E, Woo JS, Kim CK. Analysis of carbamazepine and its active metabolite, carbamazepine-10,11-epoxide, in human plasma using high-performance liquid chromatography. *Anal Bioanal Chem.* 2006; (386): 1931–36.
 26. Leite CE, Petersen GO, Lunardelli A, Thiesen FV. A high-performance liquid chromatography method for the determination of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide and its comparison with chemiluminescent immunoassay. *Clin Chem Lab Med.* 2009; (47): 458–63.
 27. Breton H, Cociglio M, Bressolle F, Peyriere H, Blayac JP, Hillaire-Buys D. Liquid chromatography-electrospray mass spectrometry determination of carbamazepine, oxcarbazepine and eight of their metabolites in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005; (828): 80–90.
 28. Subramanian M, Birnbaum AK, Remmel RP. High-speed simultaneous determination of nine antiepileptic drugs using liquid chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2008; (30): 347–56.
 29. Vuckovic D, de Lannoy I, Gien B, et al Yang Y, Musteata FM, Shirey R, Sidisky L, Pawliszyn J. In vivo solid-phase microextraction for single rodent pharmacokinetics studies of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in mice. *J Chromatogr A* 2010; (1218): 3367–75.

ОБ АВТОРАХ:

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

Архипов Владимир Владимирович. Начальник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Соколов Андрей Владимирович. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Родина Татьяна Александровна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

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

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд» Департамента здравоохранения. Российская Федерация, 109240, Москва, ул. Яузская, 11.

Поздняков Дмитрий Леонидович. Врач отделения неврологии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Архипов Владимир Владимирович; archipov2005@rambler.ru

Статья поступила 30.01.2015 г.

AUTHORS:

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

Arkhipov VV. Head of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Sokolov AV. Senior researcher of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Rodina TA. Senior researcher of Clinical Pharmacology Center.

Sokova EA. Leading researcher of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Medical Sciences.

State Institution of Health «Medsantrud City Clinical Hospital № 23» of Department of Health, 11 Yauzskaya Street, Moscow, 109240, Russian Federation.

Pozdnyakov DL. Doctor of the neurology department.

Принята к печати 20.02. 2015 г.

Сравнительное изучение фармакокинетики периндоприла и его метаболита с помощью разработанного метода ВЭЖХ/МС

Л.М. Красных¹, В.В. Смирнов^{1,2}, Е.А. Егоренков²,
Г.Ф. Василенко¹, С.П. Дементьев², Г.В. Раменская^{1,2}

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

Резюме: Периндоприл является пролекарством, из которого в организме образуется более активный метаболит периндоприлат. В результате проведенного исследования разработана быстрая и легко воспроизводимая методика совместного определения периндоприлата и его метаболита в плазме крови с применением ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором (LC-MS). Детектирование целевого соединения проводили в режиме ионизации при атмосферном давлении в электро-спрее (API-ES) в негативной полярности в двух режимах: SIM1 по иону $m/z=368,10$ для периндоприла и SIM2 по иону $m/z=339,30$ для периндоприлата. Время удерживания периндоприла составило около 2,4 мин, для периндоприлата – около 1,4 мин. В качестве пробоподготовки использовался метод твердофазной экстракции. Предел количественного определения методики составил 1 нг/мл для периндоприла и 1 нг/мл для периндоприлата. Разработанный метод был применен для изучения фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов, содержащих периндоприл в дозе 8 мг. Значения всех рассчитанных параметров фармакокинетики статистически достоверно не отличались. Полученные доверительные интервалы попадают в интервал критерия биоэквивалентности (80–125% для AUC и 75–133% для C_{max} и C_{max}/AUC). Изучаемые препараты биоэквивалентны.

Ключевые слова: периндоприл; периндоприлат; ВЭЖХ-МС; фармакокинетика; биоэквивалентность.

Библиографическое описание: Красных ЛМ, Смирнов ВВ, Егоренков ЕА, Василенко ГФ, Дементьев СП, Раменская ГВ. Сравнительное изучение фармакокинетики периндоприла и его метаболита с помощью разработанного метода ВЭЖХ/МС. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 21–25.

COMPARATIVE STUDY OF PERINDOPRIL AND PERINDOPRIL METABOLITE PHARMACOKINETICS USING THE HPLC/MS METHOD

L.M. Krasnykh¹, V.V. Smirnov^{1,2}, E.A. Egorenkov²,
G.F. Vasilenko¹, S.P. Dementyev², G.V. Ramenskaya^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia
² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: Perindopril is a prodrug which is converted to an active metabolite perindoprilat in the human organism. The present study led to the development of a fast and easily reproducible procedure for simultaneous detection of perindopril and its metabolite in plasma using HPLC with mass-spectrometric detector (LC-MS). Detection of the target substance was performed using atmospheric pressure electrospray ionization (API-ES) techniques in negative polarity in two modes: SIM1, ion, $m/z=368,10$ for perindopril and SIM2, ion, $m/z=339,30$ for perindoprilat. Retention time of perindopril was about 2,4 min, for perindoprilat – about 1,4 min. Sample processing was performed using solid-phase extraction. The method's limit of quantification was equal to 1 ng/ml for perindopril and 1 ng/ml for perindoprilat. The developed procedure was used to analyse pharmacokinetics and bioequivalence of medicines containing 8 mg of perindopril. Values of all calculated pharmacokinetic parameters had no statistically meaningful differences. Confidence intervals obtained fall within bioequivalence criterion (80–125% for AUC and 75–133% for C_{max} and C_{max}/AUC). The medicines under analysis were found to be bioequivalent.

Key words: perindopril; perindoprilat; HPLC-MS; pharmacokinetics; bioequivalence.

Bibliographic description: Krasnykh LM, Smirnov VV, Egorenkov EA, Vasilenko GF, Dementyev SP, Ramenskaya GV. Comparative study of perindopril and perindopril metabolite pharmacokinetics using the HPLC/MS method. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 21–25.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) применяются в кардиологии в течение почти 30 лет. За это время благодаря большому количеству крупных исследований была доказана эффективность этой группы препаратов при лечении артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), дисфункции левого желудочка (ЛЖ), гипертонической и диабетической нефропатии [1].

В настоящее время к ингибиторам АПФ относятся большое количество лекарственных средств, различающихся по физико-химическим и фармакокинетическим свойствам. Большинство ингибиторов АПФ являются пролекарствами и превращаются в активные метаболиты в печени или желудочно-кишечном тракте. Проллекарства более липофильны и после превращения в активные метаболиты лучше проникают в органы-

мишени, однако у пациентов с заболеваниями и нарушениями функции печени наблюдается торможение активации ингибиторов АПФ при первом прохождении через нее, что необходимо учитывать при выборе препарата [2].

В связи с широким использованием ингибиторов АПФ в клинической практике на рынке постоянно появляются новые воспроизведенные препараты из данной фармакологической группы, которые нуждаются в клинических исследованиях или исследованиях биоэквивалентности, поэтому проблема разработки чувствительной, селективной, точной и быстрой методики определения лекарственных веществ и их метаболитов в организме является на сегодняшний день актуальной.

Периндоприл ($[2S-[1[R^*(R^*)]$, 2альфа, 3а бета, 7а бета]]-1-[2-[[1-(Этоксикарбонил)бутил]амино]-1-оксопропил]-октагидро-1Н-индол-2-карбоновая кислота (в виде трет-бутиламиновой и аргининовой соли) — гипотензивное, сосудорасширяющее, кардиопротективное, натрийуретическое средство, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. В настоящем исследовании изучали периндоприл в виде третбутиламиновой соли.

Эмпирическая формула $C_{19}H_{32}N_2O_5$. Молекулярная масса 368.

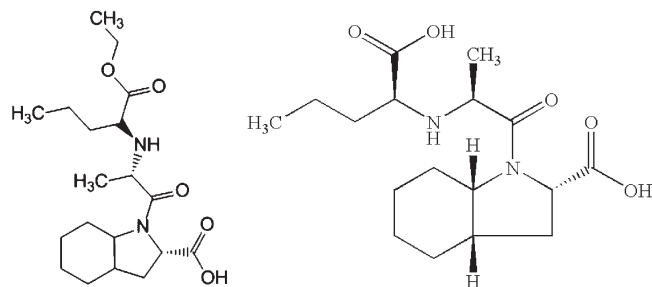


Рис. 1. Химические формулы периндоприла и периндоприлата

Периндоприл является пролекарством, из которого в организме образуется более активный метаболит периндоприлат. Средняя терапевтическая доза периндоприла 2–4 мг/сут, биодоступность составляет 65–95%, уменьшается на 35% при одновременном приеме пищи. Максимальная концентрация периндоприла в крови достигается через 1 ч, периндоприлата — через 3–4 ч [3].

В результате обзора литературы было найдено малое количество методик, посвященных обнаружению в биожидкости данных веществ. Большинство из методик основаны на методах радиоиммунного или газохроматографического анализа с масс-спектрометрическим детектированием ГХ/МС [6, 7, 8]. Для количественного определения периндоприла и периндоприлата в основном используется метод ВЭЖХ/МС/МС [4, 5]; методик же с использованием ВЭЖХ/МС в литературе не найдено.

В изученных методиках ВЭЖХ/МС/МС в качестве количественного определения использовался метод внутреннего стандарта (рамиприл) [4, 5]. В пробоподготовке использовался метод жидкостной [4] и твердофазной [5] экстракции.

Нами был выбран метод ВЭЖХ/МС, в связи с тем, что он более распространен, чем ВЭЖХ/МС/МС, и из-за относительной дешевизны анализа. Но при этом, с помощью него можно добиться необходимой чувствительности методики путем использования твердофазной

экстракции и последующего концентрирования в процессе пробоподготовки.

Целью настоящей работы было изучение сравнительной фармакокинетики препаратов, содержащих периндоприл. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- разработка воспроизводимого и чувствительного метода количественного определения периндоприла и его метаболита в плазме крови методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием;
- расчет фармакокинетических параметров периндоприла и его метаболита после перорального приема испытуемых препаратов;
- статистическая обработка полученных результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1200» (США), оснащенном вакуумным дегазатором, градиентным насосом, автосамплером и термостатом колонок, а также масс-спектрометрическим детектором «Agilent MS 6120» (США) с ионизацией при атмосферном давлении в электроспрее (API-ES).

Обработку данных проводили при помощи программного обеспечения ChemStation (ver. B.04.03), Agilent Technologies, США.

В качестве пробоподготовки использовался метод твердофазной экстракции. С помощью микропипетки переносили 750 мкл плазмы в микропробирки. К плазме прибавляли 20 мкл концентрированной ортофосфорной кислоты, 500 мкл воды и перемешивали на мешалке типа вортекс. Данные образцы переносили в картриджи для твердофазной экстракции, в которые предварительно добавляли 1 мл метанола с последующим добавлением 1 мл 2% водного раствора уксусной кислоты. Картридж с загруженным образцом промывали последовательно 2 мл воды, 5% водным раствором метанола и 1 мл воды. Для удаления водной части использовался вакуум в течение 5 мин. Периндоприл и периндоприлат элюировались метанолом объемом 0,5 мл. 50 мкл элюата помещали в автосемплер хроматографа.

Параметры хроматографической системы подбирали таким образом, чтобы получить необходимое разрешение пиков периндоприла и периндоприлата. Разделение происходило в изократическом режиме на колонке Zorbax Eclipse XDB-C18 150×4,6 мм 5 мкм при температуре термостата 30°C. Подвижная фаза представляла собой смесь 0,1% раствора аммиака в воде деионизированной и метанола (20:80, об/об). Скорость подвижной фазы составила 0,6 мл/мин. Объем вводимой пробы 10 мкл. Параметры работы масс-спектрометрического детектора подбирали исходя из необходимости получения молекулярных ионов определяемых веществ. Детектирование осуществляли в негативной полярности в двух режимах: SIM1 по иону $m/z=368,10$ для периндоприла и SIM2 по иону $m/z=339,30$ для периндоприлата. Время удерживания периндоприла составило около 2,4 мин, для периндоприлата — около 1,4 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Валидация разработанной методики. В результате исследования была разработана методика совместного количественного определения периндоприла и его метаболита (периндоприлата) методом ВЭЖХ/МС. Данная методика прошла валидацию по основным параметрам согласно ре-

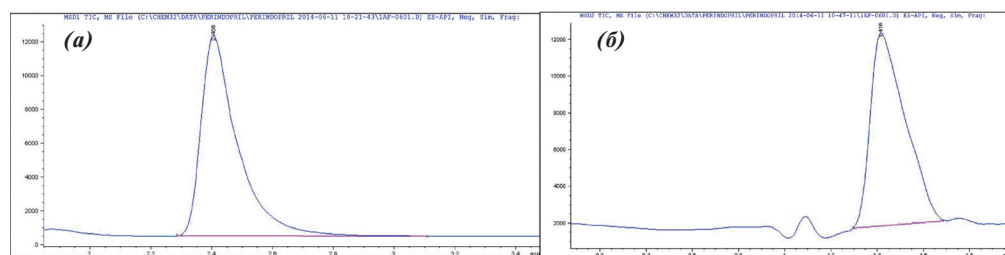


Рис.2. Типичные хроматограммы образцов плазмы крови, содержащих периндоприл (а) и периндоприлат (б)

комендациям по валидации аналитических методик. Была доказана селективность метода путем введения образца плазмы крови без исследуемых веществ со стандартным раствором периндоприла и со стандартным раствором периндоприлата. На хроматограммах образцов чистой плазмы отсутствовали пики, перекрывающиеся со временем удерживания периндоприла и периндоприлата. На хроматограммах образцов плазмы с прибавлением стандартного раствора периндоприла и периндоприлата масс-спектр и время удерживания пиков соответствовали и не изменялись (рис.2 а,б); прочие пики отсутствовали.

В качестве метода количественного определения использовали метод абсолютной калибровки. Методика показала линейную зависимость площади хроматографического пика веществ от концентрации в аналитическом диапазоне концентраций 1–500 нг/мл для периндоприла и 1–250 нг/мл для периндоприлата. На рисунке 3 приведены полученные калибровочные прямые и линейные уравнения с коэффициентами корреляции, значения которых составили более 0,99.

Отклонения калибровочных растворов от фактических значений составили не более 20% для первых точек и 15% для последующих.

Была доказана точность и прецизионность методики путем анализа 3 образцов плазмы крови с прибавлением стандартного раствора периндоприла до получения концентраций 1 нг/мл, 100 нг/мл и 500 нг/мл и стандартного раствора периндоприлата до получения концентраций 1 нг/мл, 100 нг/мл и 500 нг/мл. Каждый раствор хроматографировали 5 раз. Исследование проводи-

ли в течение 1-го дня (intra -day) и 2-го дня (inter-day). Для полученных значений концентраций были рассчитаны величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (ϵ , %), приведенные в таблице 1.

Предел количественного определения (ПКО) методики определяли согласно данным линейности, правильности и прецизионности. За ПКО методики принималась минимальная концентрация периндоприлата в плазме, для которой возможно определение периндоприлата со значениями RSD и ϵ не более 20% в диапазоне линейной зависимости. Предел количественного определения методики составил 1 нг/мл для периндоприла и 1 нг/мл для периндоприлата.

Использование разработанной методики в исследовании сравнительной фармакокинетики препаратов периндоприла. Разработанный метод был применен для изучения фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов с действующим веществом периндоприл в дозе 8 мг производства Россия (1-T) и Германия (2-R) в соответствии с Методическими Указаниями «Проведение исследований биоэквивалентности лекарственных средств» [9]. В исследование были включены 24 добровольца. Фармакокинетическое исследование проводили открытым перекрестным рандомизированным методом в 2 этапа с интервалом между приемами препаратов 14 дней. Образцы крови в количестве 5 мл отбирали катетером из кубитальной вены за 15 мин до приема препарата и через 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24 и 48 ч после приема препарата. Анализ фармакокинетических данных и оценка

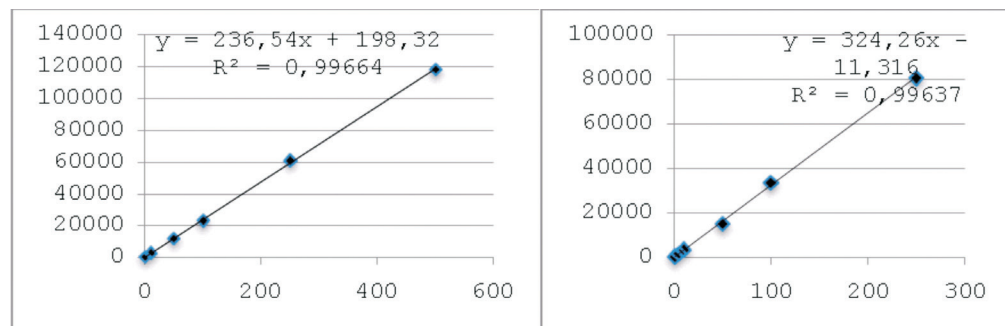


Рис.3. Калибровочные прямые для периндоприла (а) и периндоприлата (б)

Таблица 1

ТОЧНОСТЬ И ПРЕЦИЗИОННОСТЬ МЕТОДИКИ

Номер образца	Периндоприл				Периндоприлат			
	Intra-day		Inter-day		Intra-day		Inter-day	
	RSD, %	ϵ , %	RSD, %	ϵ , %	RSD, %	ϵ , %	RSD, %	ϵ , %
Образец 1	5,35	10,20	2,94	6,40	2,61	13,60	1,78	8,20
Образец 2	1,73	6,48	3,47	7,83	1,56	7,72	3,00	9,46
Образец 3	1,07	3,77	1,32	3,47	2,67	4,26	1,49	4,57

УСРЕДНЕННЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЕРИНДОПРИЛА И ПЕРИНДОПРИЛАТА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ В ДОЗЕ 8 МГ

Лекарственный препарат	$C_{\max}$, нг/мл	$T_{\max}$, ч	AUC^* , нг ч/мл	$T_{1/2}$, ч	$C_{\max}/AUC^*$, ч ⁻¹
Препарат 1-Т					
Периндоприл	225,32±33,45	0,76±0,21	434,63±48,75	6,13±3,39	0,522±0,080
Периндоприлат	24,56±3,05	5,29±0,55	444,42±130,23	22,27±11,71	0,076±0,015
Препарат 2-R					
Периндоприл	227,69±39,65	0,73±0,21	430,54±39,66	6,08±2,02	0,530±0,092
Периндоприлат	25,59±3,46	5,58±0,83	391,95±89,96	17,34±7,44	0,081±0,014

* для периндоприла использовалось значение AUC_{0-t} , для периндоприлата - $AUC_{0-\infty}$ (в соответствии с [9] при достаточной длительности наблюдения, когда $AUC_{0-t} > 80\% AUC_{0-\infty}$, для оценки полноты всасывания исследуемого препарата следует использовать значение AUC_{0-p} , а при условии, что $AUC_{0-t} < 80\% AUC_{0-\infty}$ - значение $AUC_{0-\infty}$).

биоэквивалентности исследуемых препаратов проведены в соответствии с действующими рекомендациями.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программы «R-statistics», пакет bear, модельно-независимым методом. Были рассчитаны следующие параметры: максимальная концентрация $C_{\max}$ препаратов в крови (максимальное измеренное значение); время достижения максимальной концентрации $T_{\max}$; площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-t} ; площадь под фармакокинетической кривой $AUC_{0-\infty}$; период полувыведения $T_{1/2}$; среднее время удержания препаратов в системном кровотоке MRT; относительная скорость всасывания $C_{\max}/AUC$. Для оценки исследуемого препарата рассчитывали f — относительную биодоступность исследуемой лекарственной формы периндоприла по отношению к сравниваемой, определяемую отношением $AUC, T/AUC, R$; f' — относительную степень всасывания периндоприла, определяемую отношением $C_{\max}, T/C_{\max}, R$; и f'' — относительную скорость всасывания периндоприла, определяемую отношением $(C_{\max}/AUC, T)/(C_{\max}/AUC, R)$.

Полученные экспериментальные данные подвергались статистической обработке тем же программным обеспечением. Рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение, среднее геометрическое значение, стандартное отклонение среднего результата, границы доверительного интервала, проведено парное сравнение фармакокине-

тических параметров. Оценка биоэквивалентности проводилась применительно к параметрам AUC_{0-t} , $C_{\max}$ и $C_{\max}/AUC_{0-t}$ (натуральные и ln-преобразованные данные). Результаты расчетов фармакокинетических параметров изученных препаратов представлены в табл. 2.

Из таблицы видно, что значения всех рассчитанных параметров фармакокинетики статистически достоверно не отличаются.

90% доверительные интервалы для отношений средних параметров AUC , $C_{\max}$ и $C_{\max}/AUC$ составили 94,2–104,6%, 90,677–111,018% и 92,7–105,6% соответственно для периндоприла, и 90,8–104,5%, 97,1–111,4% и 78,8–101,5% для периндоприлата. Полученные доверительные интервалы попадают в интервал критерия биоэквивалентности (80–125% для AUC и 75–133% для $C_{\max}$ и $C_{\max}/AUC$). Следовательно, изучаемые препараты эквивалентны.

Таким образом, в результате проведенного исследования разработана чувствительная, воспроизводимая методика совместного количественного определения периндоприла и периндоприлата в плазме крови методом ВЭЖХ-МС, отвечающая основным требованиям, предъявляемым к аналитическим методикам. Исходя из результатов, полученных при изучении сравнительной фармакокинетики препаратов, содержащих периндоприл, можно заключить, что препараты с данным действующим веществом отечественного и зарубежного производства являются биоэквивалентными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; (6).
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; (289): 2560–72.
3. Жучкова ТВ, Лицарева ЕА, Самойлова ЕЛ, Спивак НЛ, ред. Справочник Видаль. М.: АстраФармСервис; 2003.
4. Nirogi RV et al. High-throughput quantification of perindopril in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to a bioequivalence study. Rapid Commun Mass Spectrom. 2006; 20(12): 1864–70.
5. Jain DS et al. First LC-MS/MS electrospray ionization validated method for the quantification of perindopril and its metabolite perindoprilat in human plasma and its application to bioequivalence study. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006; 837(1–2): 92–100.
6. Louis WJ, Workman BS, Conway EL et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril in hypertensive subjects. J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 20(3): 505–11.

REFERENCES

1. Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension. Second revision. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2004; (6) (in Russian).
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; (289): 2560–72.
3. Zhuchkova, Litsareva EA, Samoylova EL, Spivak NL, eds. Vidal handbook. Moscow: AstraFarmServis; 2003 (in Russian).
4. Nirogi RV et al. High-throughput quantification of perindopril in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to a bioequivalence study. Rapid Commun Mass Spectrom. 2006; 20(12): 1864–70.
5. Jain DS et al. First LC-MS/MS electrospray ionization validated method for the quantification of perindopril and its metabolite perindoprilat in human plasma and its application to bioequivalence study. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006; 837(1–2): 92–100.
6. Louis WJ, Workman BS, Conway EL et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril in hypertensive subjects. J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 20(3): 505–11.

7. Van den Berg H, Resplandy G, de Bie AT et al. A new radioimmunoassay for the determination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril and its active metabolite in plasma and urine: advantages of a lysine derivative as immunogen to improve the assay specificity. *J Pharm Biomed Anal.* 1991; 9(7): 517–24.
8. Maurer HH, Kraemer T, Arlt JW. Screening for the detection of angiotensin-converting enzyme inhibitors, their metabolites, and AT II receptor antagonists. *Ther Drug Monit.* 1998; 20(6): 706–13.
9. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. Минздравсоцразвития РФ; 2008.
7. Van den Berg H, Resplandy G, de Bie AT et al. A new radioimmunoassay for the determination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril and its active metabolite in plasma and urine: advantages of a lysine derivative as immunogen to improve the assay specificity. *J Pharm Biomed Anal.* 1991; 9(7): 517–24.
8. Maurer HH, Kraemer T, Arlt JW. Screening for the detection of angiotensin-converting enzyme inhibitors, their metabolites, and AT II receptor antagonists. *Ther Drug Monit.* 1998; 20(6): 706–13.
9. Conducting qualitative research of bioequivalence of drugs. Methodical instructions. The Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; 2008 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

Василенко Галина Федоровна. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии.

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

Егоренков Евгений Андреевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

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

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

AUTHORS:

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

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

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

Vasilenko GF. Leading researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center.

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

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

Dementiev SP. Associate Professor of Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Красных Людмила Михайловна; lkrasnykhLM59@mail.ru

Статья поступила 15.01.2015 г.

Принята к печати 10.02.2015 г.

Аргиназа II – новая мишень для создания эндотелиопротекторов

В.И. Якушев, М.В. Покровский, Е.А. Бесхмельницына, О.В. Мясичева,
А.С. Литвинова, И.И. Кривошапова, С.А. Демченко

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
профессионального образования Национальный исследовательский университет
«Белгородский государственный университет», 308015, Белгород, Россия

Резюме: В обзоре рассмотрена роль аргиназы в патогенезе эндотелиальной дисфункции и ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Аргиназа катализирует гидролиз L-аргинина, субстрата для синтеза оксида азота, до L-орнитина и мочевины. В организме человека обнаружены две изоформы аргиназы. Аргиназа I локализуется в цитоплазме клеток и экспрессируется преимущественно в печени. Аргиназа II – это митохондриальный белок, который экспрессируется в почках, простате, сосудистой стенке. Аргиназа II гидролизует L-аргинин, снижая тем самым синтез оксида азота, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и возникновению целого ряда патологий сердечно-сосудистой системы. Аргиназа является перспективной фармакологической мишенью в коррекции эндотелиальной дисфункции и целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, однако создание высокоселективных ингибиторов аргиназы II по-прежнему остается трудноразрешимой задачей.

Ключевые слова: L-аргинин; аргиназа I; аргиназа II; эндотелиальная дисфункция; диабет; гипертензия; эндотелиальная синтаза оксида азота.

Библиографическое описание: Якушев В.И., Покровский М.В., Бесхмельницына Е.А., Мясичева О.В., Литвинова А.С., Кривошапова И.И., Демченко С.А. Аргиназа II – новая мишень для создания эндотелиопротекторов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 26–30.

ARGINASE II – A NEW TARGET IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIUM PROTECTORS

V.I. Yakushev, M.V. Pokrovsky, E.A. Beskhmel'nitsyna, O.V. Myasishcheva,
A.S. Litvinova, I.I. Krivoshepova, S.A. Demchenko

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Belgorod National Research
University «Belgorod State University», 308015, Belgorod, Russia

Abstract: The article describes arginase's role in pathogenesis of endothelial dysfunction and a number of cardio-vascular diseases. Arginase catalyzes the hydrolysis of L-arginine, the substrate for nitric oxide synthesis, to L-ornithine and urea. Two isoforms of arginase were found in the human organism. Arginase I is located in the cells cytoplasm and is predominantly expressed in the liver. Arginase II is a mitochondrial protein that is expressed in the kidney, prostatic gland and vascular wall. Arginase II hydrolyzes L-arginine, thereby reducing the synthesis of nitric oxide and leading to the development of endothelial dysfunction and a number of cardio-vascular disorders. Arginase is a promising pharmacological target in the treatment of endothelial dysfunction and a number of cardio-vascular diseases, though the development of highly-selective arginase II inhibitors is still a difficult task.

Key words: L-arginine; arginase I; arginase II; endothelial dysfunction; diabetes; hypertension; endothelial nitric oxide synthase.

Bibliographic description: Yakushev VI, Pokrovsky MV, Beskhmel'nitsyna EA, Myasishcheva OV, Litvinova AS, Krivoshepova II, Demchenko SA. Arginase II – a new target in the development of endothelium protectors. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 26–30.

Современные исследования доказали, что дисфункция эндотелия является обязательным компонентом патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность. ИБС и артериальная гипертензия (АГ) являются одними из основных факторов, повышающих инвалидизацию и смертность за счет таких осложнений, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и инсульт [2].

