

Volume 10, No. 3 2020

ISSN 1991-2919 (Print)

ISSN 2619-1172 (Online)

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

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

www.vedomostincesmp.ru

Том 10, №3 2020

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка и др.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,335.

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала www.vedomostinicesmp.ru.

Все статьи проходят рецензирование не менее чем двумя рецензентами.

Используется модель двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством Российской Федерации.

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит четыре раза в год

Основан в **2005** году

Главный редактор доктор медицинских наук Ю. В. Олефир

Москва

«Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» — рецензируемый научно-практический журнал ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Основан в 2005 г. В журнале освещаются передовые достижения по вопросам стандартизации и оценки качества лекарственных препаратов различных групп, разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа, методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высокотехнологичные методы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фармакологии, клинической медицины, вопросы рационального применения лекарственных препаратов на основе принципов персонализированной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные статьи, краткие сообщения, методические материалы, тематика которых соответствует фармацевтическим и медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям:

- 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 14.04.01 Технология получения лекарств;
- 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология;
- 14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.02 Эндокринология, 14.01.05 Кардиология, 14.01.06 Психиатрия, 14.01.09 Инфекционные болезни, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.12 Онкология, 14.01.22 Ревматология, 14.01.28 Гастроэнтерология.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Олефир Юрий Витальевич, главный редактор, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, заместитель главного редактора, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Корсун Лилия Владимировна, ответственный секретарь, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Агатонович-Куштрин Снежана, д-р фарм. наук, проф., Университет Ла Троба (Бендиго, Австралия)

Аляутдин Ренат Николаевич, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Дурнев Андрей Дмитриевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В. В. Закусова (Москва, Россия)

Иванов Максим Борисович, д-р мед. наук, Институт токсикологии (Санкт-Петербург, Россия)

Киселева Нина Михайловна, д-р биол. наук, проф., РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

Ордабаева Сауле Кутымовна, д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Прокофьева Вера Ивановна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Пятигорская Наталья Валерьевна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Саканян Елена Ивановна, д-р фарм. наук, проф., АО НПО «Микроген» (Москва, Россия)

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РМАНПО (Москва, Россия)

Титова Анна Васильевна, д-р фарм. наук, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора (Москва, Россия)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Якушева Елена Николаевна, д-р мед. наук, проф., РязГМУ (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алешкин Владимир Андрианович, д-р биол. наук, проф., МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского (Москва, Россия)

Бобизода Гуломкодир Мукамал, д-р биол. наук, д-р фарм. наук, проф., ТГПУ им. С. Айни (Душанбе, Республика Таджикистан)

Борисевич Игорь Владимирович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ЦСП» Минздрава России (Москва, Россия)

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Лепяхин Владимир Константинович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Хохлов Александр Леонидович, д-р мед. наук, проф., ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Яворский Александр Николаевич, д-р мед. наук, проф., ПушГЕНИ (Пушино, Россия)

РЕДАКЦИЯ

Калиничев Сергей Анатольевич, редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Губарева Ольга Николаевна, редактор перевода, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Молчан Нина Валерьевна, научный редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Хрущева Мария Леонидовна, научный редактор, канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

“The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” is a peer-reviewed journal covering topics related to applied sciences, which is published by the Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation. The journal was founded in 2005. It covers the latest achievements in standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of pharmaceutical test methods, approaches to medicine quality evaluation, including approaches to establishment of medicine interchangeability. The journal discusses new high-tech methods used in pre-clinical and clinical studies, current pharmacological and clinical medicine issues, rational use of drugs based on personalised medicine principles.

The journal publishes original research articles, reviews, brief communications, and methodical approaches pertaining to one of the pharmaceutical and medical branches of science and following specialist fields:

- 14.04.02 Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy, 14.04.01 Formulation of medicines;
- 14.03.06 Pharmacology, clinical pharmacology;
- 14.01.01 Obstetrics and gynaecology, 14.01.02 Endocrinology, 14.01.05 Cardiology, 14.01.06 Psychiatry, 14.01.09 Infectious diseases, 14.01.11 Nervous diseases, 14.01.12 Oncology, 14.01.22 Rheumatology, 14.01.28 Gastroenterology.

EDITORIAL BOARD

Yuri V. Olefir, Editor-in-chief, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Boris K. Romanov, Deputy Editor-in-chief, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Lilia V. Korsun, Executive Editor, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Snezana Agatonovic-Kustrin, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., La Trobe University (Bendigo, Australia)

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Andrey D. Durnev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Maxim B. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Institute of Toxicology (Saint Petersburg, Russia)

Nina M. Kiseleva, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Scientific-Production Association «HOME OF PHARMACY» (Leningrad Oblast, Russia)

Saule K. Ordabaeva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vera I. Prokofieva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Natalia V. Pyatigorskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena I. Sakanyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific and Production Association Microgen (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Anna V. Titova, Dr. Sci. (Pharm.), Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of the Circulation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Elena N. Yakusheva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Vladimir A. Aleshkin, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology (Moscow, Russia)

Gulomkodir M. Bobizoda, Dr. Sci. (Biol.), Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Ayni Tajik State Pedagogical University (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Igor V. Borisevich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Centre for Strategic Planning (Moscow, Russia)

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vladimir K. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Alexander L. Khokhlov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexander N. Yavorsky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pushchino State Institute of Natural Sciences (Pushchino, Russia)

EDITORIAL OFFICE

Sergey A. Kalinichev, Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Olga N. Gubareva, Translation Editor, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Nina V. Molchan, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Maria L. Khrushcheva, Science Editor, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

Том 10, № 3 2020

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Безопасность гидроксихлорохина, фавипиравира и комбинации лопинавира с ритонавиром при терапии «первой волны» новой коронавирусной инфекции COVID-19 148
Б. К. Романов

ОБЗОРЫ

- Регистрация на основе неполных клинических данных: международный опыт и перспективы 152
Д. В. Горячев, Н. Е. Уварова, Г. В. Шукшина

- Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов *in vivo* 164
Н. В. Еремина, Л. Г. Колик, Р. У. Островская, А. Д. Дурнев

- β-лактамы — межлекарственное взаимодействие на уровне транспортеров органических анионов OAT1 и OAT3 177
И. А. Мазеркина, В. А. Евтеев, А. Б. Прокофьев, О. В. Муслимова, Е. Ю. Демченкова

- Гармонизация стандартных терминов, используемых в отечественной и зарубежной фармакопейной практике 184
Э. С. Шпрах

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ВЭЖХ-МС/МС методика количественного определения силденафила и его метаболита в плазме крови человека . . . 192
Г. Г. Родионов, И. И. Шантырь, И. Э. Ушал, Е. В. Светкина, Е. А. Колобова, К. А. Захаров

- Актуальные вопросы планирования исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном 201
Д. П. Ромодановский

ЮБИЛЕЙ

- Наталья Валерьевна Пятигорская (к 55-летию со дня рождения) 211

ЭРАТУМ

- Исправление к статье Н.П. Неугодовой и др., «Современные подходы к введению показателя «Аномальная токсичность» 212

Журнал «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.

Учредитель: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Адрес учредителя и редакции: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — Т57942, в каталоге «Издания органов НТИ» агентства «Роспечать», агентства «Урал-Пресс» — 57942. Тираж 100 экз. Цена свободная

Издатель ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5
Типография ООО «Буки Веди»: 115093, Москва, Партийный пер., д. 1, корп. 58, стр. 2

Подписано в печать: 11.09.2020

<https://www.vedomostinccsmp.ru>, e-mail: vedomosti@expmed.ru

VEDOMOSTI NAUCHNOGO TSENTRA EKSPERTIZY SREDSTV MEDITSINSKOGO PRIMENENIYA

[The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products]

CONTENTS

Volume 10, No. 3 2020

RELEVANT INFORMATION

- Safety of Hydroxychloroquine, Favipiravir, and the Combination of Lopinavir and Ritonavir
in the Treatment of the "First Wave" of the New Coronavirus Infection COVID-19148
B. K. Romanov

REVIEWS

- Marketing Authorisation Based on Incomplete Clinical Data: International Experience and Prospects152
D. V. Goryachev, N. E. Uvarova, G. V. Shukshina