Эндотелиальная дисфункция – это дисбаланс между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами, который, как правило, характеризуется уменьшением выработки вазодилататоров [3, 5, 7].

Целью данного литературного обзора явилась оценка роли аргиназы в патогенезе эндотелиальной дисфункции и целого ряда кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевым звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции (ЭД) является дефицит эндогенного оксида азота (NO) [4, 5]. В физиологических условиях синтез NO осуществляется из L-аргинина под действием фер-

мента эндотелиальной NO-синтазы. L-аргинин – это катионная полузаменимая аминокислота, вовлеченная в многочисленные физиологические процессы [3, 4, 5]. Аргинин служит необходимым предшественником для синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин. Однако главная роль аргинина в организме человека – быть субстратом для синтеза NO [3, 4, 6]. Действие NO разнонаправлено и включает в себя: вазодилатирующее действие; антиатеросклеротическое действие (тормозит клеточную пролиферацию); антитромботическое действие; антиаггезивное действие (препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию); регулирует расслабление стенки кишечника, желудка, эрекцию, дилатацию трахеи, опорожнение мочевого пузыря и некоторые другие висцеральные функции [3, 6, 7, 11]. Пониженная биодоступность NO является общим механизмом, вовлеченным в патогенез различных сосудистых расстройств (в том числе гипертензии, атеросклероза, диабета и ишемически-

реперфузионного повреждения) [4, 20, 25]. Интересно, что клинические и экспериментальные исследования, проведенные в течение последнего десятилетия показывают, что прием L-аргинина восстанавливает синтез NO и сосудистую функцию при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Это наводит на предположение о том, что пониженная доступность L-аргинина лежит в основе данных сосудистых патологий [4, 6, 15, 34]. Тот факт, что L-аргинин влияет на генерацию NO, четко подкрепляется фенотипом редкого генетического дефицита L-аргинина у людей [27]. Недостаток L-аргинина может вызываться диетическими факторами, повышением активности аргиназы, окисленными липопротеидами низкой плотности, увеличением присутствия эндогенного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы — асимметричного диметиларгинина (ADMA). Преодолеть дефицит L-аргинина и ингибирующее влияние ADMA на эндотелиальную NO-синтазу возможно путем его приема в очень больших дозах (порядка 60 г в сутки), что крайне неудобно. Однако, полученные в последнее время новые данные наводят на предположение о том, что повысить доступность L-аргинина для эндотелиальной NO-синтазы, а также нивелировать ингибирующее влияние ADMA возможно путем уменьшения его катаболизма со стороны аргиназы.

Аргиназа является двуядерным марганцевым металло-ферментом, который катализирует гидролиз L-аргинина до L-орнитина и мочевины. В организме млекопитающих обнаружены два типа этого фермента, кодирующиеся различными генами. Аргиназа I локализуется в цитоплазме клеток и экспрессируется преимущественно в печени, но также обнаружена в эритроцитах, в ткани молочной железы в период лактации. Аргиназа II — это митохондриальный белок, который широко распространен в тканях. В большей степени его экспрессия осуществляется в почках и простате, в меньшей степени — в печени [1, 8, 35]. Недавно проведенные исследования зарегистрировали наличие аргиназы в сосудистой сети. В частности, было обнаружено, что культивируемые клетки гладких мышц аорты крыс демонстрируют существенную активность аргиназы, при этом большая часть L-аргинина поглощалась для производства мочевины, нежели для производства NO, а также что ингибирование аргиназы или дополнительное введение культуральных сред с L-аргинином приводило к увеличению синтеза NO. Совсем недавно было показано, что ингибирование аргиназы стимулирует синтез NO в эндотелиальных клетках [12]. Кроме того, гиперэкспрессия аргиназы I или аргиназы II подавляет генерацию NO в эндотелиальных клетках. Это связано с существенным снижением внутриклеточного содержания L-аргинина [8, 26]. Интересно, что существенная экспрессия аргиназы в эндотелиальных клетках микрососудов противодействует опосредованной NO дилатации, что наводит на предположение о том, что аргиназа содействует вазоконстрикторной функции [1, 21, 38].

Генетические исследования также подтверждают роль аргиназы в регуляции доступности L-аргинина. Нокаут гена, кодирующего аргиназу I у мышей, приводит к тяжелой гиперуремии и гибели в течение 10–12 дней после рождения [13, 19]. При этом нокаут гена аргиназы II не вызывает гиперуремии и не влияет на жизнеспособность мышей. У мышей с нокаутом гена аргиназы II отмечается нулевое содержание аргиназы II и приблизительно двукратное увеличение концентрации L-аргинина в плазме

[31, 32]. Так или иначе, в отличие от животного с дефицитом аргиназы I, фенотип животного с удаленной аргиназой II не различим от фенотипа мышей дикого типа. Данные открытия предполагают, что обе изоформы аргиназы играют важную роль в регуляции концентраций циркулирующего L-аргинина, однако они осуществляют различные биологические действия.

Эндотелиальная дисфункция, опосредованная аргиназой, также была обнаружена и в кровеносных сосудах стареющих животных [9]. Ингибирование аргиназы приводит к существенно более интенсивной дилатации предварительно суженных изолированных аортных колец старых крыс (в сравнении с молодыми крысами), что связано с повышенной степенью экспрессии аргиназ I и II. Кроме того L-аргинин приводит к существенной дилатации предварительно суженных колец молодых животных (в то время как дилатация отсутствовала у старых крыс). Как бы то ни было, фармакологическое ингибирование аргиназы полностью восстанавливает вазодилатацию на L-аргинин в сосудах старых животных таким образом, что эффект аналогичен эффекту, наблюдаемому в аортных кольцах молодых животных. Совсем недавно нокдаун экспрессии аргиназы I с использованием антисенсорного олигонуклеотидного подхода также продемонстрировал восстановление синтеза NO в сосудистой сети старых животных [36]. Также было показано, что аргиназа противодействует опосредованной NO дилатации коронарных артериол после ишемии с последующей реперфузией [13]. Ишемия—реперфузия коронарных сосудов ингибирует синтез NO артериолами и эндотелийзависимую вазодилатацию, что связано с четким повышением степени сосудистой экспрессии аргиназы и ее активности. Кроме того, ингибирование аргиназы или дополнительное введение L-аргинина восстанавливает синтез NO и вазодилатационную функцию после ишемии—реперфузией. Это наводит на предположение о важной патофизиологической роли аргиназы при данном условии. Интересно, что высокие концентрации глюкозы повышают сосудистую активность аргиназы и что аргиназа также может способствовать эндотелиальной дисфункции при ожирении и диабете [16]. Уровень экспрессии аргиназы II повышается под действием оксидантного стресса, так как потенциальные, чувствительные к окислению восстановлению, реактивные элементы были идентифицированы в промоторной области аргиназы II [24]. Кроме того, активность и экспрессия аргиназы I повышены в эндотелиальных клетках коронарных артериол у свиней с реноваскулярной гипертензией [38]. Кроме того, коронарные артериолы данных гипертензивных животных демонстрируют пониженную степень продукции NO и опосредованную оксидом азота дилатацию на аденозин, которые частично восстанавливаются при ингибировании аргиназы или при инкубации с L-аргинином [38]. Кроме того, активность аргиназы в аорте и экспрессия аргиназы I и II повышены у спонтанно гипертензивных крыс. Это связано с ослабленными вазодилатационными реакциями на ацетилхолин [1, 8, 14]. Замечательно, что постоянное пероральное лечение неселективным ингибитором аргиназы, α -диформетилорнитинном, улучшает вазодилатационную реакцию на ацетилхолин и препятствует развитию гипертензии у крыс. Применение неселективного ингибитора аргиназы L-норвалина у крыс в эксперименте с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота оказывало эндотелиопротективное и кардиопрот-

тективное действие, проявляющееся в нормализации коэффициента эндотелиальной дисфункции, адренореактивности, сократимости миокарда, концентрации стабильных метаболитов оксида азота [1, 8]. Совместно с ролью аргиназы в стимуляции эндотелиальной дисфункции у людей также сообщалось о повышенной экспрессии аргиназы II и пониженной степени синтеза NO в эндотелиальных клетках пациентов с легочной гипертензией [37].

Наконец, роль аргиназы в модуляции синтеза NO не ограничивается лишь эндотелием сосудов. Совсем недавно было обнаружено, что пещеристые (кавернозные) тела больных сахарным диабетом с эректильной дисфункцией демонстрируют более высокую степень активности аргиназы, пониженную степень синтеза NO и сниженную релаксацию гладких мышц [10]. Интересно, что фармакологическое ингибирование активности аргиназы корректирует дефицит синтеза NO и релаксации в диабетической ткани. Повышенная экспрессия аргиназы также способствует снижению синтезу NO и заживлению ран при диабете. Это наводит на предположение о том, что аргиназа может способствовать многочисленным клиническим осложнениям, связанным с диабетом [23]. Совсем недавно экспрессия аргиназы II была идентифицирована в кардиальных миоцитах. Было обнаружено, что она снижает объем синтеза NO в миокарде [24]. Кроме того, на модели компенсированной гипертрофии левого желудочка степень экспрессии аргиназы была снижена, что облегчало синтез NO [24]. Весьма провокационным является размышление о том, что повышенная активность аргиназы может привести к декомпенсированной форме сердечной недостаточности.

Накапливающиеся доказательства наводят на предположение о том, что аргиназа может также способствовать пролиферации клеток гладких мышц сосудов и внеклеточному матричному отложению, генерируя биологически важные молекулы. В то время как один продукт аргиназы — мочевины — быстро выделяется через почки, другой продукт аргиназы — L-орнитин — подвергается процессу дальнейшего метаболизма со стороны декарбоксилазы орнитина до полиамина, путресцина, который формирует последующие полиамины, спермин и спермидин [33]. Полиамины играют существенную роль в мутагенной реакции клеток. Пролiferации клеток гладких мышц сосудов предшествуют повышению активности декарбоксилазы орнитина и синтеза полиаминов, а ингибирование формирования полиаминов ингибирует рост клеток гладких мышц. L-орнитин также преобразуется аминотрансферазой орнитина до пирролин-5-карбоксилата, который в дальнейшем метаболизируется до L-пролина, являющегося важным

для синтеза большого количества структурных белков (в том числе и коллагена) [33].

Несколько линий доказательств подкрепляют роль аргиназы в процессе роста клеток гладких мышц. В пролиферационных клетках имеет место повышенная степень экспрессии аргиназы и образование полиаминов [14]. Кроме того, стабильная гиперэкспрессия аргиназы I в клетках гладких мышц аорты крыс связана с повышенным объемом производства полиаминов и более высокими скоростями пролиферации клеток. Кроме того, фармакологическое ингибирование активности аргиназы снижает объем производства полиаминов и ингибирует рост клеток гладких мышц. Способность аргиназы напрямую стимулировать пролиферацию клеток гладких мышц методом повышения степени синтеза полиаминов также может усиливаться опосредованным аргиназой угнетением синтеза NO, которая является ингибитором роста клеток гладких мышц. Гиперплазия интимы в маточных артериях предклимактерическом периоде связана с повышенной активностью аргиназы в эндотелиальных клетках и слое гладких мышц [28]. Интересно, что аргиназа также была идентифицирована в качестве потенциального гена-кандидата, влияющего на восприимчивость к атеросклеротическому повреждению [33].

Опосредованное аргиназой ухудшение синтеза NO также было обнаружено и при других патологических состояниях: при астме, муковисцидозе, гломерулонефрите, псориазе, артрите и серповидно-клеточной (дрепаноцитарной) анемии [28, 29, 30].

Таким образом, аргиназа является перспективной фармакологической мишенью в коррекции эндотелиальной дисфункции и целого ряда кардиоваскулярных заболеваний. В качестве потенциальных ингибиторов аргиназы могут быть использованы следующие вещества: L-орнитин, L-лизин, L-валин, L-лейцин, L-изолейцин, L-норвалин, L-пролин, L-цитруллин, гидроксилламин и возможно некоторые другие. При этом создание высокоселективных ингибиторов аргиназы II по-прежнему остается трудноразрешимой задачей. Все существующие на сегодняшний день агенты даже такие как пог-NOHA обладают сравнительно низкой селективностью, всего в 2–3 раза большей в отношении к аргиназе II по сравнению с аргиназой I. При этом по-прежнему остается открытым вопрос о токсикологической безопасности селективных ингибиторов аргиназы II. Потенциально возможны гепато- и нефротоксичность, а также эмбриотоксическое и тератогенное действие. Всё это может создавать определенные препятствия и ограничения к клиническому применению селективных ингибиторов аргиназы II [1, 8, 14, 19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабко АВ, Покровский МВ, Терехова ЕГ и др. Влияние сочетанного применения ингибитора аргиназы L-норвалина и фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке на эндотелиальную дисфункцию при экспериментальном моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. Кубанский научный медицинский вестник 2011; (4): 24–28.
2. Бокарев ИН. Артериальная гипертензия – болезнь или фактор риска? Клиническая медицина 2004; (9): 69–71.
3. Покровская ТГ. Использование L-аргинина в профилактике нарушений функции эндотелия в условиях ингибирования эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы. Аллергология и иммунология 2008; 9(3): 328.
4. Покровская ТГ. Роль фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинин/NO при моделировании дефицита оксида азота. Кубанский науч. мед. вестник 2008; (4): 122–125.
5. Покровская ТГ, Кочкар ВИ, Даниленко ЛМ и др. Эндотелиопротективное действие L-аргинина при фармакологическом способе моделирова-

REFERENCES

1. Babko AV, Pokrovsky MV, Terehova EG, et al. Effect of combined application of arginase inhibitor L-norvaline and the fixed combination of losartan and hydrochlorothiazide in one tablet on endothelial dysfunction in experimental L-NAME-induced deficiency of nitric oxide method modeling. Kuban Research Medical Journal 2011; (4): 24–28 (in Russian).
2. Bokarev IN. Is arterial hypertension disease or risk factor? Clinical medicine 2004; (9): 69–71 (in Russian).
3. Pokrovskaya TG, Kochkarov VI, Pokrovsky MV, et al. The use of L-arginine for the prevention of endothelial dysfunction in inhibiting endothelial and inducible NO-synthase. Allergology and Immunology 2008; 9(3): 328 (in Russian).
4. Pokrovskaya TG. The role of pharmacological correction of L-arginine / NO pathway for modeling deficit of nitric oxide. Kuban Research Medical Journal 2008; (4): 122–125 (in Russian).
5. Pokrovskaya TG, Kochkarov VI, Danilenko LM, et al. Endothelial protective effect of L-arginine in pharmacological deficiency of nitric oxide method

- ния дефицита оксида азота. Научные ведомости Белгородского гос. ун-та 2006; 3(23): 43–51.
6. Покровский МВ, Покровская ТГ, Кочкарлов ВИ, Артюшкова ЕБ. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота. Экспериментальная и клиническая фармакология 2008; 71(2): 29–31.
 7. Солонин ДЛ, Сыренский АВ, Галагудза ММ и др. Роль оксида азота в регуляции растяжимости артериальных сосудов у нормо- и гипертензивных крыс. Артериальная гипертензия 2002; (6): 57–64.
 8. Цепелева СА, Покровский МВ, Покровская ТГ. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. Кубанский научный медицинский вестник 2011; (4): 185–87.
 9. Berkowitz D, White R, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation* 2003; (108): 2000–2006.
 10. Bivalacqua T, Hellstrom W, Kadowitz P, et al. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; (283): 923–27.
 11. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 2007; (137): 1650–55.
 12. Chicoine LG, Paffet ML, Young TL, et al. Arginase inhibition increases nitric oxide production in bovine pulmonary arterial endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; (287): 60–68.
 13. Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metabol.* 2005; (84): 243–51.
 14. Demougeot C, Prigent-Tessier A, Marie C., et al Arginase inhibition reduced endothelial dysfunction and blood pressure rising in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2005; (23): 971–8.
 15. Drexler H., Zeiher M., Meinzer K. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; (67): 1301–08.
 16. Durante W, Johnson FK, Johnson RA, et al. Arginase induces endothelial dysfunction and hypertension in obese Zucker rats. *Diabetes* 2005; (54): 120–124.
 17. Hein TW, Zhang C, Wang W. Ischemia-reperfusion selectively impairs nitric oxide-mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. *FASEB J.* 2003; (17): 2328–30.
 18. Ignarro LJ, Buga GM, Wei LH. Role of arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; (98): 4202–08.
 19. Iyer RK, Yoo PK, Kern RM, et al. Mouse model for human arginase deficiency. *Mol Cell Biol* 2002; (22): 4491–98.
 20. John S, Schneider RE. Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Curr Hypertens Rep.* 2003; (5): 199–207.
 21. Johnson FK, Johnson RA, Peyton KJ, et al. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; (288): 1057–62.
 22. Jung AS, Wilson RM, Houser SR, et al. Modulation of contractility by myocyte-derived arginase in normal and hypertrophied feline myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; (34): 298–305.
 23. Kampf H, Pfeilschifter J, Frank S. Expression and activity of arginase isozymes during normal and diabetic-impaired skin repair. *J Invest Dermatol.* 2003; (121):1544–51.
 24. Kawamoto S, Amaya Y, Murakami K, et al. Complete nucleotide sequence of cDNA and deduced amino acid sequence of the rat liver arginase. *Amaya J Biol Chem.* 1987; (262): 6280–83.
 25. Lefer A, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovas Res.* 1996; (32): 743–51.
 26. Li H, Meininger CJ, Hawker JR, et al. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline synthesis in endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; (280): 75–82.
 27. Loscalzo J. An experiment in nature: genetic L-arginine deficiency and NO insufficiency. *J Clin Invest.* 2001; (108): 663–64.
 28. Loyaga-Rendon R, Sakamoto S, Beppu M, et al. Accumulated endogenous nitric oxide synthase inhibitors, enhanced arginase activity, attenuated dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and intimal hyperplasia in premenopausal human uterine arteries. *Atherosclerosis.* 2005; (178): 231–39.
 29. Meurs H, Maarsingh H, Zaagsma J. Arginase and asthma: novel insights into nitric oxide homeostasis and airway hyperresponsiveness. *TIPS* 2003; (24): 450–54.
 30. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and limited substrate availability in sickle cell disease. *JAMA* 2005; (294): 81–90.
 31. Morris SM, Bhamidipati D, Kepka-Lenhart D. Human type II arginase: sequence analysis and tissue-specific expression. *Gene. Mol Genet Metabol.* 1997; (193): 157–61.
 32. Shi O, Morris MS, Zoghbi H, et al. Generation of a mouse model for arginase II deficiency by targeted disruption of the arginase II gene. *Mol Cell Biol.* 2001; (21): 811–13.
 33. modeling. Scientific statements of Belgorod State University 2006; 3(23): 43–51 (in Russian).
 6. Pokrovsky MV, Pokrovskaya TG, Kochkarov VI, Artushkova EB. Endothelial protective effects of L-arginine in experimental modeling of nitric oxide deficit. *Experimental and clinical pharmacology* 2008; 71(2): 29–31 (in Russian).
 7. Solonin DL, Syrensky AV, Galagudza MM, et al. The role of nitric oxide in the regulation of arterial distensibility vessels in normal and hypertensive rats. *Arterial hypertension* 2002; (6): 57–64 (in Russian).
 8. Tsepeleva SA, Pokrovsky MV, Pokrovskaya TG, et al. Cardiac and endothelial protective effects of arginase inhibitor L-norvaline in experimental L-NAME-induced deficiency of nitric oxide method modeling. *Kuban Research Medical Journal* 2011; (4): 185–87 (in Russian).
 9. Berkowitz D, White R, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation* 2003; (108): 2000–2006.
 10. Bivalacqua T, Hellstrom W, Kadowitz P, et al. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; (283): 923–27.
 11. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 2007; (137): 1650–55.
 12. Chicoine LG, Paffet ML, Young TL, et al. Arginase inhibition increases nitric oxide production in bovine pulmonary arterial endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; (287): 60–68.
 13. Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metabol.* 2005; (84): 243–51.
 14. Demougeot C, Prigent-Tessier A, Marie C., et al Arginase inhibition reduced endothelial dysfunction and blood pressure rising in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2005; (23): 971–8.
 15. Drexler H., Zeiher M., Meinzer K. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; (67): 1301–08.
 16. Durante W, Johnson FK, Johnson RA, et al. Arginase induces endothelial dysfunction and hypertension in obese Zucker rats. *Diabetes* 2005; (54): 120–124.
 17. Hein TW, Zhang C, Wang W. Ischemia-reperfusion selectively impairs nitric oxide-mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. *FASEB J.* 2003; (17): 2328–30.
 18. Ignarro LJ, Buga GM, Wei LH. Role of arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; (98): 4202–08.
 19. Iyer RK, Yoo PK, Kern RM, et al. Mouse model for human arginase deficiency. *Mol Cell Biol* 2002; (22): 4491–98.
 20. John S, Schneider RE. Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Curr Hypertens Rep.* 2003; (5): 199–207.
 21. Johnson FK, Johnson RA, Peyton KJ, et al. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; (288): 1057–62.
 22. Jung AS, Wilson RM, Houser SR, et al. Modulation of contractility by myocyte-derived arginase in normal and hypertrophied feline myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; (34): 298–305.
 23. Kampf H, Pfeilschifter J, Frank S. Expression and activity of arginase isozymes during normal and diabetic-impaired skin repair. *J Invest Dermatol.* 2003; (121):1544–51.
 24. Kawamoto S, Amaya Y, Murakami K, et al. Complete nucleotide sequence of cDNA and deduced amino acid sequence of the rat liver arginase. *Amaya J Biol Chem.* 1987; (262): 6280–83.
 25. Lefer A, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovas Res.* 1996; (32): 743–51.
 26. Li H, Meininger CJ, Hawker JR, et al. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline synthesis in endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; (280): 75–82.
 27. Loscalzo J. An experiment in nature: genetic L-arginine deficiency and NO insufficiency. *J Clin Invest.* 2001; (108): 663–64.
 28. Loyaga-Rendon R, Sakamoto S, Beppu M, et al. Accumulated endogenous nitric oxide synthase inhibitors, enhanced arginase activity, attenuated dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and intimal hyperplasia in premenopausal human uterine arteries. *Atherosclerosis.* 2005; (178): 231–39.
 29. Meurs H, Maarsingh H, Zaagsma J. Arginase and asthma: novel insights into nitric oxide homeostasis and airway hyperresponsiveness. *TIPS* 2003; (24): 450–54.
 30. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and limited substrate availability in sickle cell disease. *JAMA* 2005; (294): 81–90.
 31. Morris SM, Bhamidipati D, Kepka-Lenhart D. Human type II arginase: sequence analysis and tissue-specific expression. *Gene. Mol Genet Metabol.* 1997; (193): 157–61.
 32. Shi O, Morris MS, Zoghbi H, et al. Generation of a mouse model for arginase II deficiency by targeted disruption of the arginase II gene. *Mol Cell Biol.* 2001; (21): 811–13.
 33. Teupser D, Burkhardt DR, Wilfert W, Haffner I, et al. Identification of

33. Teupser D, Burkhardt DR, Wilfert W, Haffner I, et al. Identification of macrophage arginase I as a new candidate gene of atherosclerosis resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; (26): 365–71.
34. Tousoulis D, Antoniadis C, Tentolouris C. L-Arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vasc Med.* 2002; (7): 203–11.
35. Vockley JG, Jenkinson CP, Shukla H, et al. Cloning and characterization of the human type II arginase gene. *Vockley* 1996; (2): 118–23.
36. White AR, Ryoo S, Li D, et al. Knockdown of arginase I restores NO signaling in the vasculature of old rats. *Hypertension* 2007; (19): 57–62.
37. Xu W, Kaneko T, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary artery hypertension. *FASEB J.* 2004; (18): 1746–1748.
38. Zhang C, Hein TW, Wang W, et al. Constitutive expression of arginase in microvascular endothelial cells counteracts nitric oxide-mediated vasodilatory function. *FASEB J.* 2001; (15): 1264–66.
- macrophage arginase I as a new candidate gene of atherosclerosis resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; (26): 365–71.
34. Tousoulis D, Antoniadis C, Tentolouris C. L-Arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vasc Med.* 2002; (7): 203–11.
35. Vockley JG, Jenkinson CP, Shukla H, et al. Cloning and characterization of the human type II arginase gene. *Vockley* 1996; (2): 118–23.
36. White AR, Ryoo S, Li D, et al. Knockdown of arginase I restores NO signaling in the vasculature of old rats. *Hypertension* 2007; (19): 57–62.
37. Xu W, Kaneko T, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary artery hypertension. *FASEB J.* 2004; (18): 1746–1748.
38. Zhang C, Hein TW, Wang W, et al. Constitutive expression of arginase in microvascular endothelial cells counteracts nitric oxide-mediated vasodilatory function. *FASEB J.* 2001; (15): 1264–66.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования Национальный исследовательский университет «Белгородский государственный университет». Российская Федерация, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.
 Якушев Владимир Иванович. Аспирант кафедры фармакологии.
 Покровский Михаил Владимирович. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук, профессор.
 Бесхмельницкая Евгения Александровна. Аспирант кафедры фармакологии.
 Мясичева Ольга Викторовна. Аспирант кафедры фармакологии.
 Литвинова Анна Сергеевна. Студент.
 Кривошапова Ирина Ивановна. Студент.
 Демченко Сергей Александрович. Аспирант кафедры фармакологии.

AUTHORS:

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Belgorod National Research University «Belgorod State University», 85 Pobedy street, Belgorod, 308015, Russian Federation.
 Yakushev VI. Postgraduate student of pharmacological department.
 Pokrovsky MV. Chief of the pharmacological department. Doctor of Medical Sciences.
 Beskhmel'nitsyna EA. Postgraduate student of pharmacological department.
 Myasishcheva OV. Postgraduate student of pharmacological department.
 Litvinova AS. Student.
 Krivoshapova II. Student.
 Demchenko SA. Postgraduate student of pharmacological department.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Якушев Владимир Иванович; vladi-yakus@yandex.ru

Статья поступила 15.01.2015 г.

Принята к печати 10.02.2015 г.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2015 ГОДА



Оформить подписку на журнал
**«ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ
 МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»**

можно в любом почтовом отделении России.

Индекс издания в каталоге Агентства
 «Роспечать» «Газеты. Журналы»
 на первое полугодие 2015 года – **25122**

Алипоген типарвовек: долгая дорога к оценке отношения пользы и риска генотерапевтического препарата

Р.Н. Аляутдин, Б.К. Романов, А.П. Переверзев, А.О. Чикало,
Н.Д. Бунятян, В.А. Меркулов, А.Н. Миронов

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

Резюме: Согласно определению ЕМА, в число средств передовой терапии включены препараты, содержащие нуклеиновые кислоты с целью замещения или восстановления генетического дефекта. Алипоген типарвовек — лекарственный препарат, содержащий генетический материал, для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы, соответствует этим критериям. В обзоре рассмотрены патофизиологические принципы действия препарата в условиях генетического дефекта липопротеинлипазы. Представлены результаты доклинических исследований на мышах и кошках. Клинические исследования препарата показали его эффективность при наследственном дефиците липопротеинлипазы, однако действие препарата было непродолжительным. Вместе с тем, полученные данные позволили ЕМА разрешить применение алипогена типарвовек в клинической практике.

Ключевые слова: алипоген типарвовек; наследственный дефицит липопротеинлипазы; средства передовой терапии.

Библиографическое описание: Аляутдин РН, Романов БК, Переверзев АП, Чикало АО, Бунятян НД, Меркулов ВА, Миронов АН. Алипоген типарвовек: долгая дорога к оценке отношения пользы и риска генетических препаратов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 31–34.