- Preclinical in vivo Neurotoxicity Studies of Drug Candidates164
N. V. Eremina, L. G. Kolik, R. U. Ostrovskaya, A. D. Durnev

- β -Lactam Antibiotics—Drug-Drug Interaction Mediated by Organic Anion Transporters OAT1 and OAT3177
I. A. Mazerkina, V. A. Evteev, A. B. Prokofiev, O. V. Muslimova, E. Yu. Demchenkova

- Harmonisation of Russian and Foreign Pharmacopoeial Standard Terms184
Z. S. Shprakh

ORIGINAL ARTICLES

- HPLC-MS/MS Method for Quantitation of Sildenafil and Its Active Metabolite in Human Plasma192
G. G. Rodionov, I. I. Shantyr, I. E. Ushal, E. V. Svetkina, E. A. Kolobova, K. A. Zakharov

- Relevant Issues of Planning Bioequivalence Studies of Drugs with a Narrow Therapeutic Range201
D. P. Romodanovsky

ANNIVERSARY

- Natalia Valeryevna Pyatigorskaya (on the 55th Anniversary)211

ERRATUM

- Erratum: N.P. Neugodova et al., Current approaches to the abnormal toxicity test212

Journal "Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" is registered
in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications.
Certificate PI No. FS77-53169 dated March 14, 2013

Founder: Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products"
of the Ministry of Health of the Russian Federation

Postal address of the founder and editorial office: 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Subscription indices are provided in the catalogue "Pressa Rossii"—T57942, in the Rospechat agency' catalogue "Izdaniya
organov NTI"—57942. Print run: 100 copies. Free price

Publisher "NEICON ISP" LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office "Buki Vedi" LLC: 1/58 Partyny lane, Moscow 115093

Passed for printing: September 11, 2020

<https://www.vedomostincesmp.ru>, e-mail: vedomosti@expmed.ru

Безопасность гидроксихлорохина, фавипиравира и комбинации лопинавира с ритонавиром при терапии «первой волны» новой коронавирусной инфекции COVID-19

Резюме. Проведен сравнительный анализ индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (ICSR), внесенных в базу данных VigiBase, для гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира за 6 месяцев 2019 г. и за аналогичный период в 2020 г., соответствующий глобальной «первой волне». Цель работы — выявление особенностей применения указанных препаратов для лечения COVID-19. Отмечено увеличение объемов применения гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира в период пандемии, сопровождавшееся значительным ухудшением количественных и качественных показателей безопасности этих лекарственных средств. Указаны основные риски применения этих препаратов при COVID-19. Сделан вывод о необходимости пересмотра рекомендаций по использованию рассмотренных препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19; гидроксихлорохин; фавипиравир; лопинавир+ритонавир; нежелательные реакции; VigiBase

Для цитирования: Романов БК. Безопасность гидроксихлорохина, фавипиравира и комбинации лопинавира с ритонавиром при терапии «первой волны» новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):148–151. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-148-151>

Safety of Hydroxychloroquine, Favipiravir, and the Combination of Lopinavir and Ritonavir in the Treatment of the “First Wave” of the New Coronavirus Infection COVID-19

Abstract. The review compares individual case safety reports (ICSRs) for hydroxychloroquine, favipiravir, and the lopinavir/ritonavir combination registered in the VigiBase global database during 6 months in 2019 and the same period in 2020 which coincides with the global “first wave”. The aim of the study was to identify specific aspects of using these drugs for the treatment of COVID-19. There was an increase in the use of hydroxychloroquine, favipiravir, and the lopinavir/ritonavir combination during the pandemic, which was accompanied by a significant deterioration in the quantitative and qualitative safety profiles of these drugs. The review summarises the main risks of using these drugs for COVID-19 treatment and highlights the need for revision of the recommendations for their use in the context of the new coronavirus disease.