ALIPOGENE TIPARVOVEC: A LONG JOURNEY OF RISK-BENEFIT RATIO ASSESSMENT OF GENE THERAPY PRODUCTS

R.N. Alyautdin, B.K. Romanov, A.P. Pereverzev, A.O. Chikalo, N.D. Bunyatyan, V.A. Merkulov, A.N. Mironov

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

Abstract: According to EMA, advanced therapy medicinal products include, inter alia, therapeutic systems containing nucleic acids used for replacement or repair of genetic defects. Alipogen tiparvec, a medicine containing genetic material for treatment of hereditary deficiency of lipoprotein lipase, meets these criteria. The article summarizes pathophysiological principles of this medicine action in subjects with lipoprotein lipase deficiency. The article describes the results of preclinical research conducted in mice and cats. Clinical trials revealed its efficiency in patients with hereditary lipoprotein lipase deficiency, however the period during which the drug proved efficient was rather short. Nevertheless the data obtained from alipogen tiparvec clinical trials were convincing enough for EMA to permit its application in clinical practice.

Key words: alipogene tiparvec; hereditary LPL deficiency; advanced therapy medicinal products.

Bibliographic description: Alyautdin RN, Romanov BK, Pereverzev AP, Chikalo AO, Bunyatyan ND, Merkulov VA, Mironov AN. Alipogene tiparvec: a long journey of risk-benefit ratio assessment of gene therapy products. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 31–34.

Целенаправленная доставка лекарственных веществ в организм является инновационным фактором, обеспечивающим повышение эффективности лекарственной терапии. В настоящее время основная часть исследований в этой области сосредоточена на направленном транспорте противоопухолевых соединений [1] и средствах доставки лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер [2]. Вместе с тем, существуют другие органы-мишени, требующие избирательной доставки фармацевтической субстанции, но с помощью использования иных принципов таргетной терапии. В перспективную группу лекарственных средств, отвечающих этим требованиям, входит алипоген типарвовек (далее АТ, торговое название — Глибера). АТ является первым в мире препаратом для генной терапии — зарегистрирован в ноябре 2012 года был Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) [3].

Этот препарат был создан для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы (ЛПЛ; первичная хиломикронемия, гиперлипопротеинемия I ти-

па), редкого (1–2 случая на 1 млн. человек) неизлечимого аутосомно-рецессивного заболевания. Эта патология характеризуется значительным увеличением содержания в крови хиломикрон («молочная» плазма крови) и сопровождается выраженной гипертриглицеридемией, а также риском развития рецидивирующего и потенциально фатального панкреатита.

История поступления в обращение лекарственных средств АТ. Регистрация лекарственного средства АТ в ЕМА имела ряд особенностей, отражающих происходящие изменения в структуре этого европейского регулятора. В настоящее время новые препараты биологического происхождения должны пройти централизованную процедуру рассмотрения в ЕМА, после чего регистрационное досье отправляется в Европейскую Комиссию, которая уполномочена выдать регистрационное удостоверение, действующее на территории всего Европейского Союза (ЕС).

В структуре ЕМА для первичного научного и экспертного анализа препаратов, применяемых для гене-

тической и клеточной терапии, было создано специальное подразделение — Комитет по средствам передовой терапии (CAT; Committee for Advanced Therapies), которое ответственно за подготовку кратких рекомендаций для Комитета по лекарственным средствам для медицинского применения (CHMP; Committee for Medicinal Products for Human Use,) относительно возможности регистрации средств передовой терапии.

В декабре 2009 года компания АМТ подала заявку на регистрацию АТ в ЕМА. Экспертиза эффективности и безопасности препарата, проведенная сотрудниками Комитета по средствам медицинского применения и Комитета по средствам передовой терапии, показала, что препарат относительно безопасен, однако показатели его эффективности вызвали сомнения, вследствие чего эксперты пришли к заключению о негативном отношении польза—риск при применении АТ и рекомендовали отказать в выдаче регистрационного удостоверения.

Однако, в октябре 2011 АМТ повторно подала заявку на регистрацию своего препарата, внося изменения в регистрационное удостоверение, касающиеся, в том числе, конечных точек клинических исследований. Сотрудники CHMP посчитали представленные доказательства эффективности недостаточными и снова рекомендовали отказать в выдаче регистрационного удостоверения.

В январе 2012 года Европейская Комиссия подала в CHMP запрос о необходимости проведения анализа отношения польза—риск терапии АТ рецидивирующего панкреатита. Запросив дополнительные данные клинических исследований, CHMP не изменил своего мнения.

После третьего отказа в регистрации ЕМА заявило о том, что CHMP нарушил протокол рассмотрения заявки, направив свое решение в Европейскую Комиссию без предварительного рассмотрения запроса со стороны CAT, в связи с чем решение является недействительным и необходимо вернуться к процедуре рассмотрения в четвертый раз.

С целью выработки единой позиции сотрудники CAT и CHMP при участии сотрудников АМТ провели ряд встреч, по итогам которых приняли решение рекомендовать зарегистрировать препарат АТ для лечения взрослых пациентов с диагнозом наследственного дефицита липопротеинлипазы, сопровождающегося рецидивирующим панкреатитом [3, 4].

Механизм действия АТ. Патогенетической причиной наследственного дефицита липопротеинлипазы является мутация гена, кодирующего липопротеинлипазу (ЛПЛ). ЛПЛ синтезируется преимущественно в мышцах и жировых клетках в форме гомодимера. Этот гомодимер транспортируется через эндотелий сосудов и фиксируется на клеточной мембране, обращенной в просвет сосуда.

Прандиальные триглицериды и холестерин транспортируются к органам-мишеням с помощью хиломикрон. При синтезе в энтероцитах в ХМ включаются активаторы ЛПЛ — аполипопротеины СII — которые в просвете сосудов взаимодействуют с ЛПЛ, активируя их. В результате этот фермент расщепляет триглицериды ХМ до жирных кислот, которые впоследствии утилизируются окружающими тканями. При этом ХМ, потерявшие значительную часть триглицеридов, превращаются в остатки (ремнанты) хиломикрон. Благодаря

расположенному на их поверхности аполипопротеину В48, ремнанты ХМ связываются с ЛДЛ рецепторами гепатоцитов, и за счет рецептор-зависимого эндоцитоза эти частицы захватываются клетками печени, таким образом, доставляя прандиальный холестерин в печень. Холестерин в печени «загружается» в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) для доставки в периферические ткани. Первым этапом эволюции ЛПОНП в крови также является взаимодействие с ЛПЛ. Хиломикроны и ЛПОНП конкурируют за ЛПЛ.

Мутация гена, кодирующего ЛПЛ, приводит к резкому снижению его ферментативной активности. В результате ЛПЛ не метаболизирует триглицериды, что приводит к гиперхиломикронемии и гипертриглицеридемии, в 10–100 раз превышающие нормальные показатели. Как результат дислипидемии у пациентов возникают эруптивные ксантомы, артралгия, *lipemia retinalis*, гепатоспленомегалия. Практически все пациенты в анамнезе имеют эпизоды выраженных абдоминальных болей, часто не связанных с панкреатитом, что вызывает необходимость частых госпитализаций этих пациентов.

Наиболее серьезным следствием гипофункции ЛПЛ является рецидивирующий панкреатит, в связи с чем первоочередной задачей при лечении наследственного дефицита ЛПЛ является снижение риска развития этого осложнения [4]. Механизм развития панкреатита обусловлен гиперхиломикронемией, приводящей к закупорке капилляров поджелудочной железы, ишемии соответствующего участка тканей, активации панкреатической липазы. Повышенный липолиз вызывает увеличение содержания цитотоксических жирных кислот, повреждение эндотелиальных клеток сосудов и развитие реакции со стороны протеолитических ферментов и обусловленной макрофагами воспалительной реакции [5, 6]. Традиционные гиполипидемические средства не обеспечивают адекватной терапии и не устраняют риск развития панкреатита. Наиболее эффективным методом профилактики этого грозного осложнения гиперхиломикронемии является строгое ограничение потребления жиров до уровня 20–25% суточной нормы. Однако эта мера часто бывает недостаточной для снижения уровня триглицеридов. В этом случае часть прандиального жира замещают добавлением триглицеридов средней цепи, получаемых при гидролизе кокосового масла. Эти триглицериды легче расщепляются липазой поджелудочной железы и активно окисляются в печени [6]. Таким образом, ограничение жиров в диете способствует снижению уровня липидов в крови, что уменьшает риск возникновения панкреатита [4].

В качестве симптоматической медикаментозной терапии дефицита ЛПЛ использовались фибраты. При дислипидемиях различного генеза фибраты снижают синтез ЛПОНП и увеличивают их клиренс из плазмы крови. Кроме того, действие фибратов, связанное с воздействием на рецепторы активации пролиферации пероксисом, приводит к угнетению синтеза аполипопротеина СIII, ингибитора ЛПЛ, и увеличению синтеза аполипопротеина СII, активатора ЛПЛ. Однако, при наследственном дефиците ЛПЛ эффективность фибратов недостаточна, так как увеличение синтеза и активация дефектного фермента не дают желаемого терапевтического эффекта [4].

Другие группы лекарственных препаратов, влияющих на липидный профиль — статины, ниацин и омега-3 жирные кислоты при наследственном дефиците ЛПЛ имеют эффективность от низкой до умеренной. [8, 9, 10].

Не исключено, что перспективным препаратом может оказаться ингибитор диацилглицерол ацил трансферазы-1 LCQ-908. Этот фермент содержится в кишечнике, печени и жировой ткани. Его блокада приводит к снижению уровня триглицеридов в плазме крови [11].

Патогенетической терапией заболеваний, обусловленных генетическим полиморфизмом, является коррекция генома. Создание систем, способных в клинической практике обеспечить доставку генетического материала в клетки, потребовало более 20 лет. Эффективным механизмом доставки генетического материала оказался аденоассоциированный вирус (ААВ). На сегодняшний день проведено более 60 клинических испытаний, использующих различные серотипы ААВ как вектор для лечения наследственных заболеваний, таких как дефицит альфа-антитрипсина, артриты, болезнь Паркинсона, мышечная дистрофия, гемофилия В, амавроз Лебера. Разрешение ЕМА на применение АТ для лечения наследственного дефицита ЛПЛ явилось признанием перспективности и эффективности этого типа генной терапии.

ААВ имеет размер 25 нм и содержит линейную одноцепочечную ДНК. Существуют 12 серотипов этого вируса (ААВ1–ААВ12), что в значительной мере расширяет спектр их использования для генной терапии. В организме в отсутствие вируса-хелпера ААВ находится в латентном состоянии, интегрируясь в хромосому 19q13.4. В присутствии вируса-хелпера (аденовирус или вирус герпеса человека) развивается т.н. литическая стадия развития вируса. ААВ вступает в продуктивную фазу, характеризующуюся репликацией генома, экспрессией вирусного генома и продукцией вирионов. При этом в процессе репликации ААВ вирус герпеса «предоставляет» для синтеза «свою» полимеразу и геликазу. Векторная частица ААВ лишена способности к латентному существованию.

Вследствие тканевой специфичности ААВ1 вектор является идеальным для транспорта генетического материала в мышцы. Используемый как вектор ААВ1 проникает в клетку-мишень, связываясь с рецептором для гепарин сульфат протеогликана. Интернационализация вектора увеличивается за счет взаимодействия с одним из ко-рецепторов ($\alpha\beta$, интегрином, рецептором к фактору роста фибробластов, рецептором к фактору роста гепатоцитов) [12, 13]. При внутримышечном введении основная часть препарата проникает в клетки без значимого резорбтивного действия [14]. При этом геном сохраняется в эпизомальной форме [15].

В качестве объекта доставки с помощью вирусного носителя был использован мутировавший ген ЛПЛ LPLSer⁴⁴⁷X. Обычно мутации приводят к снижению активности фермента, однако использованный в данном случае вариант имел диаметрально противоположные отличия. Этот вариант гена встречается примерно у 20% населения. Носители этого гена имеют низкий уровень триглицеридов и повышенный уровень ЛПВП, что обеспечивает низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17]. Кроме

того, для носителей LPLSer⁴⁴⁷X характерно ускорение связанного с ЛПЛ метаболизма ХМ и ЛПОНП [18].

Эффективность вирусного вектора для доставки LPLSer⁴⁴⁷X была показана в экспериментах на животных. В опытах на мышах было установлено, что гомозиготные мутации ЛПЛ приводят к гибели через 48 часов после рождения. При внутримышечном введении ААВ векторных частиц с LPLSer⁴⁴⁷X удалось достигнуть нормализации липидного обмена у этих животных [19]. Кошки являются моделью, более точно отражающей нарушения липидного обмена при мутации ЛПЛ. При наличии гомозиготной мутации у животных развивается гиперхиломикронемия и острый панкреатит. Внутримышечное введение АТ вызывает снижение уровня триглицеридов в течение 1 недели [20].

Клиническая эффективность АТ. Первая группа из 8 пациентов с гомозиготной мутацией ЛПЛ при клинических испытаниях АТ получила 1×10^{11} или 1×10^{13} копий генома/кг. Препарат вводили под спинномозговую анестезию внутримышечно 40–60 раз по 500 мкл. Все пациенты находились на строгой диете, ограничивающей потребление жиров. Было показано, что к 12 неделе у всех пациентов уровень триглицеридов снизился по сравнению с исходным, а у половины испытуемых это снижение превысило 40%. Однако, полученный эффект был преходящим и статистически значимо отмечался в течение 18–31 недель. Во втором исследовании, включавшем 14 пациентов с гомо- или гетерозиготной формой мутации, препарат был введен в дозе 3×10^{11} или 1×10^{12} генокопий/кг. У половины пациентов до введения препарата были обнаружены антитела к капсиду вируса, так как этот вирус широко распространен. Иммунологическая реакция является серьезной проблемой при использовании ААВ вектора. Наличие нейтрализующих антител, появившихся как результат предшествующих инфекций, может осложнить использование этого вектора при доставке генетического материала в печень и легкие, но не в мышцы, мозг и сетчатку [21]. В период до 12 недель была проведена иммуносупрессивная терапия циклоспорином и микофенолатом мофетилом. При введении АТ одновременно вводили дексаметазон. Однако, иммуносупрессивная терапия не повлияла на продолжительность эффекта. Вместе с тем, наряду со снижением уровня липидов плазмы, АТ вызывал изменение состава ТГ, клиническое улучшение состояния пациентов и снижение частоты развития панкреатита, наблюдавшиеся в течение 12 недель [22].

Клиническая эффективность АТ явилась доказательством того, что вирусные векторы обеспечивают целенаправленную доставку генетического материала в ткани с целью последующего синтеза белков. После успешных клинических испытаний данный лекарственный препарат был зарегистрирован на территории ЕС с обязательным условием для компании-производителя создать и внедрить программу фармаконадзора, план управления рисками, готовить и два раза в год подавать сведения о серьезных нежелательных реакциях, а также создать регистр всех пациентов, получающих терапию препаратом АТ [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nehoff H, Parayath NN, Domanovitch L, Taurin S, Greish K. Nanomedicine for drug targeting: strategies beyond the enhanced permeability and retention effect. *J. of Nanomed.* 2014; (9): 2539–55.
2. Аляутдин РН, Кройтер Й, Харкевич ДА. Доставка лекарственных препаратов в мозг с помощью наночастиц. Экспериментальная и клиническая фармакология 2003; (66): 65–68.
3. Bryant LM, Christopher DM, Giles AR, et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2013; (24): 55–64.
4. Nierman MC, Rip J, Twick J. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *The Netherlands J. of Med.* 2005; (63): 14–22.
5. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol.* 1996; (20): 177–184.
6. Weber CK, Adler G. From Acinar Cell Damage to Systemic Inflammatory Response: Current Concepts in Pancreatitis. *Pancreatol.* 2001; (1): 356–62.
7. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr.* 1982; (36): 950–62.
8. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; (362): 717–31.
9. Eckel R.H. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med.* 1989; (320): 1060–68.
10. Effects of lovaza on lipoprotein composition and function in mild hypertriglyceridemia (ELLF). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00901979>.
11. Van Dam M, Stalenhoef AF, Wittekoek J. Efficacy of concentrated n-3 Fatty acids in hypertriglyceridaemia: a comparison with gemfibrozil. *Clin Drug Invest.* 2001; (21): 175–81.
12. Shyam D, Berns KI. Gene therapy using adeno-associated virus vector. *Clin Microbiol Review* 2008; (43): 583–93.
13. Спутниковый МВ. Генотерапевтические векторные системы на основе вирусов. Биопрепараты 2011; (3): 15–26.
14. Gruntman AM, Bish LT, Mueller C, et al. Gene transfer in skeletal and cardiac muscle using recombinant adeno-associated virus. *Curr Prot Microbiol* 2013; (14): 3–12.
15. Fisher KJ, Jooss K, Alston J. Recombinant adeno-associated for muscle directed gene therapy. *Nat Med.* 1997; (3): 306–31.
16. Rip J, Nierman MC, Jukema JW, et al. Lipoprotein lipase S447X – a naturally occurring gain-of-function. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2006; (6): 1236–45.
17. Wang D, Zhong L, Abu Nahid M, et al. The potential of adeno-associated viral vectors for gene delivery to muscle tissue. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; (11): 345–64.
18. Burnett J, Hooper AJ. Alipogene tiparvovec, an adeno-associated virus encoding the Ser447X variant of the human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin in Mol Ther.* 2009; (11): 681–91.
19. Ross CJ, Liu G, Kuenvenhoven JA, et al. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPL beneficial mutation. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2005; (25): 2143–50.
20. Ross CJ, Twisk J, Bakker AC, et al. Correction of feline lipoprotein lipase deficiency with adeno-associated virus serotype 1-mediated gene transfer of the lipoprotein lipase S447X beneficial mutation. *Hum Gene Ther* 2006; (17): 487–99.
21. Ferreira V, Petry H, Salmon F. Immune Responses to AAV-Vectors, the Glybera Example from Bench to Bedside. *Front Immunol.* 2014; (5): 82–85.
22. Buning H. Gene therapy enters the pharma market: the short story of a long journey. *EMBO Mol Med.* 2013; (5): 1–3.

ОБ АВТОРАХ:

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

Аляутдин Ренад Николаевич. Зам. директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

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

Переверзев Антон Павлович. Начальник отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Чикало Александр Олегович. Эксперт 2 категории лаборатории вирусных вакцин, канд. биол. наук.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Зам. генерального директора по науке, д-р фарм. наук.

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Аляутдин Ренад Николаевич; Alyautdin@expmed.ru

Статья поступила 20.01.2015 г.

REFERENCES

1. Nehoff H, Parayath NN, Domanovitch L, Taurin S, Greish K. Nanomedicine for drug targeting: strategies beyond the enhanced permeability and retention effect. *J. of Nanomed.* 2014; (9): 2539–55.
2. Alyautdin R, Kreuter J, Kharkevich DA. Brain drug delivery using nanoparticles. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2003; (66): 65–68 (in Russian).
3. Bryant LM, Christopher DM, Giles AR, et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2013; (24): 55–64.
4. Nierman MC, Rip J, Twick J. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *The Netherlands J. of Med.* 2005; (63): 14–22.
5. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol.* 1996; (20): 177–184.
6. Weber CK, Adler G. From Acinar Cell Damage to Systemic Inflammatory Response: Current Concepts in Pancreatitis. *Pancreatol.* 2001; (1): 356–62.
7. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr.* 1982; (36): 950–62.
8. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; (362): 717–31.
9. Eckel R.H. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med.* 1989; (320): 1060–68.
10. Effects of lovaza on lipoprotein composition and function in mild hypertriglyceridemia (ELLF). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00901979>.
11. Van Dam M, Stalenhoef AF, Wittekoek J. Efficacy of concentrated n-3 Fatty acids in hypertriglyceridaemia: a comparison with gemfibrozil. *Clin Drug Invest.* 2001; (21): 175–81.
12. Shyam D, Berns KI. Gene therapy using adeno-associated virus vector. *Clin Microbiol Review* 2008; (43): 583–93.
13. Supotnitskiy MV. Viral vector based gene therapeutic systems. *Biopreparaty* 2011; (3): 15–26 (in Russian).
14. Gruntman AM, Bish LT, Mueller C, et al. Gene transfer in skeletal and cardiac muscle using recombinant adeno-associated virus. *Curr Prot Microbiol* 2013; (14): 3–12.
15. Fisher KJ, Jooss K, Alston J. Recombinant adeno-associated for muscle directed gene therapy. *Nat Med.* 1997; (3): 306–31.
16. Rip J, Nierman MC, Jukema JW, et al. Lipoprotein lipase S447X – a naturally occurring gain-of-function. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2006; (6): 1236–45.
17. Wang D, Zhong L, Abu Nahid M, et al. The potential of adeno-associated viral vectors for gene delivery to muscle tissue. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; (11): 345–64.
18. Burnett J, Hooper AJ. Alipogene tiparvovec, an adeno-associated virus encoding the Ser447X variant of the human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin in Mol Ther.* 2009; (11): 681–91.
19. Ross CJ, Liu G, Kuenvenhoven JA, et al. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPL beneficial mutation. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2005; (25): 2143–50.
20. Ross CJ, Twisk J, Bakker AC, et al. Correction of feline lipoprotein lipase deficiency with adeno-associated virus serotype 1-mediated gene transfer of the lipoprotein lipase S447X beneficial mutation. *Hum Gene Ther* 2006; (17): 487–99.
21. Ferreira V, Petry H, Salmon F. Immune Responses to AAV-Vectors, the Glybera Example from Bench to Bedside. *Front Immunol.* 2014; (5): 82–85.
22. Buning H. Gene therapy enters the pharma market: the short story of a long journey. *EMBO Mol Med.* 2013; (5): 1–3.

AUTHORS:

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

Alyautdin RN. Deputy Director of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Doctor of Medical Sciences.

Romanov BK. Director of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Doctor of Medical Sciences.

Pereverzev AP. Head of Department of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Candidate of Medical Sciences.

Chikalo AO. 2nd category expert of the Laboratory of the viral vaccines. Candidate of Biological Sciences.

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

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

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Принята к печати 10.02.2015 г.

Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом

Е.И. Саканян, Т.Б. Шемерянкина, Ю.К. Малкина, М.Н. Лякина, Н.А. Постоюк

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

Резюме: Для профилактики и лечения различных заболеваний, наряду с широким спектром синтетических лекарственных средств, применяются лекарственные средства растительного происхождения. При этом в качестве лекарственных средств растительного происхождения используются не только лекарственные растения и сборы, но и различные галеновые и новогаленовые препараты, индивидуальные биологически активные соединения, выделенные из растений. Рост востребованности лекарственных растительных препаратов, меняющиеся требования регуляторной системы к их эффективности и безопасности при прохождении процедуры регистрации ставят определенные задачи по ее совершенствованию. Проведен обзор данных литературы, посвященных современным требованиям, предъявляемым к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств растительного происхождения. Анализ подходов к проведению доклинических и клинических испытаний лекарственных средств растительного происхождения в России и странах мирового сообщества позволил сделать определенные выводы по степени их гармонизации и возможности унификации.

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения; лекарственный препарат; безопасность; эффективность; доклинические исследования; клинические исследования; регистрация.

Библиографическое описание: Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Малкина ЮК, Лякина МН, Постоюк НА. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 35–39.

MODERN APPROACHES TO HERBAL PREPARATIONS EFFICACY AND SAFETY ASSESSMENT IN RUSSIA AND ABROAD

E.I. Sakanyan, T.B. Shemeryankina, Yu.K. Malkina, M.N. Lyakina, N.A. Postoyuk
Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: For the purpose of prevention and treatment of various diseases, herbal medicinal products are used along with a wide range of small molecule drugs. Herewith herbal preparations are not only herbs and combined herbal products, but also various galenic and new galenic preparations and individual biologically active compounds derived from plants. The growth of demand for herbal medicinal product, the changing requirements of the regulatory system to their safety and effectiveness during the procedure of registration puts certain tasks to improve this procedure. The article provides an overview of the literature data on contemporary requirements for safety and efficacy assessment of herbal preparations. Analysis of approaches to conducting preclinical and clinical studies of herbal preparations in Russia and the international community led to certain conclusions on the degree of their harmonization and possible unification.

Keywords: herbal preparations; medicinal product; safety; efficacy; preclinical studies; clinical studies; marketing authorization.

Bibliographic description: Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Malkina YuK, Lyakina MN, Postoyuk NA. Modern approaches to herbal preparations efficacy and safety assessment in Russia and abroad. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 35–39.

В современном мире для профилактики и лечения различных заболеваний, наряду с широким спектром синтетических лекарственных средств, применяются лекарственные средства растительного происхождения. В последние десятилетия отмечен рост их использования не только в странах Азии и Африки, где они традиционно применялись в течение многих столетий, но также в Европе, США и других странах мирового сообщества. При этом в качестве лекарственных средств растительного происхождения используются не только лекарственные растения и сборы, но и различные галеновые и новогаленовые препараты, индивидуальные биологически активные соединения, выделенные из растений.

В настоящее время существуют различные подходы к терминологии лекарственных средств растительного происхождения. Следует отметить некоторые различия в самом определении лекарственного растительного пре-

парата, продукта и т.д. с принятыми в Российской Федерации, однако смысл их одинаков.

Популярность лекарственных средств растительного происхождения объясняется, прежде всего, их относительной безопасностью по сравнению с препаратами синтетического или биотехнологического происхождения, однако, несмотря на кажущуюся безвредность применения лекарственных растений и их препаратов, оценка их эффективности и безопасности достаточно актуальна.

В связи с этим, деятельность различных международных и региональных организаций, в том числе ВОЗ, направлена на поддержку безопасных и эффективных лекарственных средств растительного происхождения, предназначенных для использования в национальных системах здравоохранения. Существует ряд опубликованных документов, способствующих развитию соответствующей регуляторной практики. В них рассмотрены общие вопросы, касающиеся выбора исследователь-

ского проекта, основных задач доклинических и клинических исследований, подходов к оценке безопасности и эффективности [1, 2].

Для выбора проекта исследования рекомендовано учитывать основные факторы: потенциальную ценность результатов исследования для улучшения здоровья общества с учетом распространенности болезней и практической возможности использования альтернативного метода лечения (фитотерапии), медицинскую ценность местных растений, промышленные и финансовые аспекты.

Для оценки безопасности лекарственных средств растительного происхождения рекомендовано проводить токсикологические исследования, которые требуются в дополнение к документально зафиксированному опыту использования человеком этих растительных объектов, заключающихся в дополнительных исследованиях общей и острой токсичности. Обычно обязателен тест на мутагенность. Если для препарата предусмотрены новое применение, новая технология получения, новый способ введения или более длительный период назначения, могут быть рекомендованы дополнительные исследования, такие как канцерогенность, тератогенность и репродуктивная токсичность.

Для оценки эффективности лекарственных средств растительного происхождения следует применять соответствующие фармакодинамические и общие фармакологические методы с использованием моделей на животных или биологические исследования, которые тесно соотносятся с заболеванием человека. Следует точно определять или охарактеризовывать фармакологические и клинические эффекты действующих активных веществ и, если известно, их элементы с терапевтической активностью.

Основными задачами клинического исследования лекарственных средств растительного происхождения являются определение безопасности и эффективности традиционно используемых лекарственных средств растительного происхождения, создание новых лекарственных средств растительного происхождения, изучение новых показаний для существующих лекарственных средств растительного происхождения, изменение дозы лекарственного препарата или способа приема. В проведении исследований приветствуется консультирование со специалистами, практикующими традиционную медицину.

Оценка безопасности в клинических исследованиях должна охватывать все соответствующие аспекты оценки безопасности лекарственного средства. При оценке безопасности, как правило, следует принять во внимание документированный опыт, полученный за длительный период использования. Также рекомендовано учитывать тот факт, что в случае использования лекарственных средств растительного происхождения в течение длительного периода есть вероятность возникновения хронического токсикологического риска, который может быть не определен, в связи с чем одна из основных целей исследований 4 фазы – обнаружение крайне редко встречающихся случаев токсичности, не установленных ранее. Новые данные экспериментов требуют пересмотра оценки соотношения польза/риск.