Key words: COVID-19; hydroxychloroquine; favipiravir; lopinavir/ritonavir; adverse reactions; VigiBase

For citation: Romanov BK. Safety of hydroxychloroquine, favipiravir, and the combination of lopinavir and ritonavir in the treatment of the “first wave” of the new coronavirus infection COVID-19. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):148–151. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-148-151>

Анализ данных по лечению COVID-19 указывает на то, что в России и других странах мира используется сходный перечень лекарственных средств (ЛС), среди которых часто присутствуют некоторые противомаларийные и противовирусные препараты в субмаксимальных дозах. Применение таких средств «off-label» может повышать риск развития нежелательных реакций. Доказательность обоснованности, эффективности и безопасности применения этих ЛС при COVID-19 пока еще находится на стадии клинических исследований и обсуждений. Результаты этих обсуждений носят подчас радикально меняющийся характер, что может быть связано с ограниченным количеством случаев в поле зрения исследователя или иными особенностями наблюдений.

Глобальные данные указывают на продолжающийся на конец августа 2020 г. рост выявления новых случаев заболевания, в котором можно условно выделить «первую волну» с начальным «всплеском» в феврале, длящуюся уже как минимум 6 месяцев, с торможениями темпа роста в марте, апреле–мае и августе (рис. 1), отражающими проекции отдельных стран и регионов мира. Возможно, что даль-

нейшие наблюдения зафиксируют дальнейший рост «первой волны» выше достигнутого уровня 300 тысяч новых случаев в сутки или иные сценарии развития пандемии (спад и «вторая волна» или др.).

Для оценки рисков применения гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира при терапии COVID-19 использовали данные из наиболее полного источника информации о безопасности ЛС — базы данных ВОЗ по мониторингу нежелательных реакций (VigiBase), в которую с 1968 г. стекается информация центров фармаконадзора из 171 страны, что покрывает более 90% всего населения мира (<https://www.who-umc.org>).

Проведен сравнительный анализ индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (Individual Case Safety Report, ICSR) в VigiBase для гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира за 6 месяцев, с 15 февраля по 15 августа, 2019 г. и за аналогичный период в 2020 г., соответствующий глобальной «первой волне» на момент подготовки статьи, для выявления особенностей применения для лечения COVID-19 указанных препаратов. Анализ данных по случаям нежелательных реакций (НР), описанным в ICSR, проводили встроенным

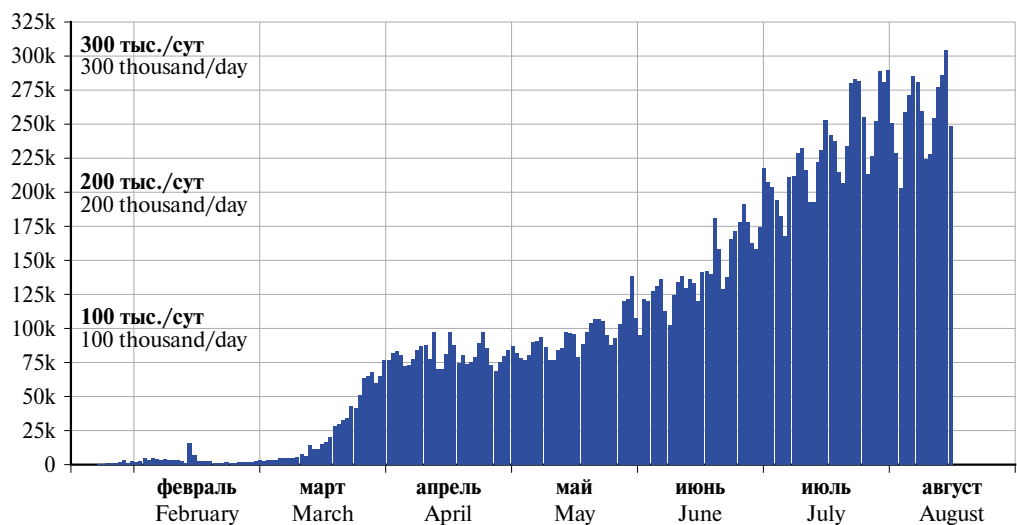


Рис. 1. Количество ежедневно выявляемых новых случаев COVID-19 в мире (февраль–август 2020 г.) по данным Университета Джонса Хопкинса (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>)

Fig. 1. The number of the new COVID-19 cases detected daily (February–August 2020) worldwide according to Johns Hopkins University (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>)

в VigiBase статистическим алгоритмом VigiLyse, используя экспертный доступ автора статьи. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Общие количества ICSR, внесенных в VigiBase, — 1 660 814 и 1 106 120 с 15 февраля по 15 августа 2019 г. и с 15 февраля по 15 августа 2020 г. соответственно — указывают на замедление (примерно в 1,5 раза) объема представления информации от национальных центров фармаконадзора в период пандемии COVID-19. Это может быть связано с повышением общей нагрузки на системы здравоохранения и с прекращением поступления в ВОЗ

информации из США (основного источника ICSR за последние десятилетия) в первой половине 2020 г. Тем не менее количество этих данных существенно превышает объемы информации в любом ином источнике, что при сопоставимом и стандартизированном качестве этой информации позволяет считать ее валидной и наиболее полной для проведения дальнейшего анализа по безопасности применения конкретных ЛС при лечении COVID-19.

Применение гидроксихлорохина с 15 февраля по 15 августа 2020 г. (при пандемии COVID-19) сопровождалось передачей ICSR в VigiBase в количестве,

Таблица 1. Количество индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях (ICSR) в 2019 и 2020 гг. по данным VigiBase

Table 1. The number of individual case safety reports (ICSRs) in 2019 and 2020 according to VigiBase

Лекарственное средство и период наблюдения Drug and the observation period	Количество сообщений Number of reports		
	Всего ICSR по лекарственному средству Total number of ICSR for a specific drug	ICSR о серьезных нежелательных реакциях ICSRs for serious adverse reactions	ICSR о нежелательных реакциях с летальным исходом ICSRs for fatal adverse reactions
Гидроксихлорохин Hydroxychloroquine			
ICSR, 15.02–15.08 (2019)	4 697	2 766	49
ICSR, 15.02–15.08 (2020)	4 614	1 929	159
Фавипиравир Favipiravir			
ICSR, 15.02–15.08 (2019)	3	2	0
ICSR, 15.02–15.08 (2020)	83	19	2
Лопинавир+ритонавир Lopinavir/ritonavir			
ICSR, 15.02–15.08 (2019)	251	106	5
ICSR, 15.02–15.08 (2020)	1 253	564	29

сопоставимом с аналогичным периодом 2019 г. (до пандемии), — 4614 и 4697 единиц соответственно. С учетом 1,5-кратной экстраполяции (выравнивания по общим количествам) это может указывать на два возможных факта: 1,5-кратное увеличение, из которого примерно 50%, а возможно и больше, с учетом возможного возникновения дефицита товарных запасов ЛС, могут соответствовать именно целевому использованию препарата для лечения COVID-19. Также с учетом 1,5-кратной общей корректировки можно сделать заключение о примерно сопоставимом количестве ICSR со случаями серьезных НР при применении гидроксихлорохина в период пандемии COVID-19.

Следует отметить, что в 2019 г. с применением гидроксихлорохина в США была ассоциирована смерть 34 человек (69,4% от количества всех летальных исходов на фоне применения гидроксихлорохина в 2019 г.), в Канаде — 7 человек (14,3%), в Австралии — 2 человека (4,1%). В качестве наиболее частой причины смерти в ICSR указывались нарушения работы сердца — у 7 человек (14,3%) и частные проявления этих нарушений (удлинение интервала QT).

В 2020 г. в США скончалось 87 человек, принимавших гидроксихлорохин (54,7% от количества всех летальных исходов на фоне применения гидроксихлорохина в 2020 г.), в Испании скончалось 19 человек (11,9%), во Франции — 16 человек (10,1%). Применение препаратов «off-label» (предположительно связанное именно с COVID-19) отмечено у 34 умерших пациентов (21,4%), остановка сердца (и удлинение интервала QT) — у 22 пациентов (13,8%). По данным ICSR, у 32,7% пациентов смерть наступила на фоне совместного применения гидроксихлорохина и азитромицина (также предположительно связанного именно с COVID-19), а у 13 человек (8,2%) в ICSR отмечен как причина летального исхода острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), что косвенно может указывать на неэффективность применения гидроксихлорохина при лечении COVID-19.