Также отмечен ряд сложностей, связанных с контролем безопасности растительных лекарственных препаратов: ошибочное использование вредных растений, фальсификация, загрязненность токсическими или вредны-

ми веществами, передозировка, неправильное применение, использование лекарственных средств растительного происхождения одновременно с другими фармакотерапевтическими средствами.

Отмечено, что условия и методы изучения, оценка безопасности и эффективности лекарственных средств растительного происхождения более сложны, чем для «стандартных» (общепринятых) фармацевтических препаратов. Одно лекарственное растение может содержать сотни природных компонентов, комбинированное лекарственное средство растительного происхождения может превышать это количество в несколько раз. Если из лекарственного растения будет выделено каждое действующее вещество, то значительно возрастет потребность в необходимом времени и ресурсах для изучения каждого из них.

В случае традиционного использования лекарственных средств растительного происхождения, трактаты традиционных медицинских систем, такие как классические тексты Аюрведы, традиционной китайской медицины, Унани, Сидха и опыт их использования могут служить доказательством эффективности.

В странах Европейского Союза нормативно-правовое регулирование осуществляется на основании Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС и дополняющей ее Директивы Совета ЕС 2004/24/ЕС и сопутствующих руководств.

В апреле 2011 г завершился переходный период, установленный Директивой 2004/24/ЕС. Эта директива предусматривает новые требования к регистрации лекарственных средств растительного происхождения и гармонизирует процесс лицензирования, информирования и обеспечение безопасности по лекарственному растительному сырью и препаратам в Европейском Союзе [3, 4].

В настоящее время по законодательству ЕС лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья должны находиться в пределах одной из следующих категорий [5].

1. Традиционные лекарственные средства растительного происхождения, которые находятся в медицинском применении более чем 30 лет, имеют доказанную безвредность в заданных условиях использования, и их фармакологическое действие или эффективность достоверны на основании длительного применения и опыта. Данная категория, как правило, имеет достаточные данные по безопасности и убедительной эффективности, в связи с чем проведение доклинических исследований не требуется.

2. Лекарственные средства растительного происхождения с признанным использованием, которые имеют признанную эффективность и допустимый уровень безопасности и разрешены в течение более чем 10 лет в стране ЕС, что подтверждается научной литературой.

3. Другие лекарственные средства растительного происхождения, которые не попадают под эти две категории. Для них необходимо получение данных о безопасности и эффективности от компании или комбинации собственных исследований и библиографических данных.

Руководящие документы в отношении эффективности и безопасности в целом придерживаются основных принципов, регламентированных ВОЗ.

На основании существующих законодательных документов, результаты доклинических испытаний и клинических исследований не требуются для лекарственных

средств из растительного сырья с признанным опытом использования, они заменяются соответствующими научными данными, доказывающими общепризнанную эффективность и достаточный уровень безопасности. Как правило, документальный опыт является основой доклинической оценки традиционных и признанных лекарственных средств из растительного сырья. Во всех случаях, когда опубликованные данные недостаточны, необходимо проведение дополнительных испытаний, в неясных или сомнительных случаях требуются повторные испытания.

В отношении исследований токсичности, при наличии достаточных данных испытаний на людях, не требуется проведение исследований токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз, имунотоксичности, а также испытаний местной переносимости традиционных и признанных лекарственных средств растительного происхождения.

Фармакологические испытания обычно не требуются, но при возможном фармакокинетическом взаимодействии с другими лекарственными средствами должна быть рассмотрена возможность исследования фармакокинетического взаимодействия в условиях *in vitro*.

Репродуктивные токсикологические исследования фертильности необходимы в случаях, когда средство показано к применению при беременности или имеются данные о гормоноподобном действии или о традиционном применении для регулирования фертильности. Испытания репродуктивной токсичности на животных не являются необходимыми, оценка результатов изучения научной литературы и постмаркетингового опыта не указывает на наличие репродуктивной токсичности и лекарственное средство не подразумевает применение в период беременности и лактации, представлены результаты исследований у беременных женщин и новорожденных, лекарственное средство не применяется у женщин с репродуктивным потенциалом [6].

Исследования генотоксичности рекомендовано начинать с испытаний *in vitro* и при положительных результатах — проводить исследованиями *in vivo*. Результаты, не выявляющие генотоксичность одного специфического химического класса, могут распространяться на другие лекарственные препараты из растительного сырья без необходимости дальнейших испытаний.

При подозрении наличия канцерогенного потенциала проводятся исследования канцерогенности с оценкой причин возможных канцерогенных эффектов, включая следующие аспекты: связь с исследованиями генотоксичности и возможность уточнения в дальнейших исследованиях генотоксичности *in vivo*, возможность эпигенетического механизма, объем и качество имеющихся научных данных для положительной оценки соотношения польза/риск.

Токсикокинетические данные необходимы для исследований новых лекарственных средств растительного происхождения.

Для признанных лекарственных средств растительного происхождения в фиксированных комбинациях оцениваются данные по отдельным компонентам, такие как улучшение соотношения польза/риск вследствие усиления или потенцирования терапевтической активности действующих веществ с высоким уровнем эффективности и лучшим профилем безопасности в комбинации, или более высокий уровень эффективности по сравнению с применением только одной субстан-

ции и сокращение терапии (например, сокращение дозировки). Также оцениваются потенциальные недостатки, такие как увеличение различных побочных реакций, специфичных для каждого биологически активного вещества, значительное различие в продолжительности действия этих веществ, возможность фармакодинамического взаимодействия между биологически активными веществами [7].

Согласно положениям Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», *безопасность лекарственного средства* определена как характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью, а *эффективность лекарственного препарата* — как характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности. В целях получения доказательств безопасности и эффективности лекарственного средства проводят его доклиническое и клиническое исследование.

В Российской Федерации доклинические испытания лекарственных средств растительного происхождения проводятся в соответствии с Методическими указаниями о порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических лекарственных средств [8] и Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9], в которых детально описаны объем требований к документации и комплекс процедур, гарантирующих всестороннее изучение нового лекарственного средства природного происхождения в соответствии с современными требованиями, сопоставимыми с мировым уровнем.

Так, аналогично международной практике, закреплена возможность медицинского применения без проведения доклинических и клинических испытаний для традиционных препаратов, которые не содержат токсичных ингредиентов в опасных дозах и хорошо изученного и официального растительного сырья или сборов, которые не содержат биологически активных веществ с высокой вероятностью развития токсического действия.

Не являются необходимыми доклинические исследования для хорошо изученного и официального растительного сырья или растительного сбора в соответствующих дозах и по соответствующим показаниям, несмотря на наличие в его составе биологически активных соединений с высокой вероятностью развития токсического действия; для традиционного препарата, широко применяемого в традиционной медицинской практике и содержащего неофициальные в Российской Федерации растительные объекты, в том числе в токсичных дозах; для сбора, содержащего в своем составе лекарственное растительное сырье, разрешенное к применению в качестве лекарственного средства из «Списка лекарственного растительного сырья, не разрешенного к медицинскому и пищевому использованию в составе сборов и чаев», в дозах, не превышающих безопасные (например, трава ландыша, листья ландыша, цветки ландыша, листья красавки, трава донника аптечного).

В остальных случаях объем доклинических испытаний зависит от дозы токсичного ингредиента и харак-

тера проявляемого им фармакологического действия или наличия нового биологически активного соединения, входящего в официальное или неофициальное лекарственное растительное сырье монокомпонентного или комплексного лекарственного средства растительного происхождения. В Российской Федерации испытания могут включать в себя изучение общей и специфической фармакологической активности лекарственного растительного сырья и препаратов, изучение острой, подострой, субхронической и хронической токсичности, специфических видов возможного токсического действия (канцерогенное, мутагенное, тератогенное действие, эмбриотоксичность, аллергизирующие и местнораздражающие свойства и др.), а также экспериментальное изучение схем лечения, связанных с передозировкой, отравлениями и наличием сведений о влиянии на иммунную систему. К примеру, изучение фармакологической активности в полном объеме проводят для новых оригинальных монокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения на основе нового биологически активного соединения, выделенного из разрешенных видов лекарственного растительного сырья или на основе нового (неофициального в Российской Федерации) вида лекарственного растительного сырья, а также для новых комплексных лекарственных средств растительного происхождения, имеющих в своем составе неофициальные виды лекарственного растительного сырья или полученные на их основе субстанции. Фармакокинетические исследования проводят для новых лекарственных средств растительного происхождения, представляющих собой индивидуальное биологически активное соединение.

В настоящее время продолжен поиск подходов в отношении особенностей доклинического изучения лекарственных средств растительного происхождения. Так, в литературе принято выделять группы лекарственных растительных препаратов в зависимости от содержащихся в них биологически активных веществ: лекарственные растительные препараты, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества, и лекарственные растительные препараты на основе растений, не содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества. Они имеют ряд особенностей в отношении состава, фармакокинетических параметров, спектра лечебных эффектов, диапазона доз, прогнозируемых побочных эффектов [10]. Также предложено классифицировать средства растительного происхождения по разнообразию и степени выраженности лечебных и побочных эффектов.

В случаях изучения лекарственного растительного сырья, реализуемого в виде измельченного сырья в пачках или фильтр-пакетах, объем доклинических токсикологических исследований определяется сведениями о безопасности применения данного растительного сырья в отечественной и зарубежной медицине (обзор литературы), химическим составом, регистрацией в зарубежных странах, наличием в фармакопеях [11].

Клинические испытания препаратов растительного происхождения в Российской Федерации проводятся в соответствии с Методическими указаниями о порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических

лекарственных средств [8] и Руководству по проведению клинических исследований лекарственных средств [12], с учетом основополагающих этических принципов Хельсинской Декларации, Правил GCP и действующими нормативными требованиями, на основании проведенных ранее доклинических исследований.

В целом подходы к изучению клинической эффективности и безопасности не отличаются от таковых для синтетических лекарственных средств. Оценка эффективности осуществляется на основании выбранных показателей эффективности и критериев ее оценки, включающих клиническую и лабораторно-инструментальную оценку. Для оценки безопасности используются непредвиденные и ожидаемые нежелательные явления/реакции.

Согласно методическим указаниям, могут быть разрешены к медицинскому применению без клинических испытаний: лекарственные растительные препараты, которые традиционно использовались в одной или нескольких странах мира и не содержат токсичных биологически активных веществ; зарубежные препараты растительного происхождения, содержащие только официальные компоненты и предлагаемые по соответствующим показаниям; отечественные препараты, в которых растительное сырье или растительный сбор не содержит биологически активных веществ с высокой вероятностью развития токсического действия, хорошо изучены и официальные в Северной Америке или Европе; растительные сборы из разрешенного к применению в качестве лекарственного средства лекарственного растительного сырья по соответствующим показаниям.

Проведение клинических испытаний является обязательным для любых препаратов в лекарственных формах для парентерального применения, препаратов с неофициальными в Российской Федерации компонентами или содержащими биологически активные вещества с высокой и средней вероятностью развития токсического действия, препаратов в новых лекарственных формах или по новым показаниям, отечественных препаратов в виде сборов из лекарственного растительного сырья, относящегося к «Списку лекарственного растительного сырья, не разрешенного к медицинскому и пищевому использованию в составе сборов и чаев».

Таким образом, существует определенная регуляторная практика в отношении оценки безопасности и эффективности лекарственных средств растительного происхождения. Исследователи растительных лекарственных средств придерживаются основных принципов, используемых для оценки синтетических лекарственных препаратов. Требования и подходы к изучению и оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в Российской Федерации закреплены в соответствующих руководствах и гармонизированы с международной практикой. Ведется непрерывная работа, направленная на продолжение гармонизации отечественных законодательных требований с международной практикой и в первую очередь – с Европейским Союзом. В частности, предложено внести изменение в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» по проведению регистрации и экспертизы определенных категорий лекарственных растительных препаратов в упрощенном порядке.

ЛИТЕРАТУРА

1. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva: WHO; 2000. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip42e/>.
2. Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines. Manila: WHO Regional office for the Western Pacific; 1993. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/wpro/-1993/9290611103.pdf>.
3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to Medicinal Products for Human Use with amendments. Official Journal L-311, 28.11.2004; 67-128.
4. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L-136, 30.04.2004; 85-90.
5. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp.
6. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medical products/substances/preparations. London, 7 September 2006. Doc. Ref. EMEA/HMPC/104613/2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003644.pdf.
7. Guideline on clinical assessment of fixed combination of herbal substances/ herbal preparations. London, 11 January 2006. Doc. Ref. EMEA/HMPC/166326/2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003645.pdf.
8. Методические указания о порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических лекарственных средств. Министерство здравоохранения и медицинской промышленности РФ, Управление государственного контроля качества лекарственных средств и медицинской техники. М.; 1994.
9. Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К; 2012.
10. Лесювская ЕЕ, Верстакова ОЛ, Арзамасцев ЕВ, Пасхина ОЕ и др. Критерии оценки эффективности и безопасности препаратов растительного происхождения на этапе доклинических испытаний и предрегистрационной фармакотоксикологической экспертизы. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2007; (4): 77-83.
11. Крепкова ЛВ, Бортникова ВВ, Сокольская ТА. Некоторые аспекты токсикологического изучения лекарственных препаратов, созданных на основе лекарственного растительного сырья. Фундаментальные исследования 2013; 9(2): 256-8. Available from: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10001465.
12. Хабриев РУ, ред. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств. М.: Медицина; 2005.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

Малкина Юлия Константиновна. Младший научный сотрудник отдела государственной фармакопей и фармакопейного анализа.

Лякина Марина Николаевна. Заместитель начальника управления экспертизы № 3, д-р фарм. наук.

Постюк Наталья Александровна. Старший научный сотрудник отдела государственной фармакопей и фармакопейного анализа, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Малкина Юлия Константиновна; Malkina@expmed.ru

Статья поступила 10.10.2014 г.

REFERENCES

1. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva: WHO; 2000. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip42e/>.
2. Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines. Manila: WHO Regional office for the Western Pacific; 1993. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/wpro/-1993/9290611103.pdf>.
3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to Medicinal Products for Human Use with amendments. Official Journal L-311, 28.11.2004; 67-128.
4. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L-136, 30.04.2004; 85-90.
5. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp.
6. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medical products/substances/preparations. London, 7 September 2006. Doc. Ref. EMEA/HMPC/104613/2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003644.pdf.
7. Guideline on clinical assessment of fixed combination of herbal substances/ herbal preparations. London, 11 January 2006. Doc. Ref. EMEA/HMPC/166326/2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003645.pdf.
8. Methodical instructions on the procedure for pre-clinical and clinical study of drugs of natural origin and homeopathic medicines. Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation, Office of the State quality control of medicines and medical equipment. Moscow; 1994.
9. Mironov AN, ed. Guidelines for pre-clinical trials of drugs. Part I. Moscow: Grif i K; 2012.
10. Lesiovskaya EE, Verstakova OL, Arzamastsev EV, Pashkina OE, et al. Criteria for assessing the efficacy and safety of herbal drugs on the stage of pre-clinical trials and pre-registration pharmacotoxicological examination. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2007; (4): 77-83.
11. Krepkova LV, Bortnikova, Sokolskaya TA. Some aspects of the toxicological study of drugs based on medicinal plants. Fundamentalnye issledovaniya 2013; 9(2): 256-8. Available from: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10001465.
12. Habriev RU, ed. Guidelines for clinical trials of new drugs. Moscow: Meditsina; 2005.

AUTHORS:

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

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

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

Malkina YK. Junior researcher of the Department of State Pharmacopoeia and pharmacopoeia analysis.

Lyakina MN. Deputy head of Expertise office of medicines № 3. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Postoyuk NA. Senior researcher of the Department of State Pharmacopoeia and pharmacopoeia analysis. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 30.10.2014 г.

Трансляционные исследования. Перспективы в России

А.С. Колбин^{1,2}, Р.А. Гапешин², С.М. Малышев²

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034,
Санкт-Петербург, Россия

Резюме: В последние годы в здравоохранении пришли к пониманию, что любая медицинская технология должна быть подвергнута экспертной оценке. Одним из ведущих вопросов в оценке медицинских технологий является возможность переноса данных действенности на эффективность. Действенность и эффективность являются также составными частями трансляционных (операционных) исследований, осуществляющих переход от фундаментальных знаний к клинической практике. Изучение действенности и эффективности, а также проведение трансляционного исследования в целом, позволяет оценить целесообразность применения медицинской технологии в определенной группе населения по клиническим исходам и затратам. Проблема разрозненности биомедицинских данных может быть решена путем проведения трансляционных (операционных) исследований, в рамках которых медицинская технология оценивается и с позиций фундаментальной науки. Процесс трансляции длителен, однако в конечном итоге дает целостное и всестороннее представление об исследуемой медицинской технологии, что в свою очередь позволит правильно внедрить ее в клиническую практику и систему здравоохранения.

Ключевые слова: оценка медицинских технологий (ОМТ); действенность; эффективность; трансляционные исследования.

Библиографическое описание: Колбин АС, Гапешин РА, Малышев СМ. Трансляционные исследования. Перспективы в России. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 40–44.

TRANSLATIONAL RESEARCH. PROSPECTS IN RUSSIA

A.S. Kolbin^{1,2}, R.A. Gapeshehin², S.M. Malyshev²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Moscow, Russia

²Saint Petersburg State University. 199034, Moscow, Russia

Abstract: In recent years health care professionals came to understanding that any medical technology should be a subjected of expert evaluation. One of the key issues in the evaluation of medical technologies is the ability to transfer effectiveness data to efficacy. Effectiveness and efficacy are also a part of translational (operational) research, transferring from basic knowledge to clinical practice. Effectiveness and efficacy studies, as well as translational research usually allow to evaluate the reasonability of the use of medical technology in a defined group of population in terms of clinical outcomes and costs. The problem of fragmented biomedical data can be solved by means of conducting translational (operational) research in which medical technology is evaluated from the perspective of fundamental science. The translation process takes quite a long time, but eventually gives a holistic and comprehensive idea about the investigational medical technology, which will allow its correct implementation into clinical practice and health care system.

Key words: Health Technology Assessment (HTA); effectiveness; efficacy; translational research.

Bibliographic description: Kolbin AS, Gapeshehin RA, Malyshev SM. Translational research. Prospects in Russia. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 40–44.

В последние десятилетия в большинстве стран мира пришли к пониманию того, что медицинские технологии (МТ) должны быть подвергнуты анализу до того, как они будут профинансированы со стороны государства, страховых компаний или любого другого плательщика [1]. В связи с этим был предложен специальный термин – оценка медицинских технологий (ОМТ – Health Technology Assessment (HTA)). Ряд авторов расширяет данное определение, и в литературе можно встретить такие определения, как оценка технологий, применяемых в здравоохранении (ОТЗ), или оценка технологий здравоохранения [2, 3]. В любом случае, для ОМТ (ОТЗ) необходим предмет экспертизы – это МТ, результат применения которой представлен в виде некой единицы измерения. Различают два понятия: действенность и эффективность. Действенность подразумевает достижение исследуемой МТ поставленных задач в условиях предрегистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ), тогда как эффективность оценивают в условиях повседневной медицинской практики. Особую роль отводят сравнительным исследованиям – как сравнительной действенности, так и сравнительной эффективности [4].

Все эти показатели являются основным инструментом, без которого невозможно проведение ОМТ.

Вопросом, рассматриваемым экспертами в области ОМТ, является потенциальная возможность переноса данных действенности на эффективность. Какими инструментами это возможно сделать, и возможно ли это вообще? С целью ответить на эти вопросы и был проведен представленный ниже обзор литературы.

Целью настоящей работы стало проведение обзора научных публикаций, посвященных возможности адаптации и переноса данных по действенности на эффективность.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор проводили по методологии поиска научных статей, опубликованных в период с 1990 по 2014 в электронных базах данных Medline, PubMed, Cochrane review, EMBASE. При этом в поисковый запрос были включены следующие слова в различных комбинациях: efficacy, effectiveness, translational research, translatability, trial, tools и др. На первом этапе были отобраны 84 научные статьи, посвященные действенности и эффективности. Затем проводили анализ отобранных публикаций

на соответствие следующим критериям включения/исключения:

Критерии включения: в обзор были включены статьи, посвященные изучению взаимоотношений действенности и эффективности, возможностей перехода от одного к другому, а также методологии трансляционных исследований.

Критерии исключения: в обзор не вошли статьи, посвященные частным проблемам перевода действенности в эффективность или отдельным трансляционным исследованиям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 76 публикаций, отобранных на первоначальном этапе, 58 соответствовали критериям включения, из которых после оценки критериев исключения в окончательный анализ были отобраны 54 публикации, посвященные экспертной оценке возможности адаптации данных действенности к эффективности.

Основные термины, применяемые в настоящем анализе

Действенность (efficacy) — эффект от медицинской технологии, полученный в условиях проведения РКИ [4, 5].

Медицинские технологии — технологии профилактики и реабилитации, вакцины, лекарственные средства (ЛС), терапевтические белки, изделия медицинского назначения (приборы), терапевтические и хирургические процедуры, а так же системы, служащие охране и укреплению здоровья [6].

Оценка медицинских технологий (ОМТ, Health Technology Assessment (HTA)) — междисциплинарная область, изучающая медицинские, социальные, этические и экономические аспекты применения медицинских технологий (ЛС, биопрепараты, изделия медицинского назначения и т.д.) [1].

Прагматическое клиническое исследование (ПКИ, pragmatic clinical trials) — рандомизированное проспективное клиническое исследование, в котором уход за пациентом от момента рандомизации до момента вмешательства медперсонал осуществляет в соответствии со своей обычной (повседневной, рутинной) практикой (typical practice) [4].

Трансляционные (операционные) исследования — технологии, позволяющие адаптировать результаты научных исследований к применению в клинической практике [7].

Эффективность (effectiveness) — эффект от медицинской технологии, полученный в реальных условиях у конкретного пациента [4, 5].

Различия между действенностью и эффективностью

В 2005 году в рамках Европейской комиссии с участием стран-членов Европейского союза, а также широкого круга заинтересованных сторон, был создан Фармацевтический Форум для анализа проблем, связанных с предоставлением пациентам информации о лекарствах, ценообразовании (pricing), политике возмещения (reimbursement policy), оценке сравнительной эффективности (REA). В отчете Форума за 2008 год были приняты рабочие определения эффективности, сравнительной (относительной) эффективности, действенности и сравнительной (относительной) действенности [5]. Также был проведен опрос среди директоров 12-ти Центров доказательной медицины в США и Канаде с целью определить критерии различий между данными поня-

тиями [8]. Были установлены следующие критерии различия: исследуемая группа населения, критерий отбора пациентов, исход заболевания, длительность исследования, оценка нежелательных явлений (НЯ), адекватное число наблюдений для оценки минимальных изменений в состоянии пациентов, анализ задач медицинского вмешательства [8].

Исследования с выявлением действенности обычно проводят специалисты в конкретной медицинской области (врачи-исследователи) с использованием современного оборудования в специализированных медицинских центрах. Эти исследования имеют строгий протокол, разработанный и контролируемый специалистами в области проведения клинических или доклинических исследований. Для изучения действенности производится отбор участников для исключения лиц, потенциально не реагирующих на исследуемую терапию, а также для уменьшения числа возможных НЯ [8]. Как правило, действенность получают под контролем исследовательских организаций (контрактно-исследовательских — CRO) или медицинских отделов фармацевтических компаний. Важно, что вся полученная информация собирается по требованиям регулятора, который в будущем и будет регистрировать медицинскую технологию (лекарство, биопрепарат, изделия медицинского назначения и т.д.).

Действенность и эффективность не являются дискретными понятиями и являются частью одного диапазона, поэтому практически невозможно провести исследование только действенности или только эффективности [9]. Исследования по эффективности отражают ту медицинскую помощь, которая может быть предоставлена группам населения, проживающим на данной территории. При установлении эффективности отбор пациентов для исследования должен отражать гетерогенность популяции: информацию о проживающих в данном регионе, их заболеваниях, приверженность лечению и параллельное использование других МТ.

В клинических исследованиях как по выявлению действенности, так и эффективности используют субъективные и объективные данные, такие как появление или исчезновение определенных симптомов, лабораторные и инструментальные показатели, продолжительность времени до рецидива заболевания и т.д. Для разграничения этих понятий выделяют суррогатные, композитные и клинические «точки». Анализ исходов от применения медицинской технологии, например, работоспособность, качество жизни, смертность и т.д., также применяют как для понятия «эффективность», так и «действенность». Однако, это не всегда возможно из-за дефицита информации по эффективности [4].

Действенность характеризует внутреннюю валидность эксперимента, т.е. насколько полно исследование решает поставленные перед ним задачи, а эффективность — внутреннюю и внешнюю (в большей степени) валидность, или применимость результатов эксперимента к повседневной практике и возможность их обобщения [10]. Внутренняя валидность результатов зависит от исследователя и от самого исследуемого явления. Уровень внешней валидности может быть различным под воздействием таких факторов, как возраст, генетический фон, пол, расовая принадлежность, состояние национальной системы здравоохранения, отношения между врачом и пациентом и т.д. При этом

отмечено, что увеличение внешней валидности приводит к снижению внутренней, и наоборот. Поэтому необходимо равновесие, при котором удовлетворительная внутренняя валидность будет сочетаться с высоким уровнем внешней [8].

Основной критерий методологического различия между действенностью и эффективностью — пред-регистрационные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования.

РКИ являются идеальным методом оценки действенности, так как они минимизируют вероятность ошибок путем стандартизации вмешательства и двойного слепого подхода [9]. Однако РКИ, будучи по своей сути редукционистским методом, при анализе всех включенных в исследование пациентов («Intention-to-treat» analysis) подразумевает строгое следование протоколу, постоянную доступность МТ и — условно — стопроцентную приверженность лечению. РКИ также используются и для оценки эффективности, но имеют минимум ограничений в действиях исследователя по изменению дозы, схемы применения вмешательства или сопутствующей терапии, а также сравнение нового вмешательства идет с уже применяемым в практике, а не с плацебо [9]. Однако существуют примеры того, как результаты РКИ, показывающие эффективность некоторого вмешательства, не находят в достаточной мере своего воплощения в клинической практике или же применяются неадекватно [11–13]. Ситуация, при которой данные о действенности МТ не переходят в данные об эффективности и/или в клиническую практику, описывается в зарубежной литературе как «трудности перевода» (lost in translation) [14]. Kessler и соавт. (2011) предлагают решить эту проблему радикально, введя десятилетний мораторий на РКИ [15]. В течение этого срока исследователи смогут оценить потенциал накопленных экспериментальных данных и провести соответствующие исследования эффективности (например, ПКИ), причем многократно, в различных популяциях, регионах и т.д. ПКИ — это рандомизированное проспективное клиническое исследование, в котором, следуя рандомизации вмешательства, ведение пациента осуществляет врач-специалист [16]. ПКИ предназначены для сохранения преимуществ рандомизации при обработке полученных результатов в повседневной практике. Прагматическое исследование проводится среди пациентов, имеющих характерные сопутствующие заболевания или состояния и получающих сравниваемые варианты лечения в обыденной практике, а также исследуются демографические группы по данным заболеваниям. ПКИ имеют также критерий исключения по соображениям безопасности, так как некоторые пациенты не станут получать исследуемое лечение в обычных условиях [9]. Также может быть проведен анализ полученных результатов для выявления факторов, которые могут опровергнуть сделанные выводы [17].

Возможности переноса данных действенности на эффективность. Трансляционные исследования

Действенность и эффективность, по сути, представляют собой единый континуум информации, меняющийся при приближении условий исследования к реальным. Существуют разные подходы к детализации этой величины.