Фоновое (до пандемии) применение фавипиравира сопровождалось отправкой всего 3 ICSR в VigiBase, что с учетом высокого уровня развития систем фармаконадзора в странах-репортерах может указывать на низкий объем общего потребления этого ЛС в 2019 г. — на 3 порядка меньше, чем потребление гидроксихлорохина. Только 2 из этих 3 ICSR содержали информацию о серьезных НР (по одному случаю НР в США и Австралии), которые проявлялись повышением уровней трансаминаз, снижением содержания гемоглобина, фиброзом желчного пузыря и колитом. Сообщения о летальных исходах на фоне применения фавипиравира в 2019 г. в VigiBase не поступали. Важно отметить, что пандемия COVID-19 сопровождалась 28-кратным увеличением общего

количества поступления в VigiBase ICSR с информацией о НР на фавипиравир (83 случая), что с учетом 1,5-кратной коррекции может указывать на «взрывной» характер увеличения (примерно более чем в 40 раз) как объемов ковидного потребления этого ЛС, так и количества информации о случаях НР при «off-label» терапии им COVID-19. На усиление данного сигнала может указывать 10-кратное, а возможно даже 15-кратное, с учетом 1,5-кратной коррекции, увеличение количества ICSR с описанием случаев серьезных НР при применении фавипиравира в 2020 г., а также появление ICSR с описанием летальных исходов при применении фавипиравира (умерли по 1 пациенту в Кении и Чехии). Указанная в ICSR причина смерти пациентов на фоне применения фавипиравира — гипотензия на фоне брадикардии или желудочковой аритмии. Следует отметить, что оба умерших пациента получали также верапамил, левотироксин, цефуроксим и рамиприл. Наибольшее количество серьезных НР на фоне применения фавипиравира в 2020 г. было отмечено в ICSR, поступивших из Турции (16 случаев), а также из Кении и Чехии (по 1 случаю вышеуказанных летальных исходов). Среди случаев серьезных НР в 2020 г. преобладали нарушения вследствие преднамеренного использования препарата «off-label» — 16 сообщений (84,2% от всех случаев серьезных НР в 2020 г.), вследствие удлинения интервала QT — 6 случаев (31,6%) и вследствие гепатотоксичности фавипиравира — также 6 случаев (31,6%). Также в ICSR отмечались случаи гипотензии, брадикардии, диареи, лейкопении, тромбоцитопении, сердечбиения и рабдомиолиза (по 1 случаю) при применении фавипиравира.

Сходная картина количественного ухудшения на 1–2 порядка показателей безопасности в 2020 г. может быть отмечена и для комбинации лопинавир+ритонавир. В 2019 г. смерть на фоне применения этого препарата была отмечена в 3 ICSR из Португалии и в 2 ICSR из Франции. Летальные исходы могли возникать при одновременном приеме гентамицина и ванкомицина (у 2 скончавшихся) и на фоне прогрессирования развития инфекции. Сообщения о случаях серьезных НР при применении лопинавира+ритонавира поступали в 2019 г. в основном из США (29,2%) и ЮАР (9,4%). Основные указанные проявления этих серьезных НР — поражения плода во время беременности (18,9%), неблагоприятные взаимодействия ЛС (13,2%) и диарея (11,3%).

В 2020 г. среди ICSR с описанием серьезных НР при применении лопинавира+ритонавира преобладали сообщения из Испании (24,8% от всех сообщений с серьезными НР в 2020 г.), Франции (21,5%) и Китая (12,2%). Наиболее часто в этих ICSR отмечались диарея (15,2%), применение лопинавира+ритонавира (13,8%) «off-label»

и удлинение интервала QT (9,8%). Также отмечались неблагоприятные лекарственные взаимодействия (8,5%), тошнота (7,1%), гепатотоксичность (6,7%), рвота (6,6%), острое поражение почек (5,7%), повышение трансаминаз (4,8%) и гипербилирубинемия (4,3%). Сообщения о летальных исходах НР при применении этого ЛС в 2020 г. наиболее часто поступали из Испании (41,4% от всех сообщений о летальных исходах НР), США (31%) и Франции (13,8%). Среди причин смерти пациентов, получавших лопинавир+ритонавир, в ICSR наиболее часто указывались поражение почек (34,5%), синдром множественного поражения органов (27,6%), ОРДС (24,1%), повреждение легких (24,1%), прогрессирование COVID-19 (20,7%, что может указывать на отсутствие эффективности лопинавира+ритонавира при терапии COVID-19), а также синдром вазоплегии (17,2%) и неблагоприятные лекарственные взаимодействия (также в 17,2%).