Noagwood и соавт. (1995) предположили, что возможность соотнесения результатов действенности и

эффективности зависит от трех переменных [18]. Во-первых, от валидности: внутренняя валидность характерна для термина действенность; внутренняя и внешняя — эффективности. Во-вторых, от медицинского вмешательства: высокоструктурированное, краткосрочное характерно больше для действенности; долгосрочное, не столь жестко контролируемое — эффективности. В-третьих, от исходов: изменение отдельных показателей или симптомов — действенность; более комплексный подход — эффективность [18].

Для правильного позиционирования испытания между ПКИ и РКИ с учетом целей исследования была создана схема PRECIS (Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary). Первоначальной задачей схемы было описание дизайна с помощью узловых или ступенчатых диаграмм, где каждый из ее десяти доменов представлен линией, иллюстрирующей диапазон от прагматических до РКИ. Однако, были созданы различные модификации, включающие количественное определение места исследования в данном диапазоне, используя числовые рейтинговые системы. Всем десяти доменам по отдельности выставляются баллы (чаще от 1 до 5), после чего испытанию ставится оценка — среднее арифметическое от баллов каждой из составляющих [19].

Сведения о действенности и эффективности, хотя и имеют разное применение, считаются одинаково необходимыми в ОМТ. Потребность в накоплении комплексной информации о механизме действия, безопасности, действенности и эффективности МТ привела к появлению нового, синтетического типа биомедицинских исследований, известных как трансляционные (операционные). Их целью является реализация фундаментальных знаний и результатов научных открытий в повседневной клинической практике [20]. На сегодняшний день переход от фундаментальных исследований к клиническим занимает не один десяток лет, и далеко не каждое научное открытие транслируется в практику [21–24].

Структура трансляционного исследования по-прежнему остается предметом споров. В 2007 году в ходе разработки так называемой «Дорожной карты медицинских исследований Национального Института Здоровья» была предложена наиболее широко используемая сегодня концепция «трех Т», соответствующих трем периодам трансляции [25]. Период первый (Т1) соответствовал переходу от данных фундаментального исследования к клинической действенности. Период второй (Т2) — переход от действенности к клинической эффективности. Период третий — Т3, переход от эффективности к реализации на уровне организации здравоохранения [26]. Следует отметить, что разными авторами суть самих стадий может пониматься по-разному [25, 27, 28].

В целом же, можно сказать, что трансляционное исследование проходит «доклиническую» (фундаментальную), «клиническую» и «постклиническую» стадии; целью последней является оценка вмешательства в условиях реальной практики [29]. Иначе говоря, это движение «от лабораторного стола к постели больного» (from bench to bedside) и далее — к системе здравоохранения [30].

Результатом доклинических исследований является информация о токсичности лекарств, фармакокинетических показателях и т.д. В любом случае возникает вопрос о правомерности экстраполяции этих данных на человеческий организм, кроме того, далеко не для всех

заболеваний разработаны репрезентативные модели [31]. Вместе с тем, проведение доклинических исследований позволяет существенно сократить затраты на проведение первой и последующих фаз клинических исследований, отсеивая на столь раннем этапе принципиально неэффективные или опасные лекарства. Некоторые исследователи видят выход в использовании биомаркеров, то есть доступных для определения и оценки у человека и лабораторного животного величин, как объектов трансляции фундаментальных исследований в клинические. Результаты клинического и доклинического испытания должны быть сопоставимы (например, благодаря биомаркерам) и подчиняться единой логике, для чего был создан консорциум по биомаркерам (Biomarkers Consortium) [32].

Фармацевтические компании разрабатывают системы по управлению данными, такие как платформа tranSMART, позволяющая ученым размещать и обмениваться данными, например клиническими наблюдениями или случаями нежелательных эффектов и т.п. Исследователи Schumacher et al предлагают создать целостную систему, включающую программное обеспечение для мониторинга настоящих испытаний и аккумуляции получаемой информации, например OpenClinica, базы данных геномики, протеомики и метаболомики, tranSMART, вспомогательных ресурсов и системы общего анализа, такие как Genedata Analyst [33].

Были созданы гранты, такие как Clinical and Translational Science Awards (CTSAs), The Translational Medical Research Award, Bedside-to-Bench Award для поощрения исследований в области трансляционной медицины [34]. Многие исследовательские медицинские центры, такие как City of Hope в Калифорнии, на полученные средства создали центры по проведению трансляционных исследований [35].

В Российской Федерации (РФ) в 2011 году была проведена Всероссийская научная школа «Трансляционная медицина: международный опыт и тенденции развития в России», по итогам которой было решено сосредоточиться на ускорении внедрения результатов фундаментальных исследований в клиническую практику за 3–5 лет и формировании «дорожных карт» [36]. В РФ многие крупные научные центры, такие как Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, получили гранты Правительства на проведение трансляционных исследований. С 2014 года выпускает-

ся научно-практический рецензируемый медицинский журнал «Трансляционная медицина», публикующий статьи и обзоры, посвященные новым подходам внедрения научных разработок в клиническую практику [37].

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, определение действенности и эффективности является одним из важнейших элементов ОМТ. Но многие исследователи сегодня констатируют крен в сторону экспериментальных исследований, не предоставляющих информации о поведении МТ в условиях реальной практики. В определенной степени это выгодно фармацевтическим компаниям. Во-первых, действенность МТ скорее будет выше эффективности, поскольку последняя подразумевает сочетание свойств МТ с внешними условиями, например, с обеспечением доступности вмешательства, высокой приверженности лечению и т.д. Во-вторых, оценка эффективности означает затраты на дополнительный этап исследований (неинтервенционные исследования), в котором решающую роль должны играть корректно выполненные прагматические или обсервационные исследования, в результате которых может быть выявлена низкая или даже нулевая эффективность МТ [38].

Вместе с тем, необходимость оценки эффективности очевидна, ведь именно эта информация позволяет клиницисту принять решение о применении той или иной МТ в ходе терапии. Важнейшее значение здесь имеют условия, в которых проводились исследования, насколько они аналогичны тем условиям, с которыми имеет дело врач: контингент пациентов, национальная система здравоохранения и т.п. Поэтому были предложены системы оценки применимости результатов действенности к реальной клинической практике (например, RE-AIM, PRECIS) [19, 39].

Преимущество исследований действенности и эффективности позволила бы повысить их информативность. Проблема разрозненности биомедицинских данных может быть решена путем проведения трансляционных (операционных) исследований, в рамках которых МТ оценивается и с позиций фундаментальной науки. Процесс трансляции длителен, однако в конечном итоге дает целостное и всестороннее представление об исследуемой МТ, что в свою очередь позволит правильно внедрить ее в клиническую практику и систему здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Garrido MV, Kristensen FB, Nielsen CP, et al. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. ВОЗ; 2010.
2. Хабриев РУ, Ягудина РИ, Правдюк НГ. Оценка технологий здравоохранения. М.: Медицинское информационное агентство; 2013.
3. Белоусов ЮБ, ред. Оценка медицинских технологий. М.: ОКИ; 2013.
4. Kleijnen S, George E, Goulden S, et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions. Value In Health 2012; (15): 954–60.
5. High Level Pharmaceutical Forum. Core principles on relative effectiveness. 2008.
6. Available from: <http://www.inahta.net>.
7. Wagner P, Srivastava S. New paradigms in translational science research in cancer biomarkers. Translational Research 2012; (4): 343–53.
8. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, et al. A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies. Journal of Clinical Epidemiology 2006; (10): 1040–48.
9. Singal A, Higgins P, Waljee A. A Primer on Effectiveness and Efficacy Trials. Clinical and Translational Gastroenterology 2014; (5): 1–4.
10. Marchand E, Stice E, Rohde P, et al. Moving from efficacy to effectiveness trials in prevention research. Behaviour Research and Therapy 2011; (1): 32–41.

REFERENCES

1. Garrido MV, Kristensen FB, Nielsen CP, et al. Health technology assessment and health policy in Europe. WHO; 2010 (in Russian).
2. Habriev RU, Yagudina RI, Pravdyuk NG. Health technology assessment. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013 (in Russian).
3. Belousov YuB, ed. Health Technology Assessment. Moscow: OKI; 2013 (in Russian).
4. Kleijnen S, George E, Goulden S, et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions. Value In Health 2012; (15): 954–60.
5. High Level Pharmaceutical Forum. Core principles on relative effectiveness. 2008.
6. Available from: <http://www.inahta.net>.
7. Wagner P, Srivastava S. New paradigms in translational science research in cancer biomarkers. Translational Research 2012; (4): 343–53.
8. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, et al. A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies. Journal of Clinical Epidemiology 2006; (10): 1040–48.
9. Singal A, Higgins P, Waljee A. A Primer on Effectiveness and Efficacy Trials. Clinical and Translational Gastroenterology 2014; (5): 1–4.
10. Marchand E, Stice E, Rohde P, et al. Moving from efficacy to effectiveness trials in prevention research. Behaviour Research and Therapy 2011; (1): 32–41.

11. Behnke LM, Solis A, Shulman SA, et al. Targeted Approach to Reducing Overutilization: Use of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease. *Popul Health Manag.* 2013; 16(3): 164–8.
12. Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2003; (41): 56–61.
13. Hingwala J, Diamond J, Tangri N, et al. Underutilization of peritoneal dialysis: the role of the nephrologist's referral pattern. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(3): 732–40.
14. Lenfant C. Clinical Research to Clinical Practice – Lost in Translation? *N Engl J Med.* 2003; (349): 868–74.
15. Kessler R, Glasgow RE. A proposal to speed translation of healthcare research into practice: dramatic change is needed. *Am J Prev Med.* 2011; 40(6): 637–644.
16. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008; 337: a2390.
17. Sox HC. Defining comparative effectiveness research: the importance of getting it right. *Med Care* 2010; 48 [6 Suppl]: S7–8.
18. Hoagwood K, Hibbs E, Brent D, Jensen P. Introduction to the special section: efficacy and effectiveness in studies of child and adolescent psychotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1995; (63): 683–87.
19. Gaglio B, Phillips S, Heurtin-Roberts S, et al. How pragmatic is it? Lessons learned using PRECIS and RE-AIM for determining pragmatic characteristics of research. *Implementation Science* 2014; (9): 96.
20. Keramaris N, Kanakaris N, Tzioupis C, et al. Translational research: From benchside to bedside. *Injury* 2008; (6): 643–50.
21. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research – “Blue Highways” on the NIH roadmap. *Journal of the American Medical Association* 2007; 297(4): 403–6.
22. Balas EA, Boren SA. Yearbook of Medical Informatics. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. Managing Clinical Knowledge for Healthcare Improvement. Stuttgart; 2000.
23. Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvas TC, et al. Life cycle of translational research for medical interventions. *Science* 2008; 321(5894): 1298–9.
24. Trochim W, Kane C, Graham MJ, et al. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin Transl Sci.* 2011; 4(3): 153–62.
25. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research – “blue highways” on the NIH roadmap. *JAMA* 2007; (297): 403–6.
26. Dougherty D, Conway PH. The “3T’s” road map to transform US health care: the “how” of high-quality care. *JAMA* 2008; (299): 2319–21.
27. Drolet B, Lorenzi N. Translational research: understanding the continuum from bench to bedside. *Translational Research* 2011; (1): 1–5.
28. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genetics in Medicine* 2007; 9(10): 665–74.
29. Sung NS, Crowley WF Jr, Genel M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA* 2003; (289): 1278–87.
30. Cao Y. Antiangiogenic cancer therapy: why do mouse and human patients respond in a different way to the same drug? *The International Journal of Developmental Biology* 2011; (55): 557–62.
31. Wehling M. Assessing the translatability of drug projects: what needs to be scored to predict success? *Nat Rev Drug Discov* 2009; (8): 541–46.
32. Wang P, Heinszen R, Oliveri M, et al. Bridging Bench and Practice: Translational Research for Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2009; (34): 204–12.
33. Schumacher A, Rujan T, Hoefkens J. A collaborative approach to develop a multi-omics data analytics platform for translational research. *Appl Transl Genomic.* Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atg.2014.09.010>.
34. Yao Q, Lyu P, Ma F, et al. Global informetric perspective studies on translational medical research. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013; (13): 77.
35. Gruneth M, Chen C, Cook S, et al. Surveying the best in translation. *Nature Biotechnology* 2014; 32(5): 415–18.
36. Отчет о проведении всероссийской научной школы «Трансляционная медицина: международный опыт и тенденции развития в России». Москва. 3 ноября 2011.
37. Available from: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=10962.
38. Kent DM, Alsheikh-Ali A, Hayward RA. Competing risk and heterogeneity of treatment effect in clinical trials. *Trials* 2008; (9): 30.
39. Available from: http://www.re-aim.hnfe.vt.edu/forms/reaim_framework_constructs_checklist.pdf
11. Behnke LM, Solis A, Shulman SA, et al. Targeted Approach to Reducing Overutilization: Use of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease. *Popul Health Manag.* 2013; 16(3): 164–8.
12. Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2003; (41): 56–61.
13. Hingwala J, Diamond J, Tangri N, et al. Underutilization of peritoneal dialysis: the role of the nephrologist's referral pattern. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(3): 732–40.
14. Lenfant C. Clinical Research to Clinical Practice – Lost in Translation? *N Engl J Med.* 2003; (349): 868–74.
15. Kessler R, Glasgow RE. A proposal to speed translation of healthcare research into practice: dramatic change is needed. *Am J Prev Med.* 2011; 40(6): 637–644.
16. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008; 337: a2390.
17. Sox HC. Defining comparative effectiveness research: the importance of getting it right. *Med Care* 2010; 48 [6 Suppl]: S7–8.
18. Hoagwood K, Hibbs E, Brent D, Jensen P. Introduction to the special section: efficacy and effectiveness in studies of child and adolescent psychotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1995; (63): 683–87.
19. Gaglio B, Phillips S, Heurtin-Roberts S, et al. How pragmatic is it? Lessons learned using PRECIS and RE-AIM for determining pragmatic characteristics of research. *Implementation Science* 2014; (9): 96.
20. Keramaris N, Kanakaris N, Tzioupis C, et al. Translational research: From benchside to bedside. *Injury* 2008; (6): 643–50.
21. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research – “Blue Highways” on the NIH roadmap. *Journal of the American Medical Association* 2007; 297(4): 403–6.
22. Balas EA, Boren SA. Yearbook of Medical Informatics. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. Managing Clinical Knowledge for Healthcare Improvement. Stuttgart; 2000.
23. Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvas TC, et al. Life cycle of translational research for medical interventions. *Science* 2008; 321(5894): 1298–9.
24. Trochim W, Kane C, Graham MJ, et al. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin Transl Sci.* 2011; 4(3): 153–62.
25. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research – “blue highways” on the NIH roadmap. *JAMA* 2007; (297): 403–6.
26. Dougherty D, Conway PH. The “3T’s” road map to transform US health care: the “how” of high-quality care. *JAMA* 2008; (299): 2319–21.
27. Drolet B, Lorenzi N. Translational research: understanding the continuum from bench to bedside. *Translational Research* 2011; (1): 1–5.
28. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genetics in Medicine* 2007; 9(10): 665–74.
29. Sung NS, Crowley WF Jr, Genel M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA* 2003; (289): 1278–87.
30. Cao Y. Antiangiogenic cancer therapy: why do mouse and human patients respond in a different way to the same drug? *The International Journal of Developmental Biology* 2011; (55): 557–62.
31. Wehling M. Assessing the translatability of drug projects: what needs to be scored to predict success? *Nat Rev Drug Discov* 2009; (8): 541–46.
32. Wang P, Heinszen R, Oliveri M, et al. Bridging Bench and Practice: Translational Research for Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2009; (34): 204–12.
33. Schumacher A, Rujan T, Hoefkens J. A collaborative approach to develop a multi-omics data analytics platform for translational research. *Appl Transl Genomic.* Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atg.2014.09.010>.
34. Yao Q, Lyu P, Ma F, et al. Global informetric perspective studies on translational medical research. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013; (13): 77.
35. Gruneth M, Chen C, Cook S, et al. Surveying the best in translation. *Nature Biotechnology* 2014; 32(5): 415–18.
36. Report on the Russian Scientific School «Translational Medicine: international experience and development trends in Russia». Moscow. November 3, 2011 (in Russian).
37. Available from: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=10962.
38. Kent DM, Alsheikh-Ali A, Hayward RA. Competing risk and heterogeneity of treatment effect in clinical trials. *Trials* 2008; (9): 30.
39. Available from: http://www.re-aim.hnfe.vt.edu/forms/reaim_framework_constructs_checklist.pdf

ОБ АВТОРАХ:

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
 Колбин Алексей Сергеевич. Заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, профессор, д-р мед. наук.

Санкт-Петербургский государственный университет. Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9.
 Гапешин Роман Андреевич. Студент.
 Малышев Станислав Михайлович. Студент.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Колбин Алексей Сергеевич; alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила 05.02. 2015 г.

AUTHORS:

First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, 6–8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.
 Kolbin AS. Head of the Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine. Professor, Doctor of Medical Sciences.

Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation.
 Gapeshehin RA. Student.
 Malyshev SM. Student.

Принята к печати 27.02.2015 г.

Формирование концепции «автоматизированного рабочего места эксперта»

В.Н. Котиков, В.А. Петросянц

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

Резюме: Одним из основных направлений совершенствования процесса экспертизы лекарственных средств являются оптимизация сроков проведения экспертизы и создание системы, предотвращающей возникновение ошибок. С этой целью в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проводится формирование концепции создания информационной системы, которая отвечала бы всем поставленным требованиям. Основными задачами проводимых работ являются оптимизация управления процессами экспертизы, автоматизация ручных операций, связанных с рабочей деятельностью эксперта, определение рекомендаций по выполнению сбора и хранения первичной информации, как получаемой с аналитических приборов, так и вводимой экспертами. Авторами рассмотрены общие принципы формирования концепции «Автоматизированное рабочее место эксперта», задача развития информационных технологий в сфере разработки, экспертизы и обращения лекарственных средств. Определена роль информационных систем на каждом этапе жизненного цикла лекарственного средства. Выделен ряд оптимальных подходов к организации автоматизированного рабочего места эксперта.

Ключевые слова: автоматизация; Continuous Acquisition and Lifecycle Support; Product Lifecycle Management; жизненный цикл; информационная система; единое информационное пространство; информатизация здравоохранения.

Библиографическое описание: Котиков ВН, Петросянц ВА. Формирование концепции «автоматизированного рабочего места эксперта». Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 45–48.

CONCEPT FORMULATION FOR «AUTOMATED EXPERT WORKPLACE»

V.N. Kotikov, V.A. Petrosyants

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

Abstract: One of the principle ways of improving the process of the expert evaluation of medicines is the optimization of expert evaluation timing and creation the system, preventing the occurrence of errors. For this purpose the experts of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation are working on establishment of the concept of creating the information system that would meet all the requirements. The main objectives of the measures taken are the optimization of expert evaluations processes management, automation of manual operations associated with working activities of an expert, specific recommendations for the implementation of collection and storage of primary data, both obtained from analytical instruments and introduced by experts. The authors have considered general principles of «automated expert workplace» concept, the challenge of information technologies elaboration in the sphere of drug development, evaluation and circulation. The role of information systems at each stage of drug life cycle has been defined. A number of optimum approaches to organizing automated expert workplace have been identified.

Key words: automation; continuous acquisition and lifecycle support; product lifecycle management; life cycle; information system; single information space; public health information.

Bibliographic description: Kotikov VN, Petrosyants VA. Concept formulation for «automated expert workplace». Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 45–48.

Одним из основных направлений совершенствования процесса экспертизы лекарственных средств (ЛС) являются оптимизация сроков проведения экспертизы и создание системы, предотвращающей возникновение ошибок. С этой целью в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проводится формирование концепции создания информационной системы, которая отвечала бы всем поставленным требованиям [1].

Основными задачами проводимых работ являются оптимизация управления процессами экспертизы, автоматизация ручных операций, связанных с рабочей деятельностью эксперта, определение рекомендаций по выполнению сбора и хранения первичной информации, как получаемой с аналитических приборов, так и вводимой экспертами.

Эти работы позволят создать автоматизированное рабочее место, максимально соответствующее потребностям сотрудника ФГБУ «НЦЭСМП» участвующего

в экспертизе разрабатываемых и зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов и средств для медицинского применения.

Процессы, которые необходимо автоматизировать, относятся к сбору информации о качестве лекарственных средств и учету результатов испытаний при проведении экспертизы качества лекарственных средств.

Автоматизированное рабочее место (АРМ) эксперта планируется создать в виде программного комплекса, функционирующего на базе средств вычислительной техники.

Разрабатываемое АРМ должно учитывать следующие основные принципы: открытость, модульность; масштабируемость, управляемость и конфигурирование, системность, персонализация, единство графического представления.

АРМ должно использовать общедоступные и специфицированные решения, протоколы и интерфейсы, что

будет обеспечивать интеграцию создаваемых решений, как между собой, так и с внешними информационными системами.

АРМ должно быть построено с использованием модульной архитектуры, подразумевающей реализацию основных функций в качестве отдельных модулей, обеспечивающих возможность их независимой модификации. Сбой в работе одного из модулей не должен приводить к полному прекращению функционирования АРМ в целом.

Архитектура АРМ должна позволять увеличивать производительность подсистем, объемы хранимой и обрабатываемой информации без длительной остановки работы и значительной модификации программного кода.

Механизмы управления должны обеспечивать управление создаваемой АРМ на всех уровнях ее архитектуры: на уровне инфраструктуры, на функциональном уровне, на уровне представления данных.

Все взаимосвязанные подсистемы создаваемого АРМ должны использовать единую методологию и отвечать единым принципам взаимодействия, надежности и управления.

Предоставление информации пользователям должно осуществляться с учетом персональных настроек пользователей.

При проектировании и разработке пользовательских интерфейсов должны использоваться общие принципы графического представления информации и организации доступа пользователей к функциональным возможностям и сервисам создаваемого АРМ.

Для хранения информации должны использоваться файловая система и система управления базами данных (СУБД). Вся информация, используемая в рамках функционирования АРМ, должна храниться в базе данных (БД) в структурированном виде.

БД должна удовлетворять следующим требованиям:

- физическая и логическая структуры БД, разрабатываемые на этапе технического и рабочего проектирования, должны соответствовать друг другу;
- структура БД должна допускать ее дальнейшее развитие и объединение с другими информационными системами.

ИС должна быть построена по модульному принципу и состоять из следующих информационных компонент:

- центральное хранилище данных, компонент, выполняющий функции центрального хранилища данных, сбора, учёта и анализа данных;
- лабораторная информационная подсистема, компонент, выполняющий функции полного цикла сбора и обработки информации в ходе выполнения задания на проведение экспертизы качества лекарственного средства;
- подсистема информационного взаимодействия, компонент, выполняющий функции взаимодействия с внешними автоматизированными информационными системами;
- подсистема обработки данных, компонент, выполняющий функции статистической и аналитической обработки информации и данных, а также формирования отчетов.

АРМ и ее подсистемы должны разрабатываться и объединяться линиями связи, работающими по единым правилам и регламентам единой системы программной

документации (ЕСПД). АРМ представляет собой объединение блоков разного уровня организации с единой целью интегрирования в глобальное информационное пространство ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Необходимо обеспечить централизованное хранение данных в специализированных хранилищах. Доступ к хранилищу с рабочих станций пользователей должен происходить в соответствии с их правами доступа по функциям и по данным. Хранимые данные должны автоматически поддерживаться в непротиворечивом и целостном состоянии в режиме многопользовательской работы. Необходимо предусмотреть обмен информацией с лабораторным оборудованием, используемым экспертами в рабочей деятельности.

Архитектура АРМ должна обеспечивать возможность взаимодействия ее компонентов со смежными информационными системами посредством передачи информации в необходимом формате. Также данное требование распространяется на взаимосвязь между модулями самой системы.

АРМ должно сохранять работоспособность и обеспечивать восстановление своих функций при возникновении внештатных ситуаций. Показатели надежности должны определяться прогнозируемой частотой возникновения аварийных ситуаций.

АРМ необходимо удовлетворять типовым требованиям к эргономике и технической эстетике, а именно:

- обеспечивать минимум усилий и временных затрат пользователя для навигации по разделам системы;
- удобный и интуитивно понятный интерфейс пользователя, хорошо знающего свою предметную область и не являющегося специалистом в области информационных технологий;
- обладать развитой системой поиска информации, как посредством контекстного поиска, так и посредством древовидных списков документов;
- обладать системой контекстных подсказок на страницах, где у пользователя потенциально могут возникнуть затруднения;
- обеспечивать легкую идентификацию раздела, в котором находится пользователь.

АРМ должно быть рассчитано на эксплуатацию в составе программно-технического комплекса ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Техническая и физическая защита аппаратных компонентов системы, носителей данных, бесперебойное энергоснабжение, резервирование ресурсов, текущее обслуживание реализуются техническими и организационными средствами, предусмотренными инфраструктурой ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Программное обеспечение АРМ должно быть проверено на отсутствие известных уязвимостей от несанкционированного доступа. АРМ должно обеспечивать защиту от несанкционированного доступа и изменения содержимого портала стандартными средствами используемого web-сервера и операционной системы.

Требования к созданию иных механизмов и применению иных алгоритмов защиты информации от несанкционированного доступа не предъявляются.

Применяемые при создании АРМ технические (форматы данных, протоколы передачи и прочие) и организационные (регламенты, требования, инструкции и т.п.) решения должны быть документированы в виде, достаточном для независимой реализации модулей интегра-

ции с АРМ третьими сторонами, и доступны широкому кругу разработчиков.

Совместимость со смежными информационными системами должна быть обеспечена путем предоставления возможностей загрузки и выгрузки информации в электронные файлы фиксированного формата на основе XML или иных согласованных открытых форматов и/или предоставлением специфицированного программного интерфейса.

АРМ должно выполнять следующие функции:

- автоматизация информационного мониторинга и поддержки проведения исследований о качестве ЛС и учета результатов исследований при проведении экспертизы качества ЛС в рамках государственной регистрации;
- планирование потребностей и учет использования оборотных средств и расходных материалов при проведении экспертизы качества ЛС;
- управление оборудованием и учет использования оборудования при проведении экспертизы качества ЛС;
- управление качеством проведения исследований и обеспечение информационного обмена по вопросам качества исследований между подразделениями, выполняющими функции экспертизы качества ЛС;
- формирование отчетов и статистической информации в соответствии с действующими нормативными правовыми актами в части сбора и анализа информации о качестве ЛС и организация экспертизы качества ЛС, поступающих на государственную регистрацию.

Функция проведения исследований качества ЛС и учета результатов исследований при проведении экспертизы ЛС в рамках государственной регистрации должна решать следующие задачи:

- регистрация препаратов, поступающих на экспертизу;
- распределение препаратов в лаборатории;
- назначение эксперта по препарату;
- назначение исполнителя, выполняющего анализ;
- проведение анализа, ввод результатов;
- использование вспомогательных материалов при анализе;
- оценка полученных результатов;
- утверждение полученных результатов;
- формирование протокола по результатам испытания лекарственного средства;
- проверка сомнительных результатов.

Функция планирования потребностей и учета использования оборотных средств и расходных материалов при проведении экспертизы качества ЛС должна решать следующие задачи:

- оформление заявок на материалы;
- обработка заявок на материалы;
- передача приобретенных материалов в лаборатории;
- управление полученными материалами.

Функция управления качеством проведения исследований и обеспечения информационного обмена по вопросам качества исследований между подразделениями ФГБУ должна решать следующие задачи:

- управление процедурами разработки стандартных операционных процедур (СОП);
- просмотр и ведение информации о сотрудниках лабораторий;
- управление образовательными мероприятиями по внутренним тренингам и обучению персонала;

- проведение внутренних и внешних аудитов.

Функция формирования отчетов и статистической информации в соответствии с действующими нормативными правовыми актами в части сбора и анализа информации о качестве ЛС должна решать задачи оперативного информирования пользователей.

АРМ должно быть создано в открытой архитектуре с поддержкой протоколов, позволяющих строить интеграцию с другими информационными системами в случае необходимости.

Совместимость со смежными информационными системами должна быть обеспечена путем предоставления возможностей загрузки и выгрузки информации в электронные файлы фиксированного формата на основе XML или иных согласованных открытых форматов.

Программное обеспечение, реализующее функции АРМ на программном уровне, должно включать в себя следующие виды:

- общесистемное программное обеспечение;
- программное обеспечение для технического обслуживания компьютерного и сетевого оборудования;
- специальное программное обеспечение.

Общесистемное программное обеспечение должно обеспечивать выполнение следующих функций:

- системную поддержку программ, реализующих функции АРМ;
- многопользовательский доступ к ресурсам технического, программного и информационного обеспечения системы;
- поддержку ведения баз данных и файловых структур данных;
- обеспечение защиты информационных ресурсов от несанкционированного доступа;
- гибкость и простоту использования, возможность настройки на различные типы оборудования и различные режимы его эксплуатации;
- идентификацию пользователей и аутентификацию доступа к ресурсам технического, программного и информационного обеспечения;
- проведение аудита процессов, выполняемых в АРМ, с возможностью настройки полноты, состава и регламента аудита.

В состав программных средств технического обслуживания компьютерного и сетевого оборудования должны быть включены средства, обеспечивающие выполнение следующих функций:

- обслуживания вычислительной техники;
- антивирусной профилактики и защиты;
- централизованного администрирования и управления локальной вычислительной сетью;
- диагностики и контроля процесса эксплуатации всех видов программного обеспечения.

Техническое обеспечение АРМ должно максимально и наиболее эффективным образом использовать существующие в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России технические средства.

Организационное обеспечение АРМ должно быть достаточным для эффективного выполнения персоналом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России возложенных на него обязанностей при осуществлении автоматизированных и связанных с ними неавтоматизированных функций АРМ. Состав сотрудников определяется штатным расписанием и может изменяться.

Для защиты от ошибочных действий персонала должно быть предусмотрено:

- наличие системы авторизации, подтверждающей легитимность пользователя, получившего доступ к данным;
- запрет возможности удаления объектов и отчетности для всех пользователей;
- наличие полного и доступного руководства пользователя;
- возможность хранения и архивирования истории рабочих данных.

В настоящее время разработка и внедрение фармацевтических информационных систем является актуальной задачей для экспертных организаций, однако комплексная информатизация до сих пор не реализована на практике в Российской Федерации.

При этом имеется большое количество наработок, развитие которых позволит автоматизировать и гармонизировать работу сотрудников экспертных организаций, регуляторных органов и производителей ЛС.

Таким образом, информация в фармацевтической области может быть организована в единое информационно-коммуникационное пространство с менее значительными затратами (по сравнению с информатизацией здравоохранения), что позволит ликвидировать локальные отраслевые конфликты коммуникаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сбоев ГА, Рычихина ЕМ, Дигтярь АВ, Кошечкин КА. О разработке комплексной экспертной информационной системы испытательных центров. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (3): 35–39.
2. Меркулов ВА, Бунятян НД, Кошечкин КА, Сбоев ГА. Современное состояние и перспективы развития единого информационного пространства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (4): 38–41.
3. Петросянц ВА, Козлов АВ. Влияние автоматизированных лабораторных информационных систем на изменение алгоритмов работы экспертного учреждения. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (4): 46–49.
4. ГОСТ 34.003–90. Информационная технология. Комплекс стандартов на автоматизированные системы. Автоматизированные системы. Термины и определения. М.; 2009.
5. ГОСТ 19.201–78. Единая система программной документации. Техническое задание. Требования к содержанию и оформлению. М.; 2010.
6. ГОСТ 34.201–89. Информационная технология. Комплекс стандартов на автоматизированные системы. Виды, комплексность и обозначение документов при создании автоматизированных систем. М.; 2002.
7. РД 50–34.698–90. Автоматизированные системы. Требования к содержанию документов. М.; 2012.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

Петросянц Вячеслав Андреевич. Аналитик отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Котиков Владимир Николаевич; Kotikov@expmc.ru

Статья поступила 03.02.2015 г.

Собранная информация, позволяющая сделать следующие выводы о том, что внедрение «АРМ эксперта» в управление процессами экспертизы автоматизированных систем позволит повысить надежность проводимых работ и уменьшить частоту возникновения случайных ошибок. Система «АРМ эксперта» способна обеспечить быстрый доступ к необходимой информации для оперативного принятия решений.

Внедрение системы «АРМ эксперта» позволит унифицировать работу специалистов ФГБУ «НЦЭСМП», а также повысить качество работы и минимизировать количество случайных ошибок, возникающих при канцелярской работе.

«АРМ эксперта» планируется внедрить в единое информационное пространство, которое будет функционально объединять уже эксплуатируемые автоматизированные информационные системы, а также приобретенные прикладные программные продукты [2].

Автоматизированное рабочее место эксперта повысит эффективность деятельности лабораторных подразделений. А такие изменения как повышение качества и сокращение затрачиваемого времени являются свидетельством того, что решаются одни из основных задач информатизации: повышение качества оказываемой услуги снижение временных затрат [3].

REFERENCES

1. Sboev GA, Rychihina EM, Digtyar AV, Koshechkin KA. Establishing a comprehensive expert information system of testing centres. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2012; (3): 35–39 (in Russian).
2. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Koshechkin KA, Sboev GA. Current status and future development of single information space of the FSBI «SCEMAP» of the Russian Ministry of health. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2013; (4): 38–41 (in Russian).
3. Petrosyants VA, Kozlovich AV. The development of the coordination system for organizational documents using electronic digital signature. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2014; (4): 46–49 (in Russian).
4. State Standard GOST 34.003–90. Information technology. Set of standards for automated systems. Automated systems. Terms and definitions. Moscow; 2009 (in Russian).
5. State Standard 19.201–78. Unified system for program documentation. Terms of Reference. Requirements for the content and design. Moscow; 2010 (in Russian).
6. State Standard 34.201–89. Information technology. Set of standards for automated systems. Types, complexity and designation of documents for the creation of automated systems. Moscow; 2002 (in Russian).
7. Guiding document 50–34.698–90. Automated systems. Requirements for the content of documents. Moscow; 2012 (in Russian).

AUTHORS:

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

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

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

Принята к печати 25.02.2015 г.

Валидация фармацевтических информационных систем: общие положения

К.А. Кошечкин, Е.В. Гладкая, Я.Ю. Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: В международной практике созданы единые общие подходы к валидации информационных систем, которые используются в организациях фармацевтической отрасли и оказывают влияние на результат их работы. Целью валидации является обеспечение гарантий, что полученные при участии информационной системы результаты достоверны. Валидированная система обеспечивает точные результаты и снижает риск возникновения ошибок. Авторами изложены базовые принципы проведения валидации фармацевтических информационных систем. Принципы оформлены на основе международных требований системы OMCL и международных стандартов системы ISO. Представлена классификация применяемых в фармацевтических организациях информационных систем. Приведены основные понятия системы валидации информационных систем: управление версиями, валидационное тестирование, управление изменениями, учет требований. Приведены базовые требования к применению системы управления рисками для формирования концепции проведения валидации фармацевтических информационных систем.

Ключевые слова: валидация; информационные системы; информатизация здравоохранения; автоматизированные информационные системы.

Библиографическое описание: Кошечкин КА, Гладкая ЕВ, Кондратьева ЯЮ. Валидация фармацевтических информационных систем: общие положения. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 49–52.

VALIDATION OF PHARMACEUTICAL INFORMATION SYSTEMS: GENERAL PROVISIONS

K.A. Koshechkin, E.V. Gladkaya, Ya.Yu. Kondratieva

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

Abstract: International practices comprise integrated common approaches to validation of information systems, used in pharmaceutical industry by various organizations and that affect the results of their work. The purpose of validation is to assure that the results, obtained with the help of an information system are reliable. Validated system ensures accurate results and reduces the risk of errors. The article describes basic principles of the validation of pharmaceutical information systems. The principles are constituted on the basis of international requirements of OMCL system and international standards of ISO system. The article provides the classification information systems used in pharmaceutical organizations. It also describes basic concepts of validation of information systems, such as version management, validation testing, change management, requirement consideration. Basic requirements for application of risk management system to creation of concept devoted to pharmaceutical information system validation are also provided.

Key words: validation; information systems; public health information; automated information systems.

Bibliographic description: Koshechkin KA, Gladkaya EV, Kondratieva YaYu. Validation of pharmaceutical information systems: general provisions. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 49–52.

В международной практике созданы единые общие подходы к валидации информационных систем, которые используются в организациях фармацевтической отрасли и оказывают влияние на результат их работы. Целью валидации является обеспечение гарантий, что полученные при участии информационной системы результаты достоверны. Валидированная система обеспечивает точные результаты и снижает риск возникновения ошибок. Принципы валидации распространяются как на программное обеспечение, разработанное внутри организации, так и на коммерчески распространяемое. Программное обеспечение, требующее проведения валидации, может быть предназначено для вычислений, хранения данных, управления работой, фиксации результатов проводимых испытаний, а также это могут быть комплексные многофункциональные системы, объединяющие несколько функций. Также валидируется компьютерное оборудование, являющееся частью системы.

Принципы валидации информационных систем в Европе были разработаны для системы Официальных медицинских лабораторий (англ. Official Medicines Control Laboratories, сокр. OMCLs) в соответствии с системой стандартов ISO/IEC 17025. Эти требования акту-

альны и для использующихся в Российской Федерации фармацевтических информационных систем. В них собраны основные требования и представлены минимальные критерии оценки при проведении валидации различных типов программного обеспечения. Однако из-за разнообразия программ все критерии перечислены быть не могут, и для каждого конкретного продукта их целесообразно рассматривать индивидуально.

На предприятиях фармацевтической отрасли принципы валидации применяются в рамках системы управления качеством, сформированной на основе стандартов ISO. В ней информационные системы составляют неотъемлемый инструмент обеспечения качества выполняемых процессов по оценке лекарственных средств. Требования к валидации информационных систем превышают описанные критерии системы GMP, которые применяются у производителей лекарственных препаратов. В отраслевых стандартах указаны только общие требования к валидации информационных систем. На практике требования определяются на основе опыта работы организации. Перечень критериев, которые оцениваются при проведении валидации, должен формировать свидетельства корректности работы информационной системы в соответствии с ее назначением.

Методология валидации программного обеспечения зависит от типа применяемого технического решения. На текущий момент, на большинстве предприятий и в учреждениях сферы разработки, экспертизы и обращения лекарственных средств используются разнообразные информационные системы, различна и степень их интеграции в единый синхронизированный комплекс. Элементы автоматизации могут быть представлены на первом уровне в виде отдельных персональных компьютеров и программного обеспечения, на них установленного. Они не соединены с технологическим оборудованием и, по сути, используются как современный аналог печатной машинки. Программные продукты, применяемые на этом уровне, могут быть объединены термином «прикладное программное обеспечение».

Программное обеспечение, установленное на определенную аппаратную платформу, образует компьютерную систему. Она представляет собой совокупность программного обеспечения, связанного с аппаратными средствами, которые взаимодействуют друг с другом за счет встроенного в оборудование программного обеспечения или за счет инфраструктурных программных средств.

Следующим этапом структурной организации является формирование управляющей системы за счет соединения персональных компьютеров, оснащаемых специальным программным обеспечением, и аппаратных средств контроля, зачастую обладающих своими встроенными рабочими программами. На данном уровне информатизации возможно полностью автоматизировать ту или иную функцию или процесс. При этом результативность автоматизации значительно зависит и от алгоритма принятия решений в конкретной информационной системе, от чего в не меньшей мере зависит и слаженность технологического процесса, и его качество. На данной ступени глобальной автоматизации информационной среды к используемым системам выдвигаются дополнительные требования по обеспечению постоянного качества их работы. Появляется необходимость проверки правильности поступающих сигналов и данных, оценки допустимости вносимых изменений в параметры функционирования систем и анализа получаемых результатов. То есть необходима реализация минимальной самодиагностики оборудования и мониторинга работы пользователя. Информационные системы, применяемые на данном этапе, представляют собой функциональные единицы, в которые входят компьютерные системы, периферийные устройства, персонал и документация, которые функционируют в соответствии с действиями, описанными в Стандартной операционной процедуре, регулирующей тот или иной процесс. Данный функциональный комплекс может называться «компьютеризированной системой» или «информационной системой».

Также подходы к валидации информационных фармацевтических систем различают несколько видов программного обеспечения по способу его разработки и внедрения.

- Внешние системы представляют собой программные продукты или программно-аппаратные комплексы, доступные для приобретения, которые могут быть настроены под необходимую работу без изменения программного кода. Внедрением внешних программных продуктов должны заниматься квалифицированные изготовители программного продукта, специалисты, либо специально обученные штатные сотрудники организации, имеющие необходимую базовую квалификацию.

- Внутренние системы представляют собой программное обеспечение или программно-аппаратные

комплексы, разработанные специалистами самой организации, где оно используется, или созданные индивидуально по заказу сторонним разработчиком. При этом требования к функциональным возможностям программного продукта формируются самим заказчиком. Для их разработки могут использоваться внешние программные компоненты, функционирующие как часть программного продукта. Специалисты, выполняющие разработку, должны обладать необходимой для этого квалификацией. Внедрение внутренних программных продуктов обычно выполняется сотрудниками организации или специалистами привлекавшегося к разработке подрядчика.

- Также надо учитывать назначение используемого в фармацевтической организации программного обеспечения.

- Встроенное программное обеспечение, например, встроенные в оборудование системы. Этот вид программного обеспечения обычно приобретается в комплекте с оборудованием и является ненастраиваемым. Отдельно проведение валидации по месту эксплуатации не требуется, однако производителем должны предоставляться все необходимые для введения системы в эксплуатацию документы, подтверждающие, в том числе, достоверность данных, получаемых при помощи встроенного программного обеспечения.

- Инфраструктурные системы — к ним относят операционные системы, средства управления базами данных и т.п. Данные системы оказывают влияние на работу программного обеспечения. Изменения их версий или конфигурации требует последующей валидации используемой системы. Отдельно их самих валидировать не требуется, так как они не выполняют самостоятельной функции по автоматизации какого-либо технологического или организационного процесса.

- Вычислительное программное обеспечение, выполняющее функции обработки данных или статистических расчетов. Может быть как внешним, программным обеспечением, так и системой внутренней разработки. По степени автоматизации процессов относится к прикладному программному обеспечению. Наиболее популярным программным продуктом для вычислений и обработки данных являются листы Microsoft Excel. С точки зрения валидации, к этой категории можно отнести и текстовые процессоры.

- Базы данных — представляют собой программные продукты, предназначенные для хранения информации в структурированном виде. Обычно в обособленном состоянии не используются, а входят в состав более сложных информационных систем.

- Административные информационные системы предназначены для автоматизации различных функций и процессов, существующих в организации. Объединяют в себе программный продукт, который может быть как внешним, так и внутренним, персонал и документацию, связанные в единый комплекс за счет выполнения определенного вида работ. Примером Административных информационных систем могут служить средства электронного документооборота, системы планирования ресурсов и т.д.

- Электронные лабораторные журналы (далее — ЭЛЖ) представляют собой средства хранения результатов лабораторных экспериментов в электронном виде. ЭЛЖ предназначены для автоматизации работ научно-исследовательских лабораторий.

- Лабораторные информационные системы (далее — ЛИМС) представляют собой средства управления всеми потоками данных, формируемых в лаборато-

риях. От электронных журналов они отличаются строгим структурированием функциональных процессов, и предназначены для автоматизации регулярно проводимых испытаний. В большинстве случаев применение внешних программных продуктов без их модификации под специфику работы каждой конкретной организации невозможно, и, следовательно, ЛИМС чаще всего являются внутренними информационными системами.

В отличие от административных информационных систем, которые также могут применяться в лабораториях, ЛИМС в рамках автоматизации функционирования испытательных лабораторий осуществляют интеграцию оборудования лабораторий с другими компонентами автоматизированной системы. Например, они позволяют централизованно хранить первичные данные, получаемые с лабораторного оборудования, датчиков условий проведения испытаний и сведения о лицах, выполняющих экспериментальную работу.

Большинство программного обеспечения перед вводом в эксплуатацию или во время выполнения работ может быть настроено. При этом от установленных настроек значимо отличаются получаемые в ходе работы результаты. Таким образом, необходимые настройки конфигурации либо должны быть указаны в инструкциях для пользователей, либо должны быть заданы администратором системы без возможности их изменения пользователями. При этом конфигурационные настройки системы должны быть описаны в рамках составления акта установки, входящего в валидационное досье.

Инфраструктурное программное обеспечение требует документирования версии и конфигурации, а затем оценки выполненной установки.

Валидация информационных систем включает в себя описание требований пользователей, оценку исходного кода и проектирования, документирование конфигурации и версии, оценку произведенной установки, проведение тестирования на основе системы управления рисками касательно функционала и хранимых данных. Все эти действия можно не проводить для всей системы одновременно, а валидировать каждую ее функциональную часть по отдельности.

Требования к аппаратному обеспечению в руководствах по валидации сформулированы как общие принципы. Используемое аппаратное обеспечение должно обеспечивать техническую возможность выполнения работы. Требования к минимальному аппаратному обеспечению определяются производителем информационной системы. В случае проведения внутренней разработки информационной системы минимальные требования должны быть определены заранее.

Компоненты аппаратного обеспечения должны быть собраны, подключены и проверены квалифицированным персоналом, например сотрудниками информационно-технического подразделения, техническим персоналом разработчика или сторонними обученными специалистами. После сборки должны быть проведены проверка работоспособности и сравнение с требуемыми характеристиками.

Компьютерные системы, которые являются частью испытательного оборудования, должны быть однозначно промаркированы. Для них должны вестись журналы конфигураций оборудования, установленных компонентов и фиксироваться все изменения этих параметров. Данные сведения могут храниться в журнале самого испытательного оборудования.

В соответствии с требованиями все прикладное программное обеспечение и информационные системы

должны быть занесены в единый перечень, содержащий минимально необходимую информацию о них: уникальный идентификатор (название или номер), назначение, статус валидации, место размещения программного обеспечения и оборудования, сведения об ответственном сотруднике. При установке на локальное рабочее место каждая копия должна получать свой уникальный идентификационный номер. Если система связана с измерительными приборами, по возможности, она должна быть учтена независимо от самого оборудования.

Валидация должна быть проведена либо до начала штатной эксплуатации системы, либо в виде ретроспективной валидации, если система уже эксплуатируется. Валидация заключается в проведении изучения объективных свидетельств соответствия информационной системы ожиданиям пользователей. Проверяется возможность полноценного выполнения требуемых действий в системе.

При внесении изменений в программную часть системы валидационный статус должен быть обновлен. Повторная валидация должна быть проведена не для отдельного изменения, а для всей системы с целью обнаружения влияния внесенного изменения на другие функции системы. В случае, если изменения аппаратного окружения информационной системы могут повлиять на используемое программное обеспечение, также должна быть проведена повторная валидация. При всех видах изменений необходимость повторной валидации оценивается на основе природы самих изменений. Содержание внесенных изменений должно быть зафиксировано документально.

Автоматические обновления программного обеспечения должны контролироваться информационно-техническим подразделением организации и должны производиться с заранее определенными интервалами для предотвращения неожиданных изменений в работе системы. Вслед за обновлением должна проводиться валидация в объеме, пропорциональном размеру обновления. Каждое обновление должно быть описано в документации. Учет и валидация необходимы только для обновлений, затрагивающих пользовательский функционал или внутреннюю логику информационной системы, которые могут отразиться на ее работе. Технические обновления, никак не проявляющиеся на работе пользователей, валидации и документирования не требуют.

Внешнее, коммерчески распространяемое программное обеспечение должно проходить проверку при установке. Программное обеспечение, разработанное внутри организации, необходимо проверять не только при установке, а на регулярной основе для недопущения возникновения ошибок и гарантии качественных результатов работы. Регулярность проверок зависит от безопасности программного обеспечения, частоты использования и возможного влияния на выполняемую работу в случае возникновения ошибки.

Должны предприниматься меры по защите программного обеспечения от внешних воздействий, которые могут повлиять на корректность получаемых результатов. Должна быть организована защита информационных систем с использованием индивидуальных средств ограничения доступа.

Информационные системы должны обладать функционалом для отслеживания преобразований данных от момента их ввода до получения результатов. Для обеспечения целостности информации, которая оказывает влияние на получаемые результаты, необходимо создание резервных копий всех электронных данных. Частота их соз-

дания зависит от критичности получаемых результатов, их количества и частоты получения. Должны быть созданы правила обеспечения целостности резервных копий, включающие информацию о размещении данных, раздельное хранение первичных данных и резервных копий и т.д. Также должны быть созданы правила устранения неисправностей в случае выхода из строя системы. Необходимо и процедура проверки резервных копий информации путем ее периодического восстановления.

Обычно устаревшие версии программного обеспечения также должны архивироваться и храниться как средство доступа к архивным данным на протяжении 5-ти и более лет в формате, который позволяет восстановить систему. Однако это не требуется в ряде случаев для коммерчески распространяемого программного обеспечения и его обновлений, или для программного обеспечения, разрабатываемого квалифицированным субподрядчиком. Также возможна организация хранения исходных данных и результатов работы в печатном виде, что также позволяет избежать хранения старых версий программного обеспечения.

Для точной идентификации версии и названия программного продукта, необходимо во время загрузки или входа в систему показывать эту информацию в явном виде. А также наименование и версию информационной системы необходимо указывать во всех печатных отчетах, в ней создаваемых. Для компьютеризированных систем, связанных с лабораторным оборудованием,

версии программных продуктов, включая всю информацию об обновлениях, должны фиксироваться в журналах самого оборудования.

Система обеспечения качества относительно использования информационных систем и их комплексов включает в себя управление рисками. Оценка рисков должна проводиться на регулярной основе для выявления наиболее значимых параметров при проведении валидации.

Не менее важно соблюдение требований по обучению персонала, который является частью информационной системы. Проводимое обучение должно быть зафиксировано документально, а все выполняемые операции описаны в соответствующих стандартных операционных процедурах.

Соблюдение международных стандартов обеспечения качества работы информационных систем в сфере оценки лекарственных средств медицинского применения позволит привести отечественную систему фармацевтических лабораторий на уровень выполнения работ, который необходим для международного признания результатов исследований. Валидация представляет собой непрерывный процесс, подготовка к которому должна начинаться с этапа создания информационной системы и который должен регулярно повторяться на всем протяжении ее эксплуатации. Соблюдение требований к информационным системам позволит повысить общий уровень ответственности при выполнении исследовательских работ в лабораториях.

ЛИТЕРАТУРА

1. OMCL guideline on Validation of computerised systems. Core document (PA/PH/OMCL (08) 69). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Document.pdf.
2. ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology - Good Automated Manufacturing Practice (GAMP). International Society for Pharmaceutical Engineering. 25 September 2011. Retrieved 28 February 2012.
3. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009.
4. Guidance for the management of computers and software in laboratories with reference to ISO/IEC 17025:2005 (Technical Report № 2/2006, October 2006, eurolab).
5. Меркулов ВА, Сакаева ИВ, Кошечкин КА и др. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения Лабораторной информационной системы. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (4): 11–18.
6. Validation of computerised calculation Systems: example of validation of in-house software PA/PH/OMCL (08) 87 2R. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculation.pdf.
7. Validation of databases (db), laboratory Information management systems (lims) and Electronic laboratory notebooks (eln). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_.pdf.
8. Validation of computers as part of test Equipment. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tes.pdf.
9. Smith P (1 December 2008). 20th Anniversary Special Feature: Validation and qualification. Pharmaceutical Technology Europe 20 (2). Retrieved 28 February 2012.
10. DeSpautz J, Kovacs KS, Werling G (11 March 2008). GAMP Standards For Validation Of Automated Systems. Pharmaceutical Processing. Retrieved 28 February 2012.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8. Кошечкин Константин Александрович. Начальник управления информатизации, канд. биол. наук. Гладкая Елена Владимировна. Начальник управления обеспечения качества. Кондратьева Ярослава Юрьевна. Заместитель начальника управления обеспечения качества.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Кошечкин Константин Александрович; Koshechkin@expmed.ru

Статья поступила 03.02.2015 г.

REFERENCES

1. OMCL guideline on Validation of computerised systems. Core document (PA/PH/OMCL (08) 69). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Document.pdf.
2. ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology - Good Automated Manufacturing Practice (GAMP). International Society for Pharmaceutical Engineering. 25 September 2011. Retrieved 28 February 2012.
3. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. State Standard ISO/MEK 17025-2009 (in Russian).
4. Guidance for the management of computers and software in laboratories with reference to ISO/IEC 17025:2005 (Technical Report № 2/2006, October 2006, eurolab).
5. Merkulov VA, Sakaeva IV, Koshechkin KA, et al. The experience in establishing Quality Management System in laboratories as exemplified by introducing Laboratory Information System. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2012; (4): 11–18 (in Russian).
6. Validation of computerised calculation Systems: example of validation of in-house software PA/PH/OMCL (08) 87 2R. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculation.pdf.
7. Validation of databases (db), laboratory Information management systems (lims) and Electronic laboratory notebooks (eln). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_.pdf.
8. Validation of computers as part of test Equipment. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tes.pdf.
9. Smith P (1 December 2008). 20th Anniversary Special Feature: Validation and qualification. Pharmaceutical Technology Europe 20 (2). Retrieved 28 February 2012.
10. DeSpautz J, Kovacs KS, Werling G (11 March 2008). GAMP Standards For Validation Of Automated Systems. Pharmaceutical Processing. Retrieved 28 February 2012.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation. Koshechkin KA. Head of Office of informatization. Candidate of Biological Sciences. Gladkaya EV. Head of Office of quality assurance.

Kondratieva YaYu. Deputy head of Office of quality assurance.

Принята к печати 25.02.2015 г.

К вопросу оценки качества консервантов, используемых в современной практике производства иммунобиологических лекарственных препаратов

В.П. Бондарев, Т.М. Каргина, Е.И. Саканян

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

Резюме: Проведен анализ отечественных и зарубежных нормативных документов, регламентирующих современные требования к оценке качества консервантов. Обоснована актуальность разработки современных требований, предъявляемых к оценке качества и стандартизации консервантов, используемых в производстве иммунобиологических лекарственных препаратов в рамках надлежащей производственной и лабораторной практики (GMP и GLP). В результате проведенного анализа показано преимущественное содержание в составе иммунобиологических лекарственных препаратов таких консервантов как тиомерсал, фенол и формальдегид, систематизированы и приведены требования к ним. Охарактеризованы международные и отечественные методы количественного определения тиомерсала, фенола, формальдегида и предъявляемые к ним требования. Результаты проведенных исследований использованы при разработке проектов ОФС по методам количественного определения тиомерсала, фенола и формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах. Проекты ОФС утверждены протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее и подготовлены к включению в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания. Постоянное увеличение номенклатуры иммунобиологических лекарственных препаратов свидетельствует о необходимости продолжения исследований консервантов, входящих в их состав, изучения их свойств, механизма действия, сочетания с другими консервантами.

Ключевые слова: консерванты; тиомерсал; фенол; формальдегид; иммунобиологический лекарственный препарат.

Библиографическое описание: Бондарев ВП, Каргина ТМ, Саканян ЕИ. К вопросу оценки качества консервантов, используемых в современной практике производства иммунобиологических лекарственных препаратов (обзор). Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 53–58.