Таким образом, можно заключить следующее.

1. «Первая волна» пандемии COVID-19 сопровождалась 1,5-кратным снижением количества ICSR, поступивших в базу данных VigiBase, относительно сопоставимого периода в 2019 г., а также резким увеличением потребления гидроксихлорохина (в 1,5 раза по сравнению с 2019 г.), фавипиравира (в десятки раз) и лопинавира+ритонавира (также в десятки раз).

2. Увеличение объемов применения гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира с 15 февраля по 15 августа 2020 г. сопровождалось значительным ухудшением количественных и качественных показателей безопасности этих ЛС — количества серьезных НР, а также серьезных НР с летальным исходом, расширением описаний

возможных рисков и частоты их возникновения при применении этих ЛС «off-label».

3. Основные риски применения гидроксихлорохина при COVID-19 могут быть связаны с возможной кардиотоксичностью и неэффективностью.

4. Основные риски применения фавипиравира при COVID-19 могут быть связаны с возможным развитием гипотензии на фоне брадикардии или желудочковой аритмии, развитием гепатотоксичности, гипотензии, брадикардии, диареи, лейкопении, тромбоцитопении, сердцебиения и рабдомиолиза.

5. Основные риски применения комбинированных препаратов лопинавира с ритонавиром при COVID-19 могут быть связаны с возможным развитием острого поражения почек, синдрома множественного поражения органов, ОРДС и повреждения легких, диареи, удлинением интервала QT, неблагоприятными лекарственными взаимодействиями, тошнотой, рвотой, гепатотоксичностью с повышением уровня трансаминаз и гипербилирубинемией. Наиболее тяжелые НР при применении лопинавира+ритонавира, которые могут приводить к летальному исходу при COVID-19, — поражение почек, синдром множественного поражения органов, ОРДС и повреждение легких, а также синдром вазоплегии, неблагоприятные лекарственные взаимодействия, что в совокупности может указывать на недостаточную эффективность при COVID-19, сопряженную с высоким уровнем рисков.

6. С учетом представленных данных рекомендуется пересмотр руководств для проведения переоценки целесообразности использования гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира при терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

*Заместитель главного редактора
д-р мед. наук Б.К. Романов*

Регистрация на основе неполных клинических данных: международный опыт и перспективы

Д. В. Горячев, Н. Е. Уварова, Г. В. Шукшина*

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

Резюме. Обязательным условием применения нового лекарственного препарата в клинической практике является его государственная регистрация. Сбор необходимого для регистрации объема клинических данных в ряде случаев может продолжаться много лет, что особенно критично для заболеваний, имеющих злокачественное течение и не имеющих альтернативной терапии. Дефицит лечения создает условия для появления социального запроса на скорейшее внедрение в клиническую практику эффективной терапии. Возникновение таких запросов привело к формированию в регуляторной практике подходов, направленных на ускорение регистрации препаратов как за счет сокращения сроков, так и за счет выполнения пост-регистрационных условий. Цель работы — анализ регуляторных подходов к процедуре ускоренной регистрации лекарственных препаратов на основании неполных клинических данных и возможных перспектив ее применения в Российской Федерации. В работе описаны возможные пути регистрации на основе неполных клинических данных, имеющиеся в практике мировых регуляторных органов, а также подходов, сформированных в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) и в рамках национальной процедуры регистрации. Показано, что подходы регуляторных органов США, Европейского союза, а также Японии, имея ряд различий, имеют общую цель — ускорение регистрации препаратов с обозначенной неудовлетворенной медицинской потребностью. Отмечено, что в рамках ЕАЭС предусмотрена процедура регистрации на условиях, однако предложенные критерии не позволяют применить этот подход для условий, соответствующих неудовлетворенным медицинским потребностям в реальной клинической практике. Создание подобной процедуры в рамках национальной системы позволит избрать компромиссный вариант между запросами здравоохранения и необходимыми рамками принятия обоснованного решения регуляторными органами. Ускорение выведения на отечественный рынок новых препаратов для применения в тех областях, где существуют неудовлетворенные медицинские потребности, станет положительным вектором развития отечественного законодательства в сфере регулирования обращения лекарственных средств.