ON THE ISSUE OF ASSESSING THE QUALITY OF PRESERVATIVES USED IN CURRENT PRACTICE OF IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS PRODUCTION

V.P. Bondarev, T.M. Kargina, E.I. Sakanyan

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

Abstract: The analysis of national and foreign normative documents regulating modern requirements for preservative quality assessment has been performed. The need for elaboration of modern requirements for quality assessment and standardization of preservatives used in the production of immunobiological preparation in accordance with the good manufacturing and laboratory practice (GMP and GLP) has been justified. The conducted analysis has shown that the most common preservatives in immunobiological preparations are thiomersal, phenol and formaldehyde. The requirements for these preservatives have been elaborated and systematized. International and national assay methods and requirements for thiomersal, phenol, formaldehyde, have been characterized. The results of the studies have been used in elaboration of general chapters related to the assay of thiomersal, phenol and formaldehyde in immunobiological preparations. The projects of general chapters have been approved the minutes of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia and proposed for inclusion in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. The constant increase in the range of immunobiological preparations shows the need for further research of preservatives as a part of their content, as well as for studying their properties, mechanism of action and combinations with other preservatives.

Key words: preservatives; thiomersal; phenol; formaldehyde; immunobiological preparation.

Bibliographic description: Bondarev VP, Kargina TM, Sakanyan EI. On the issue of assessing the quality of preservatives used in current practice of immunobiological preparations production. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 53–58.

В настоящее время необходимость изучения требований, предъявляемых к оценке качества и стандартизации консервантов, используемых в производстве иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) в рамках надлежащей производственной и лабораторной практики (GMP и GLP), остается актуальной [1–6].

Каждый из применяемых в производстве ИЛП консервантов имеет определенные ограничения по содержанию в препаратах ввиду токсичности, поэтому их используют только в тех случаях, когда предотвратить контаминацию невозможно.

Важность изучения данного вопроса усиливается тем, что в настоящее время фармакопейные статьи (ФС) на ИЛП, включенные в Государственную фармакопею (ГФ) СССР IX и X изданий, до настоящего времени не пересматривались и не переиздавались. Перечень ИЛП, содержащих в своем составе консерванты, был весьма ограничен: 9 ФС по вакцинам и 5 ФС по анатоксинам [7, 8].

Цель работы — систематизация требований отечественных ОФС и ФС, монографий европейской (ЕФ) и американской (ФСША) фармакопей, а также рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ),

предъявляемых к консервантам, входящим в состав ИЛП, на примере тиомерсала, фенола и формальдегида.

Эффективность и безопасность ИЛП во многом зависит от консерванта, используемого для разработки этой категории лекарственных препаратов (ЛП). Введение консервантов в состав ИЛП проводится в тех случаях, когда сохранение стерильности в процессе хранения и последующего применения нельзя гарантировать.

При производстве ИЛП используют только те консерванты, которые разрешены к медицинскому применению соответствующими нормативными документами: ФС или специальными ГОСТ и ТУ.

К консервантам ИЛП предъявляют определенные требования, они должны быть: биологически безвредными, нетоксичными, химически индифферентными по отношению к веществам, входящим в состав препарата, материалам технологического оборудования, упаковочным материалам, к факторам окружающей среды — в процессе производства препарата и при его последующем хранении.

Кроме того, для обеспечения и сохранения стерильности ИЛП консерванты должны обладать широким спектром антимикробного действия; иметь хорошую растворимость; быть совместимыми с лекарственными и вспомогательными веществами; быть стабильными в широком интервале pH и температуры окружающей среды в течение срока годности ЛП; не влиять на органолептические характеристики ЛП; не оказывать токсическое действие и не вызывать аллергические реакции; должны проявлять необходимые функциональные свойства при минимальном содержании в препарате; не препятствовать проявлению требуемого фармакологического эффекта.

Существует два критерия, по которым оценивают консерванты для ЛП:

- эффективность, которая определяется степенью выраженности их бактерицидного или бактериостатического действия. Ее оценивают по фактору редукции (RF) — логарифму отношения числа внесенных микроорганизмов в исследуемый образец к числу оставшихся. Обычно фактор редукции должен быть не менее трех для бактерий и не менее двух для грибов, т.е. консервант должен уменьшать число бактерий и грибов не менее чем в 1000 и 100 раз соответственно. Эффективность консерванта проверяют уже в составе того или иного ЛП, потому что на нее оказывают влияние другие компоненты;

- безопасность, т.е. безвредность для организма. Многие консерванты очень токсичны, поэтому, их вводят в состав препарата в небольших концентрациях, при которых токсичность проявляется слабо или не проявляется совсем [9].

Консерванты могут быть представлены в виде:

- неорганических соединений (препараты серебра, серебряная вода и др.). Это в основном соли тяжелых металлов, которые вызывают гибель микроорганизмов при небольших разведениях;
- металлоорганических соединений — органические соединения ртути, обладающие большой антимикробной активностью и в малых дозах не токсичные для человека. К таким веществам относятся: тиомерсал; метафен; фенилртутные соли;
- органических соединений: различные спирты (этиловый, бензиловый, фенилэтиловый, хлорбутанол-

гидрат и др.); фенолы (собственно фенол, трихлоркрезол); органические кислоты (бензойная кислота и ее натриевая соль, сорбиновая кислота и ее производные), формальдегид, сложные эфиры и др. [10].

Механизмы воздействия консервантов на микроорганизмы различны и определяются их химическим строением. Основным результатом при этом является нарушение жизненных функций клетки микроорганизма, чаще всего происходит инактивация белковой части клеточных ферментов. В зависимости от степени инактивации наступает либо гибель клетки микроорганизма, либо замедление ее жизненных функций. Скорость и глубина превращений, протекающих при этом, зависит как от физических (температура, концентрация, фазовое состояние, pH среды и т.д.), так и химических факторов.

Немаловажное значение имеет способ фиксации консервантов биологическими средами или объектами, входящими в систему ЛП, в частности, использование адсорбции. Как правило, консерванты вводятся в ИЛП перед стерилизацией.

С целью подавления посторонней микрофлоры в процессе производства и хранения ИЛП наиболее часто в качестве консервантов используют тиомерсал, фенол и формальдегид. Указанные консерванты входят в состав ряда вакцин (бактериальных и вирусных), анатоксинов, аллергенов и др. Некоторые консерванты (формальдегид, тиомерсал) используются как инактиваторы или нейтрализаторы при производстве ИЛП, и их содержание в готовой форме ИЛП минимально, на уровне следовых количеств [10, 11].

В ГФ XI издания в качестве антисептических веществ для инъекционных растворов, других лекарственных форм (ЛФ) сывороток и вакцин указаны: фенол (0,25–0,3%); хлороформ (0,5%); мертиолят (тиомерсал) (0,01%) и др. [12].

В настоящее время в Российской Федерации консерванты, наиболее часто используемые в практике производства ИЛП, в зависимости от выполняемой ими функции содержатся в различных концентрациях в широком диапазоне: тиомерсал — от 25 до 115 мкг/мл; фенол — от 0,15% до 0,4%; формальдегид — от 0,001% до 0,2%.

При разработке национальных требований к качеству ИЛП многие страны руководствуются рекомендациями ВОЗ, так как экспертный комитет по биологической стандартизации ВОЗ рассматривает и публикует соответствующие рекомендации по ИЛП [3].

Согласно этим рекомендациям, использование консервантов практикуется, прежде всего, для сорбированных вакцин, а также препаратов, выпускаемых в многодозовой упаковке. Многодозовые флаконы применяются во всех странах мира. По сравнению с однодозовыми, многодозовые флаконы требуют меньше места в холодовой цепи, могут быть использованы в ряде последующих сеансов иммунизации, что приводит к значительному сокращению затрат, связанных с реализацией программ иммунизации [13].

В таблице 1 приведен перечень наиболее распространенных ИЛП, в состав которых входят консерванты.

Сведения, представленные в таблице, позволяют сделать заключение о преимущественном содержании в составе ИЛП таких консервантов, как тиомерсал, фенол и формальдегид.

Тиомерсал. $C_9H_9HgNaO_2S$ натрий этил [2-сульфанилбензоата(2-)-0,S] меркурат (1-). Тиомер-

сал — органическое соединение, в состав которого входит органическая соль ртути, оказывает бактериостатическое и фунгистатическое действие, применяется как антисептик и консервант, добавляемый в некоторые инактивированные вакцины для предотвращения роста бактерий и грибов, в качестве консерванта.

Тиомерсал используется с 1930-х годов в производстве некоторых вакцин и других медицинских препаратов, и по настоящее время он является наиболее распространенным консервантом как в России, так и во всех развитых странах мира. В большинстве производимых в России вакцин тиомерсал содержится в концентрации 1:10000 (100 мкг/мл), т.е. в одной прививочной дозе (0,5 мл) присутствует минимальное количество тиомерсала — 0,05 мг (50 мкг) и требования к его качеству не отличаются от таковых в США, Великобритании, Франции, Германии, Канаде и других странах [14].

Отсутствуют свидетельства, дающие основание полагать, что содержащееся в вакцинах количество тиомерсала представляет опасность для здоровья. Тиомерсал используется в производстве ряда вакцин, например, некоторых вакцин против коклюша, в качестве составной части производственного процесса для обеспечения безопасности и эффективности продукции [15, 16].

Живые вакцины, такие как полиомиелитная вакцина для приема внутрь, вакцина против желтой лихорадки, вакцины против кори, паротита, краснухи не содержат тиомерсал, поскольку это вещество может уничтожать компонент вакцины, ответственный за формирование иммунитета.

К ИЛП, содержащим тиомерсал, относятся: вакцины и анатоксины против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС, АДС, АДС-М, АД, АС); анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный; три и тетра анатоксины; вакцина против гепатита В; вакцина гриппозная инактивированная. Количество антимикробного консерванта — тиомерсала, в различных сорбированных вирусных вакцинах отечественного и зарубежного производства по нормативным требованиям составляет от 30 до 115 мкг/мл, а в бактериальных (вакцинах, анатоксинах) его содержание колеблется в пределах от 80 до 120 мкг/мл. Требования к его качеству и методам контроля в нашей стране не отличаются от таковых в США, Великобритании, Франции, Германии, Канады и др. странах [1, 2, 17–19].

Кроме того, некоторые вакцины содержат лишь следы тиомерсала (<0,5 мкг на дозу), если при производстве вакцины он использовался только в качестве инактивирующего вещества без добавления в конечный продукт в качестве консерванта.

Анализ ИЛП, содержащих в своем составе в качестве консерванта тиомерсал, в РФ и за рубежом осуществляется с использованием различных методов: колориметрического, полярографического и атомно-абсорбционного. Каждый из перечисленных методов характеризуется определенными достоинствами и недостатками [1, 2, 20].

Для контроля тиомерсала (мертиолята) в отечественной фармакопее (ГФ СССР IX, X изданий) использовался колориметрический метод определения дитизоната ртути [7, 8]. Колориметрический метод, применя-

Таблица 1

ПЕРЕЧЕНЬ ИЛП С УКАЗАНИЕМ КОНСЕРВАНТА И ЕГО КОНЦЕНТРАЦИИ

№	Наименование ИЛП	Физическое состояние	Наименование консерванта, концентрация
1	Брюшнотифозная химическая	Жидкая	Тиомерсал 1:10000
2	Вакцина против гепатита В	Жидкая	Тиомерсал 1:10000
3	Гриппозные инактивированные	Жидкая	Формальдегид <0,02 мкг/мл или Тиомерсал 1:10000 (100 мкг/мл)
4	АД -М анатоксин	Жидкий	Тиомерсал 1:10000
5	АС- анатоксин	Жидкий	Тиомерсал 1:10000 (100 мкг/мл)
6	АКДС-вакцина	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
7	АДС-анатоксин	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
8	АДС-М анатоксин	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
9	Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный, суспензия для подкожного введения	Жидкий	Формальдегид не более 30 мкг/мл
10	Коклюшная инактивированная (в составе АКДС)	Жидкая	Тиомерсал 1:10000 (100 мкг/мл)
11	Три -анатоксин	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
12	Тетра-анатоксин	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
13	Вакцина сибиреязвенная комбинированная	Сухая	Формальдегид не более 10 мкг/мл
14	Вакцина лептоспирозная, инактивированная	Жидкая	Фенол не более 0,3% (300 мкг/мл)
15	Холерная (холерогенанатоксин + 0-антиген)	Сухая и жидкая	Формальдегид не более 0,2% (для жидкой)
16	Холерная инактивированная	Сухая и жидкая	Фенол 0,25% (для жидкой)
17	Вакцина для профилактики гепатита А культуральная очищенная концентрированная адсорбированная инактивированная жидкая	Жидкий	Формальдегид не более 150 мкг/мл
18	Вакцина японского энцефалита культуральная инактивированная	Жидкая	Формальдегид 0,01%

емый для контроля тиомерсала, в течение более чем 45 лет существенно не изменился. Колориметрический метод основан на колориметрическом определении ртути дитизоната однозамещенного, образующегося в результате взаимодействия свободных ионов ртути, выделенных из тиомерсала, с дитизоном (дифенилтиокарбазон, 2-фенилгидразид фенилазотиомираваиновой кислоты, H₂Dz). Колориметрический метод достаточно длительный и трудоемкий, требующий приготовления и использования большого количества реактивов и связан с необходимостью обеспечения безопасности в работе, так как данным методом выполняются исследования ртутьсодержащего органического соединения.

Показатели повторяемости и воспроизводимости результатов анализа колориметрическим методом не всегда удовлетворяют предъявляемым требованиям, что приводит к дополнительным аналитическим исследованиям.

Наряду с колориметрическим методом контроля тиомерсала (мертиолята) приводится полярографический метод, сущность которого заключается в определении полярографической активности тиомерсала. Однако, он не нашел широкого применения в РФ по ряду причин, в первую очередь, связанных с необходимостью обеспечения безопасности работы в отдельном помещении с использованием капельного ртутного электрода и газообразного азота [20, 21].

Подготовлен проект ОФС «Количественное определение тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах», в который одним из методов определения тиомерсала в ИЛП впервые включен метод электротермической атомно-абсорбционной спектроскопии (ЭААС). Проект ОФС предназначен к последующему включению в ГФ XIII издания [22, 23].

Метод основан на измерении оптической плотности атомного пара (ртути), получаемого при электротермической атомизации исследуемого образца. Сигнал максимального поглощения атомами ртути прямо пропорционален концентрации тиомерсала в исследуемом образце. Метод ЭААС имеет ряд преимуществ перед колориметрическим и полярографическим методами контроля, так как позволяет проводить прямое определение тиомерсала, что является более безопасным, не требует использования реактивов, минимально затратен по времени и количеству анализируемого образца. Содержание тиомерсала в испытуемом образце определяют по калибровочному графику. Методика валидирована с учетом нормативных требований, при которых содержание тиомерсала в ИЛП находится в диапазоне от 25 до 120 мкг/мл. С учетом высокой чувствительности ЭААС этот метод применим также для анализа остаточного содержания тиомерсала (от 5 нг/мл) [22–24].

В монографии ЕФ 8-го изд. на ИЛП (анатоксины, бактериальные и вирусные вакцины) рекомендуется проводить анализ антимикробного консерванта любым пригодным химическим или физико-химическим методом без указания конкретного консерванта и метода анализа, но с отметкой нормативных требований: «концентрация антимикробных консервантов не должна быть ниже минимально эффективной и не должна превышать указанную на этикетке более чем на 15%» [1].

В ФСША (USP 37–NF 32) тиомерсал, как один из антимикробных консервантов, указан в монографии 1235 «Вакцины, применяемые для человека» с изложением

полярографического метода определения [2]. В монографии ФСША для определения тиомерсала указан метод атомно-абсорбционной спектроскопии в воздушно-ацетиленовом пламени [25].

В подготовленном проекте ОФС «Определение тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах» предусмотрено количественное определение тиомерсала тремя методами: колориметрическим, полярографическим и методом ЭААС в ИЛП [23].

Фенол. C₆H₅ОН. Фенол (гидроксibenзол, устаревшее название — карболовая кислота) — простейший представитель класса фенолов, обладает специфическим запахом, умеренно растворим в воде (6 г на 100 г воды), в растворах щелочей, в спирте, в бензоле, в ацетоне. Растворы фенола обладают бактерицидной активностью в отношении вегетативных форм микроорганизмов; слабо влияют на споры. В вакцинах фенол присутствует как антисептик, обеспечивающий стерильность препарата. По механизму действия фенол является сильным протоплазматическим ядом, обладающим выраженной токсичностью по отношению ко всем типам клеток организма. В основе его цитотоксического эффекта лежит способность вызывать денатурацию и осаждение клеточных белков.

Содержание фенола в ИЛП (вакцины) по установленным нормативным требованиям: не более 0,15 (0,75 мг/доза) (Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная; Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне липополисахаридная). Нормативные требования содержания фенола в различных аллерженах (более 100 наименований) колеблется в пределах от 0,2 до 0,4% [12, 26].

Для контроля фенола в отечественной фармакопее (ГФ СССР IX, X изданий) использовался метод, основанный на бромировании фенола и последующем йодометрическом определении избытка брома. Метод был рекомендован для анализа антирабической вакцины, туберкулина, вакцины АКДС, гонококковой и стафилококковой вакцин. Для анализа антирабической вакцины и туберкулина фенол предварительно отгоняли для получения чистого фенола [7, 8]. Впоследствии для анализа антирабической вакцины был рекомендован метод, основанный на свойстве реактива Фолина давать цветную реакцию с фенолом [21]. Указанные методы достаточно трудоемки, и для проведения контроля фенола требовалось соблюдение определенных мер безопасности при перегонке фенола, так как образующиеся пары фенола взрывоопасны. Необходимость использования перечисленных методов анализа отпала, поскольку антирабическая вакцина, туберкулин и вакцина АКДС в настоящее время не содержат фенола.

С 1982 г. предложен спектрофотометрический метод определения фенола первоначально в аллерженах, а затем и в других ИЛП, в которых содержание белкового азота не превышает 0,5 мг/мл [27, 28]. Метод основан на способности фенола поглощать ультрафиолетовый свет и заключается в измерении оптической плотности растворов при двух длинах волн: 269 нм (максимум поглощения фенола) и 290 нм (максимум поглощения окрашенных примесей) с последующим определением содержания фенола по калибровочному графику.

По данным ЕФ 8-го изд. в монографии «Фенол в иммунных сыворотках и вакцинах» изложен колориметрический метод с построением калибровочного графика с использованием буферного раствора pH 9, растворов

аминопиразолона и калия феррицианида [1]. В ФСША в монографии <341> для количественного определения антимикробных консервантов и, в частности для фенола, изложен газохроматографический метод [2].

В настоящее время подготовлен проект ОФС «Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в иммунобиологических лекарственных препаратах», предназначенный к последующему включению в ГФ XIII издания [29].

Следует отметить, что спектрофотометрический метод, включенный в этот проект ОФС, по сравнению с колориметрическим и газохроматографическим имеет ряд преимуществ, так как прост в исполнении, не требует приготовления специальных реактивов, хорошо воспроизводим, точен и менее затратен по времени.

Формальдегид. CH_2O . Формальдегид — это бесцветный газ с резким запахом, широко известен как консервант при производстве ИЛП. Формальдегид является активным компонентом формалина, обладающим дезодорирующим и дезинфицирующим эффектами.

В производстве вакцин формальдегид применяется не только как консервант, но и используется для химической инактивации вирусов и бактерий, входящих в состав инактивированных вакцин.

Формальдегид добавляют в растворы бактериальных экзотоксинов (дифтерийного, столбнячного и других) для их обезвреживания. В дозе вакцины АКДС (0,5 мл), анатоксинов АДС, АДС–М, АД–М и АС содержится не более 100 мкг формальдегида. Остаточный формальдегид (100 мкг на дозу вакцины) нужен для гарантии предотвращения возврата токсичности анатоксина. Формальдегид в крови человека распадается на составляющие и утилизируется. Присутствие формальдегида в концентрации, которая при введении человеку ниже физиологической исключает канцерогенность вакцины.

В настоящее время анализ ИЛП, содержащих в своем составе в качестве инактиватора (консерванта) формальдегид, в РФ и за рубежом осуществляется с использованием различных модификаций колориметрического метода (РФ, ЕФ 8-го изд.), метода титриметрии с использованием индикатора — бромтимолового синего — ФСША [1, 2].

В ЕФ 8-го изд. определение содержания формальдегида изложено в монографии двумя методами: метод А — визуальный с помощью реактива ацетилацетона, при этом происходит образование желтого окрашивания, интенсивность которого сравнивают с эталонным

раствором; метод В — колориметрический, с построением калибровочного графика, применяется для вакцин, в которых для нейтрализации избыточного формальдегида используют натрия метабисульфит [1].

В ГФ IX издания содержание формальдегида рекомендовано определять визуально или колориметрическим методом: в вакцине против клещевого энцефалита, АКДС — вакцине, анатоксинах АДС, АД, АС. Метод основан на образовании хиноидного красителя при взаимодействии фуксинсернистого реактива с водорастворимыми альдегидами, сопровождающемся появлением малинового окрашивания. Результаты анализа колориметрическим методом рассчитывают по пропорции на основании сравнения окраски препарата со стандартом, имеющим показания оптической плотности наиболее близкие к показаниям оптической плотности испытуемого раствора [7]. В дальнейшем модифицированный метод был усовершенствован с введением построения калибровочного графика, что позволило повысить качество методики и достоверность результатов анализа.

В результате, колориметрический метод количественного определения формальдегида в иммунобиологических препаратах с использованием фуксинсернистой кислоты включен в проект ОФС «Определение формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах» [30].

ВЫВОДЫ

Проведен обзор отечественных и ведущих зарубежных фармакопей (ЕФ и ФСША) по наличию в них общих и частных монографий, относящихся к консервантам и методам их количественного определения.

Систематизированы и приведены требования к консервантам: тиомерсалу, фенолу и формальдегиду по их содержанию в ИЛП.

Методы количественного определения для каждого консерванта (тиомерсал, фенол, формальдегид), входящего в состав ИЛП, включены в соответствующие ФС на ИЛП.

Подготовлены три проекта ОФС по методам количественного определения тиомерсала, фенола и формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах.

Увеличение номенклатуры ИЛП, включая комбинированные препараты, свидетельствует о необходимости продолжения исследований консервантов, входящих в состав ИЛП, изучения их свойств, механизма действия, сочетания с другими консервантами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейская Фармакопея 8-е изд. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
2. Фармакопея США (USP 37). 2014.
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Good Manufacturing Practices for Biological Products. Technical Report Series № 822 Annex 1, WHO Geneva, 1992.
4. U.S. Code of Federal Regulations. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General (Part 210), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.I, 4-1-95.
5. Санитарные правила СП 3.3.2.1288-02 «Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества».
6. Санитарные правила СП 3.3.2.1288-03 «Надлежащая практика производства МИБП».
7. Государственная фармакопея СССР. 9-е изд. М.: Медицина; 1961.
8. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.
9. Мешкова РА. Руководство по иммунопрофилактике для врачей. М.: Медицина, 1998.

REFERENCES

1. European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
2. United States Pharmacopoeia. 37th ed. 2014.
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Good Manufacturing Practices for Biological Products. Technical Report Series № 822 Annex 1, WHO Geneva, 1992.
4. U.S. Code of Federal Regulations. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General (Part 210), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.I, 4-1-95.
5. Sanitary rules SP 3.3.2.1288-02 «Production and control of medical immunobiological preparations to ensure their quality» (in Russian).
6. Sanitary rules SP 3.3.2.1288-03 «Good manufacturing practices MIBP» (in Russian).
7. The State Pharmacopoeia of USSR. 9th ed. Moscow: Meditsina; 1961 (in Russian).
8. The State Pharmacopoeia of USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina; 1968 (in Russian).
9. Meshkova RA. Immunization Guide for Physicians. Moscow: Meditsina; 1998 (in Russian).

10. Вакцины и анатоксины. Проект ОФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 28.01.2014 № 4.
11. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении. Проект ФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 25.02.2014 № 6.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина; 1987, 1990.
13. WHO Manual of Laboratory Methods for Potency Testing of Vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/BLG/95.1.
14. Программа ООН по окружающей среде. Межправительственный комитет для ведения переговоров по подготовке имеющего обязательную юридическую силу глобального документа по ртути. Краткий обзор информации, представленной правительствами относительно использования ртутных консервантов в медицине, включая вакцины. Третья сессия. Найроби, 31.10–4.11.2011.
15. WHO/VSQ/GEN/94.01-94.11 IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. 2006. V. 88. Available from: <http://monographs.iarc.fr>.
16. UNEP DTIE Chemicals Branch and WHO Department of Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases 2008. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Available from: <http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf>.
17. Вакцина коклюшно-дифтерийно столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина). Проект ФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 18.03.2014 № 7.
18. Вакцина гриппозная инактивированная. Проект ФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 25.02.2014 № 6.
19. Вакцина гепатита В рекомбинантная, дрожжевая. Проект ФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 25.02.2014 № 6.
20. Методические указания по применению физико-химических и химических методов контроля медицинских биологических препаратов. М.; 1977.
21. Методические указания по применению физико-химических и химических методов контроля медицинских биологических препаратов. М.; 1982.
22. Каргина ТМ. Применение атомно-абсорбционного спектрометра с электротермическим атомизатором для анализа мертиолята в сорбированных вирусных, бактериальных вакцинах и анатоксинах. Вакцинология–2006. М.; 2006.
23. Количественное определение тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах. Проект ОФС. Утв. Протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 28.01.2014 № 4.
24. Методические указания 3.3.2.1886-04-М. Валидация методов контроля химических и физико-химических показателей качества МИБП: организация, порядок проведения и представления результатов.
25. Monograph «Thimerosal». United States Pharmacopeia. USP 37–NF 32. 2014. P. 4930–4931.
26. Реестр зарегистрированных лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» [Электронный ресурс].
27. Волкова РА, Каргина ТМ. Способ определения фенола в аллергенах. Авторское свидетельство № 98940 от 20.03.1981.
28. Физико-химические, химические, физические и иммунохимические методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов. ФС 42-3874-99. М.: МЗ РФ; 2000.
29. Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в иммунобиологических лекарственных препаратах. Проект ОФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 28.01.2014 № 4.
30. Количественное определение формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах. Проект ОФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 28.01.2014 № 4.
10. Vaccines and toxoids. Draft general pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 28.01.2014 № 4 (in Russian).
11. Tuberculous recombinant allergen in the standard dilution. Draft pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 25.02.2014 № 6 (in Russian).
12. The State Pharmacopoeia of USSR. 11th ed. V. 1, 2. Moscow: Meditsina; 1987, 1990 (in Russian).
13. WHO Manual of Laboratory Methods for Potency Testing of Vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/BLG/95.1.
14. United Nations Environment Programme. The Intergovernmental Negotiating Committee for the preparation of a legally binding global instrument on mercury. A brief overview of the information provided by governments on the use of mercury preservatives in medicine, including vaccines. The third session. Nairobi 31.10–4.11.2011.
15. WHO/VSQ/GEN/94.01-94.11 IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. 2006. V. 88. Available from: <http://monographs.iarc.fr>.
16. UNEP DTIE Chemicals Branch and WHO Department of Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases 2008. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Available from: <http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf>.
17. Pertussis-diphtheria vaccine for tetanus adsorbed. Draft pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 18.03.2014 № 7 (in Russian).
18. Flu vaccine inactivated. Draft pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 25.02.2014 № 6 (in Russian).
19. Hepatitis B vaccine recombinant, yeast. Draft pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 25.02.2014 № 6 (in Russian).
20. Methodical instructions for use of physical and chemical methods to control medical biologicals. Moscow; 1977 (in Russian).
21. Methodical instructions for use of physical and chemical methods to control medical biologicals. Moscow; 1982 (in Russian).
22. Kargina TM. Application of atomic absorption spectrometry with electrothermal atomizer for analysis of thimerosal in sorbed viral, bacterial vaccines and toxoids. Vaccinology–2006. Moscow; 2006 (in Russian).
23. Quantitative determination of thiomersal in immunobiological medicines. Draft general pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 28.01.2014 № 4 (in Russian).
24. Methodical instructions 3.3.2.1886-04-M. Validation of methods to control chemical and physico-chemical indicators of the quality of medical immunobiological preparations: the organization, conduct and reporting of results (in Russian).
25. Monograph «Thimerosal». United States Pharmacopeia. USP 37–NF 32. 2014. P. 4930–4931.
26. The register of registered drugs of FSBI «SCMAP» [Electronic resource] (in Russian).
27. Volkova RA, Kargina TM. A method of determining the phenol allergens. Copyright certificate № 98940 of 03.20.1981 (in Russian).
28. Physico-chemical, chemical, physical and immunochemical methods to control medical immunobiological preparations. Pharmacopoeial article 42-3874-99. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2000 (in Russian).
29. Quantitative determination of phenol spectrophotometrically in immunobiological medicines. Draft general pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 28.01.2014 № 4 (in Russian).
30. Quantitative determination of formaldehyde in immunobiological medicines. Draft general pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 28.01.2014 № 4 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Каргина Татьяна Михайловна. Ведущий научный сотрудник Центра фармакопей и международного сотрудничества, канд. биол. наук.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Каргина Татьяна Михайловна; Kargina@expmed.ru

Статья поступила 15.01.2015 г.

AUTHORS:

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

Bondarev VP. Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kargina TM. Leading researcher of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Candidate of Biological Sciences.

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

Принята к печати 25.02.2015 г.

Фармакоэкономика хронической болезни почек

Р.И. Ягудина¹, А.Ю. Куликов¹, В.Г. Серпик¹, Г.Т. Абдрашитова², М.В. Проценко¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт фармации

Первого Московского государственного медицинского университета

им. И.М. Сеченова, 117418, Москва, Россия

Резюме: Фармакоэкономическое исследование представляет собой комплексную научно-исследовательскую работу, которая, основываясь на общих методологических подходах фармакоэкономики, должна учитывать специфические особенности как изучаемых предметов исследования, так и нозологии. Возрастание значения результатов, полученных в процессе фармакоэкономического анализа, предполагает повышение требований к качеству проведения фармакоэкономических исследований, которое во многом определяется корректностью используемой методологии. Проведен анализ особенностей, влияющих на проведение фармакоэкономических исследований на примере хронической болезни почек. Описаны особенности выбора критериев эффективности, используемых в фармакоэкономическом анализе — при проведении анализа «затраты–эффективность», при проведении анализа «влияния на бюджет». Показано, что специфика анализируемого заболевания находит свое отражение на всех этапах выполнения фармакоэкономического исследования: формирование дизайна исследования, выбор критериев эффективности, определение профиля включенных в исследования затрат, реализация частных методов фармакоэкономического анализа, интерпретация результатов фармакоэкономической оценки. Установлено, что наибольшей специфичностью характеризуется фармакоэкономический анализ заместительной почечной терапии при хронической болезни почек.

Ключевые слова: фармакоэкономика; хроническая болезнь почек; заместительная почечная терапия; анализ «затраты–эффективность»; анализ «влияния на бюджет»; критерии эффективности; анализ затрат; методология фармакоэкономического анализа.

Библиографическое описание: Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ, Абдрашитова ГТ, Проценко МВ. Фармакоэкономика хронической болезни почек. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 59–62.

PHARMACOECONOMICS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

R.I. Yagudina¹, A.Yu. Kulikov¹, V.G. Serpik¹, G.T. Abdrashitova², M.V. Protsenko¹

¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products»

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

²Scientific and Research Institute of Pharmaceutical Sciences of the

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 117418, Moscow, Russia

Abstract: A pharmacoeconomic study is a comprehensive scientific and research activity, which should take into account specific characteristics of a research subject as well as nosology based on common methodological approaches of pharmacoeconomics. The growing significance of the results obtained when performing pharmacoeconomic analysis involves higher requirements to the quality of pharmacoeconomic studies, which is largely stipulated by the methodology used. The analysis of the features that have influence when conducting pharmacoeconomic studies has been studied as exemplified by chronic kidney disease. The aspects of the choice of effectiveness criteria for pharmacoeconomic analysis when performing the analysis of «cost-effectiveness», when analyzing «impact on the budget», have been described. It has been shown that the specificity of the analyzed disease is reflected at all stages of pharmacoeconomic studies: elaboration of study design, choice of performance criteria, determination of the research costs profile, implementation of particular methods of pharmacoeconomic analysis, interpretation of the results of pharmacoeconomic evaluation. It was found that pharmacoeconomic analysis of renal replacement therapy in patients with chronic kidney disease is the most specific.

Key words: pharmacoeconomics; chronic kidney disease; renal replacement therapy; «cost-effectiveness» analysis; «impact on the budget» analysis; performance criteria; cost analysis; methodology of pharmacoeconomic analysis.

Bibliographic description: Yagudina RI, Kulikov AYU, Serpik VG, Abdrashitova GT, Protsenko MV. Pharmacoeconomics of chronic kidney disease. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 59–62.

Вступление в силу Постановления Правительства РФ № 871 от 28 августа 2014 года «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» внесло изменения в процедуру включения (исключения) лекарственных средств в государственные перечни лекарственных препаратов. В соответствии с указанным документом введено требование о необходимости представления, наряду с данными о клинической эффективности и безопас-

ности лекарственных препаратов, результатов фармакоэкономической (клинико-экономической) оценки при подаче заявки на включение в ограничительные перечни лекарственных препаратов [1]. Рост значимости результатов, полученных в ходе фармакоэкономического анализа, предполагает повышение требований к качеству проведения фармакоэкономических исследований, которое во многом определяется корректностью используемой методологии. Обращаясь к методологии фармакоэкономических исследований среди различных ее аспектов, отдельного внимания заслуживает отраже-

ние в ней нозологических особенностей анализируемых заболеваний. В настоящей статье авторы предлагают рассмотреть заявленную проблему на примере фармакоэкономического анализа технологий здравоохранения, применяемых в лечении хронической болезни почек (ХБП).

Рассматривая особенности проведения фармакоэкономических исследований в области ХБП, в первую очередь важно учитывать клинические и терапевтические аспекты заболевания, к которым относятся характерная картина развития стадий заболевания, наиболее значимые осложнения и подходы к терапии данной нозологии.

ХБП определяется как повреждение почек либо снижение их функции в течение 3 месяцев и более [2]. В зависимости от выраженности снижения функциональной активности почек, ХБП классифицируется на пять стадий, различающихся тяжестью заболевания [3, 4]. Такое деление с позиции фармакоэкономического анализа позволяет использовать различные сценарные подходы к моделированию (которое в современной практике проведения фармакоэкономических исследований стало обязательным элементом): как по типу «дерева решений», так и по типу модели Маркова [5]. При этом, выбор того или иного метода моделирования определяется планируемым временным горизонтом исследования и числом стадий, включенных в фармакоэкономический анализ. Сценарий модели «дерево решений» может быть использован в случае относительно короткого временного горизонта, при котором пациент не успеет перейти из одной стадии ХБП в другую, или когда фармакоэкономическому анализу подвергается лишь одна определенная стадия ХБП. Марковское моделирование может найти свое применение в фармакоэкономической оценке в области ХБП, когда рассматриваются сразу несколько стадий заболевания, а временной горизонт исследования достаточен для перехода пациентов между стадиями ХБП.

Вследствие особенностей патогенеза, ХБП сопровождается целым рядом осложнений различной степени тяжести, частота которых зависит от стадии заболевания. При проведении фармакоэкономического анализа ХБП, необходимо по возможности учитывать все осложнения, однако наибольшего внимания требуют самые значимые из них, к числу которых следует отнести сердечную недостаточность, ишемию и острый инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, перикардит, стойкую артериальную гипертензию, анемию, периферическую нейропатию, нарушения костно-минерального обмена, вторичный гиперпаратиреоз и др. [6, 7]. Степень значимости осложнения определяется его частотой развития и стоимостью лечения: чем указанные характеристики выше, тем более выраженное влияние будет оказывать учет осложнения на фармакоэкономическую оценку ХБП.

Помимо различий в стадиях заболевания и связанных с ними частотой развития осложнений, при проведении фармакоэкономического анализа важно принимать во внимание сопутствующие заболевания ХБП, так как они оказывают существенное воздействие на характеристики и прогнозы модели пациентов, для которой проводится анализ. Так, например, к наиболее значимым сопутствующим заболеваниям могут быть отнесены сахарный диабет и коллагенозы [8]. Обобщая выше-

изложенные клинические особенности рассматриваемого заболевания, обуславливающие специфику фармакоэкономических исследований в данной области, можно заключить, что многообразие стадий ХБП, наличие возможных осложнений и сопутствующих заболеваний, с одной стороны требует точного описания анализируемой модели пациентов и их состояния (объекта исследования), а с другой стороны предопределяет выбор подхода к моделированию.

Сложность патогенеза ХБП и вовлеченность в него множества функциональных систем организма приводит к тому, что терапия ХБП носит комплексный характер, что в свою очередь предлагает широкий выбор предметов фармакоэкономической оценки при ХБП – видов терапии. Так, фармакоэкономическому анализу могут быть подвергнуты альтернативные схемы лечения определенных стадий ХБП, включая различные лекарственные средства и их комбинации. Отдельно необходимо отметить терапию терминальной стадии ХБП, которая носит заместительный характер и включает в себя не только фармакотерапию, но высокотехнологичную медицинскую помощь – диализ и трансплантацию почки. В зависимости от выбранного предмета исследования будут различаться и критерии эффективности, используемые в фармакоэкономическом анализе.

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Выбор критериев эффективности при проведении анализа «затраты–эффективность». Анализ «затраты–эффективность» позволяет выявить оптимальные с позиции фармакоэкономики методы лечения, которые характеризуются наименьшей стоимостью единицы эффективности и, следовательно, предоставляют наибольший результат на затраченные ресурсы системы здравоохранения.

Хотя при выполнении фармакоэкономических исследований при наличии такой возможности рекомендуется использовать в качестве критериев эффективности конечные точки (как обладающие наибольшей убедительностью для лиц, принимающих решения), зачастую, если предметом фармакоэкономической оценки является фармакотерапия ХБП, более релевантным может оказаться проведение анализа «затраты–эффективность» на основе суррогатных точек, отражающих влияние фармакотерапии на патогенез заболевания. Указанный подход обуславливается тем, что в связи с многофакторностью патогенеза ХБП может быть достаточно сложно определить вклад конкретных методов лечения в изменение конечных точек у пациента, в то время как в процессе анализа «затраты–эффективность» должна быть установлена стоимость единицы эффективности только рассматриваемого лечения. Если же предметом фармакоэкономического исследования являются различные виды заместительной почечной терапии (ЗПТ), являющиеся жизнеисхраняющими технологиями, то использование конечных точек в качестве критериев эффективности является приоритетным.

Выбор критериев эффективности при проведении анализа «влияния на бюджет». Анализ «влияния на бюджет» в отличие от анализа «затраты–эффективность» решает задачу не выбора оптимальной технологии здравоохранения с позиции удельного показателя стоимости единицы эффективности, а позволяет определить объем

средств, требуемый на реализацию технологии здравоохранения, и соотнести его с доступным бюджетом системы здравоохранения [9]. В этой связи, в качестве критериев эффективности предпочтительно использовать сразу как суррогатные, так и конечные точки. Суррогатные точки при этом отражают влияние технологии на частоты развития осложнений ХБП (также учитываются частоты осложнений (побочных эффектов) собственно рассматриваемых технологий), тогда как конечные точки позволяют учесть влияние технологии на бюджет с позиции не прямых затрат (потери общества вследствие преждевременной смертности и инвалидизации пациентов). Особую актуальность указанный подход приобретает при фармакоэкономической оценке ЗПТ в связи с ее влиянием на продолжительность жизни пациентов.

ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ЗАТРАТ

ЗПТ как предмет фармакоэкономического анализа также накладывает ряд специфических аспектов на методологию проведения анализа затрат. Независимо от вида ЗПТ относится к высокотехнологической помощи и с точки зрения затрат является комплексной медицинской услугой: так, анализ затрат на трансплантацию почки должен включать в себя не только расходы на собственно оперативное вмешательство, но и на последующую иммуносупрессорную фармакотерапию. Анализ затрат диализной помощи — как гемодиализ (ГД), так и перитонеальный диализ (ПД), представляет собой еще более сложную задачу, так как требует учета расходов не только на собственно проведение процедуры диализа, сопутствующую фармакотерапию, коррекцию побочных эффектов (прямые медицинские затраты), но и на логистические процессы, связанные с транспортировкой (прямые немедицинские затраты). При этом отдельно необходимо отметить, что структура стоимости услуги процедуры ГД и ПД существенно отличается: если главной статьей расходов при ПД является стоимость растворов для ПД, то при формировании стоимости услуги ГД значимыми статьями расходов становятся амортизация дорогостоящего оборудования (аппарата «искусственной почки») и оплата труда медицинского персонала. Логистические затраты включают в себя доставку пациентов к диализным центрам и обратно в случае ГД, и доставку растворов для ПД пациентам в случае ПД. Очевидно, что затраты на указанные логистические процессы будут сильно варьировать в зависимости от плотности населения и транспортной доступности конкретной локации. Таким образом, фармакоэкономическая оценка ХБП и, в частности, диализной помощи является одной из немногих областей фармакоэ-

кономического анализа, где географические, логистические факторы имеют выраженное влияние на конечный результат. Комплексность услуги ЗПТ также требует повышенного внимания при выборе позиции исследования, так как различные элементы стоимости ЗПТ — будь то непосредственные затраты на операцию трансплантации или затраты на процедуру диализа, затраты на сопутствующую фармакотерапию, коррекцию осложнений и побочных эффектов ЗПТ, логистические затраты — могут финансироваться из различных бюджетов. В этой связи, проведение фармакоэкономического исследования с позиции системы здравоохранения на федеральном уровне, региональном уровне или уровне ЛПУ будут характеризоваться различным профилем учитываемых затрат при фармакоэкономической оценке ЗПТ. В еще большей степени актуализирует данный аспект методологии фармакоэкономического анализа тот факт, что значительная доля диализных центров организована по типу государственно-частного партнерства (ГЧП).

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

Рассматривая особенности предмета фармакоэкономических исследований ХБП, нельзя не отметить необходимость учета такой специфической характеристики ЗПТ как ее жизнеспасающий статус. Указанная характеристика ЗПТ наряду с высоким социально-экономическим бременем ХБП накладывает свой отпечаток на интерпретацию результатов фармакоэкономической оценки, когда она выполнена методами анализа «затраты–эффективность» или «затраты–полезность» [10]. Так, следует более гибко соотносить рассчитанные для ЗПТ значения инкрементальных коэффициентов «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» с порогом готовности платить, понимая, что доступность данных видов медицинской помощи пациентам является обязательным условием их выживания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение фармакоэкономических исследований в области ХБП сопровождается рядом особенностей, обусловленных как спецификой самой нозологии, так и подходов к ее терапии. Рассмотренные в настоящей статье особенности находят свое отражение во всех этапах проведения фармакоэкономической оценки: от выбора дизайна исследования, включая выбор объектов и предметов исследования, до интерпретации полученных результатов фармакоэкономического анализа. Наибольшей специфичностью характеризуется фармакоэкономический анализ ЗПТ при ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ, Проценко МВ, Голоенко НГ. Развитие фармакоэкономического анализа в соответствии с современными требованиями системы здравоохранения Российской Федерации. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (3): 56–61.
2. Шестакова МВ. Современное понятие «хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение. Сахарный диабет 2008; (2): 4–7.
3. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. American Journal of Kidney Diseases 2002; (39): 2.
4. Смирнов АВ. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. М.; 2011.
5. Хабриев РУ, Куликов АЮ, Аринина ЕЕ. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина; 2011.

REFERENCES

1. Yagudina RI, Kulikov AYU, Serpik VG, Protsenko MV, Goloenko NG. Development of pharmacoeconomic analysis according to current requirements of health care system in the Russian Federation. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2014; (3): 56–61 (in Russian).
2. Shestakova MV. The modern concept of «chronic kidney disease»: diagnostic methods, clinical significance. Saharny diabet 2008; (2): 4–7 (in Russian).
3. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. American Journal of Kidney Diseases 2002; (39): 2.
4. Smirnov AV. National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Moscow; 2011 (in Russian).
5. Habriev RU, Kulikov AYU, Arinina EE. Methodological basics of pharmacoeconomic analysis. Moscow: Meditsina; 2011 (in Russian).
6. Kuzmin OB. Chronic kidney disease and cardiovascular system. Nefrologiya 2007; 11(1): 28–37 (in Russian).

6. Кузьмин ОБ. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы. *Нефрология* 2007; 11(1): 28–37.
7. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП-МKN). Краткое изложение рекомендаций. *Нефрология* 2011; 15(1): 88–95.
8. Маслова ОВ, Сунцов ЮИ, Шестакова МВ, Казаков ИВ. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации. *Сахарный диабет* 2009; (4): 48–51.
9. Ягудина РИ, Серпик ВГ. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» – создание «3D» фармакоэкономической модели. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2014; 2(3): 4–8.
10. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ, Абдрашитова ГТ. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2014; 2(4): 34–39.
7. Practical recommendations KDIGO on diagnosis, prevention and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Summary of recommendations. *Nephrologiya* 2011; 15(1): 88–95 (in Russian).
8. Maslova OV, Suntsov Yul, Shestakova MV, Kazakov IV. The prevalence of renal disease in diabetes mellitus type 1 and 2 in the Russian Federation. *Saharny diabet* 2009; (4): 48–51 (in Russian).
9. Yagudina RI, Serpik VG. On the possibility of combining the analysis of the «impact on the budget» and the analysis of «cost-effectiveness» – the creation of «3D» pharmacoeconomic model. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika* 2014; 2(3): 4–8 (in Russian).
10. Yagudina RI, Kulikov AYU, Serpik VG, Abdrashitova GT. The economic burden of chronic kidney disease in the Russian Federation. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika* 2014; 2(4): 34–39 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

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

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

Научно-исследовательский институт фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Российская Федерация, 117418, Москва, Нахимовский проспект, 45.

Абдрашитова Гузель Тафкиловна. Аспирант лаборатории фармакоэкономических исследований.

AUTHORS:

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

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

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

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

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

Research Institute of Pharmacy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 45, Nahimovsky avenue, Moscow, 119991, Russian Federation.

Abdrashitova GT. Graduate student of Laboratory of pharmacoeconomic studies.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Серпик Вячеслав Геннадьевич; Serpik@exrmed.ru

Статья поступила 21.01.2015 г.

Принята к печати 05.02.015 г.

Структура Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания

Согласно определению, содержащемуся в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г., под Государственной фармакопеей понимается свод общих фармакопейных статей и фармакопейных статей (ст. 7, п. 1).

Государственная фармакопея (ГФ) издается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти за счет средств федерального бюджета и подлежит переизданию не реже, чем один раз в пять лет (ст. 7, п. 4).

Основная функция ГФ — нормирование качества лекарственных средств, находящихся в обращении на отечественном фармацевтическом рынке.

В настоящее время на территории Российской Федерации действует ГФ X издания (1968 г.), ГФ XI издания (выпуск 1, 1987 г. и выпуск 2, 1989 г.), а также ГФ XII издания, часть 1 (2007 г.).

Общие фармакопейные статьи (ОФС) и фармакопейные статьи (ФС), включенные в эти фармакопеи не отменены, но они нуждаются в пересмотре. Кроме того, нуждаются в пересмотре ОФС и ФС, утвержденные в период между выпусками фармакопей, по которым отдельные предприятия производят лекарственные средства и осуществляют контроль их качества.

На протяжении последних лет ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» под руководством Минздрава России проводилась огромная работа по разработке новых и пересмотру действующих ОФС и ФС, которые могли бы послужить основой для очередного издания ГФ Российской Федерации.

К настоящему времени для включения в XIII издание ГФ Российской Федерации подготовлено 229 проектов ОФС. В целом эти проекты ОФС могут быть отнесены к следующим разделам: общие методы, методы химического, физико-химического, биологического анализа, лекарственные формы и методы испытаний их качества, лекарственное растительное сырье (ЛРС) и методы его анализа, иммунобиологические лекарственные препараты и соответствующие методы их анализа, препараты крови человека.

Из них 93 проекта ОФС впервые разработаны в практике отечественного фармакопейного анализа, в том числе 29 проектов — на общие методы: ОФС «Валидация аналитических методик», ОФС «Рентгеновская флуоресцентная спектроскопия», ОФС «Рентгеновская порошковая дифрактометрия» и др., 5 проектов — на лекарственные формы, 12 проектов — на методы фармацевтико-технологических исследований лекарственных форм. Особое внимание следует уделить проектам ОФС на отдельные группы иммунобиологических лекарственных препаратов и методы их анализа, так как 21 проект ОФС из этого раздела впервые разработан в практике не только отечественного, но и мирового фармакопейного анализа.

Традиционно в российской фармакопее были представлены ОФС и ФС на ЛРС и лекарственные растительные препараты (ЛРП). Данное издание не является исключением и содержит 28 ОФС на отдельные морфологические группы ЛРС и методы оценки его качества, а также упаковку и хранение. Большинство из них представляют собой пересмотренные статьи фармакопей предыдущих изданий, вместе с тем, подготовлены и новые для отечественного фармакопейного анализа документы. К их числу относятся: ОФС «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», ОФС «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Аналогичные этим статьям монографии включены во все ведущие фармакопеи мира. Введение в действие этих ОФС будет способствовать повышению качества отечественного ЛРС и ЛРП и их соответствию требованиям мировых стандартов.

Кроме ОФС в ГФ XIII издания планируется включить 179 ФС на лекарственные средства. К их числу относятся 68 ФС на фармацевтические субстанции, в том числе ФС «Вода очищенная» и ФС «Вода для инъекций», 55 ФС — на лекарственное растительное сырье, 8 ФС — на препараты крови и 48 ФС — на иммунобиологические лекарственные препараты. Следует отметить, что структура ФС на ЛРС приведена в соответствие с требованиями международных стандартов и с рабочим вариантом Руководства по надлежащей фармакопейной практике (GPhP) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в разработке которого активное участие принимали специалисты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Таким образом, утверждение разработанных проектов ОФС и ФС и включение их в ГФ Российской Федерации позволит обеспечить надлежащий уровень отечественного фармакопейного анализа, что является одной из основных гарантий качества лекарственных средств.

Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 756н «Об утверждении порядка разработки общих фармакопейных и фармакопейных статей и включения их в государственную фармакопею, а также размещения на официальном сайте в сети «Интернет» данных о государственной фармакопее» (с изменениями, внесенными приказом Минздрава России от 3 сентября 2013 г. № 615н) утвержденные общие фармакопейные и фармакопейные статьи, государственная фармакопея и приложения к ней публикуются в специализированных печатных изданиях и размещаются в течение трех дней после их утверждения и издания на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

*Директор Центра фармакопеи
и международного сотрудничества
Е.И. Саканян*

Всероссийская конференция с международным участием «Инновации в фармакологии: от теории к практике», 2014 (Санкт-Петербург, Россия)

С 27 по 28 октября 2014 года делегация ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России приняла участие в мероприятиях Всероссийской конференции с международным участием «Инновации в фармакологии: от теории к прак-

тике», посвященной 90-летию со дня рождения выдающегося ученого, академика АМН СССР, одного из создателей отечественной школы экспериментальной и клинической нейропсихофармакологии Артура Викторовича Вальдмана.

Организаторами конференции были ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН, ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский психоневрологический институт имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Российское научное общество фармакологов, Российское общество психиатров, Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургское научное общество фармакологов.

В работе конференции, проходившей в Доме ученых, приняли участие ведущие специалисты в области фармакологии, нейронаук, психиатрии и наркологии из Санкт-Петербурга, Москвы, Томска, Волгограда, Читы, Ставрополя и других городов России, а также ученые из США, Германии, Финляндии и стран СНГ.

В рамках научной программы конференции обсуждались следующие вопросы: моделирование психопатологических синдромов в экспериментах на лабораторных животных; биомаркеры эффективности фармакотерапии; трансляционные исследования в психиатрии и наркологии; персонализированная фармакотерапия; перспективные направления фармакотерапии в психиатрии и наркологии; фармакогенетика; фармакогеномика; популяционные исследования; нейрохимические мишени фармакологического воздействия; методы оценки нейropsychических эффектов в эксперименте и клинике; разработка оригинальных психотропных лекарственных средств, а также не-

которые другие актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии.

Сотрудники ФГБУ «НЦЭСМП» Р.Д. Сюбаев и Г.Н. Енгальцева представили слушателям доклад «Современные требования к доклиническому изучению наркологической безопасности нейротропных лекарственных средств».

В программу конференции также было включено прошедшее на базе кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России заседание Учебно-методической комиссии (УМК) по фармакологии Учебно-методического объединения (УМО) по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, на котором были обсуждены учебно-методические аспекты формирования компетенций, предусмотренных Федеральным государственным образовательным стандартом в рамках преподавания дисциплины «Фармакология».

Это мероприятие было особенно ценным и запоминающимся из-за представившейся возможности ознакомиться с методологией чтения лекций заведующими кафедрами фармакологии ведущих российских вузов (А.А. Спассов, В.П. Фисенко, О.С. Медведев, Э.Э. Звартау, Н.Л. Шимановский, С.В. Оковитый) и посетить мастер-класс проведения семинарского занятия. Было решено сделать эту практику традиционной и провести следующий подобный мастер-класс на кафедре фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

*Директор Центра экспертизы
безопасности лекарственных средств
Б.К. Романов*

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО РАБОТЕ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНЫМИ, 2014 (Санкт-Петербург, Россия)

В Санкт-Петербурге 16–19 ноября 2014 года состоялась международная конференция по работе с лабораторными животными — «Science-based Assessment of Laboratory Animal Welfare». В работе конференции принимали участие делегации из 18 стран, ведущие специалисты Европейского регионального комитета Международного совета по науке о лабораторных животных (ERC ICLAS — The European Regional Committee of the International Council for Laboratory Animal Science) и Федерации Европейских ассоциаций специалистов по лабораторным животным (FELASA — The Federation of Laboratory Animal Science Associations). Конференция была организована НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными» (Rus-LASA) и (ICLAS).

На конференции большое внимание было посвящено вопросам современного состояния и перспектив развития работы с лабораторными животными, в том числе и для нашей страны.

Основные темы докладов касались вопросов соблюдения законодательства при работе с лабораторными животными в России и Восточной Европе в контексте общеевропейской унификации; качества лабораторных животных: генетического статуса и мониторинга здоровья. Также рассматривались аспекты реализации принципа 3R в России и Восточ-

ной Европе; содержания и ухода за лабораторными животными, управления вивариями; проектирования, строительства и инженерного обеспечения вивариев; уменьшения и облегчения боли, испытываемой животными в ходе экспериментов; дизайна эксперимента и статистической обработки данных.

На конференции помимо выступлений докладчиков были представлены стендовые доклады, также в рамках форума прошла выставка современного оборудования для вивариев и исследований на лабораторных животных.

Большой интерес участников конференции вызвал доклад представителя «Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» о рациональном использовании площади вивария с учетом соблюдения норм и правил, что представляет интерес в случае проведения реконструкции имеющегося вивария.

Конференция длилась четыре дня. Кроме возможности поделиться опытом и пообщаться с коллегами, конференция стала возможностью обсудить и нормативные требования в области работы с лабораторными животными. Было отмечено, что основываясь на пример европейских стран, необходимо разработать гармонизированные требования к работе с лабораторными животными в нашей стране.

*Заведующий виварием
Испытательного центра экспертизы качества МИБП
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
С.В. Агафонкина*