Ключевые слова: государственная регистрация лекарственных средств; ускоренная регистрация; регистрация на условиях; неудовлетворенная медицинская потребность; пострегистрационные меры

Для цитирования: Горячев ДВ, Уварова НЕ, Шукшина ГВ. Регистрация на основе неполных клинических данных: международный опыт и перспективы. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):152–163. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-152-163>

***Контактное лицо:** Шукшина Галина Викторовна; shukshinagv@expmed.ru

Marketing Authorisation Based on Incomplete Clinical Data: International Experience and Prospects

D. V. Goryachev, N. E. Uvarova, G. V. Shukshina*

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. No new drug can be used in clinical practice without marketing authorisation. Acquisition of the necessary amount of clinical data may take several years, which is especially critical for pernicious diseases for which no alternative therapy is available. Lack of treatment options creates conditions in which early introduction of efficacious therapy into clinical practice is becoming crucial. This need resulted in the development of new regulatory approaches aimed at accelerated approval of drugs both by reducing the time frame and by fulfilling post-authorisation requirements. The aim of the study was to review regulatory approaches to the accelerated authorisation procedure based on incomplete clinical data, and analyse their potential use in the Russian Federation. The paper presents an overview of authorisation pathways based on incomplete clinical data, which are used by different regulatory authorities, as well as regulatory approaches used in the Eurasian Economic Union (EAEU) and as part of the Russian national authorisation procedure. It was demonstrated that the approaches used by the US, European, and Japanese regulatory authorities, despite some differences, share a common objective of accelerated approval of drugs that fill an unmet medical need. The EAEU also has a conditional approval procedure, but the proposed criteria do not make it possible to use this approach in a real clinical situation of an unmet medical need. A similar national procedure would make it possible to reach a compromise between the needs of the healthcare system and the sound basis for informed decisions of the regulatory authority. Accelerated introduction of novel drugs that address unmet medical needs would set the national regulation in the area of drug circulation on the right track.

Key words: marketing authorisation; accelerated approval; conditional marketing authorisation; unmet medical need; post-authorisation measures

For citation: Goryachev DV, Uvarova NE, Shukshina GV. Marketing authorisation based on incomplete clinical data: international experience and prospects. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):152–163. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-152-163>

***Corresponding author:** Galina V. Shukshina; shukshinagv@expmed.ru

Применение нового лекарственного препарата (ЛП) в клинической практике начинается после его регистрации, основанной на положительной оценке его эффективности и безопасности. Процедура регистрации ЛП достаточно формализована и отрегулирована нормативно-правовыми актами как в рамках национального законодательства и законодательства Евразийского экономического союза (ЕАЭС), так и согласно требованиям ведущих зарубежных регуляторных органов (Food and Drug Administration, FDA; European Medicines Agency, EMA¹). В соответствии со стандартной процедурой объем представляемых клинических данных должен быть достаточным для проведения оценки эффективности и безопасности лекарственного средства (ЛС), заявленного на регистрацию. В ряде случаев длительность сбора достаточных доказательств (получение результатов необходимых клинических исследований) составляет несколько лет, а заболевание, для которого планируется использовать препарат, имеет злокачественное течение и отсутствует альтернативная терапия, значимо влияющая на его течение.

При определенном дефиците данных клинических исследований появляется неопределенность для признания благоприятным отношения ожидаемой пользы к возможным рискам применения препарата. При отрицательном решении регуляторного органа в связи с нехваткой клинических данных может быть упущена возможность облегчения течения заболевания у пациента, не имеющего никакой альтернативы лечения. Однако при разрешении применения препарата на основании неполных данных есть риск неэффективности препарата или даже его негативного влияния, не обнаруженного в неполной программе клинических исследований.

Существенный дефицит эффективной терапии для ряда состояний и заболеваний, имеющих неблагоприятное течение, создает условия для появления социального запроса на скорейшее внедрение в клиническую практику новых методов лечения. Причем подобный запрос формируется как со стороны пациентов, так и со стороны врачебного сообщества. Эти основные участники системы здравоохранения солидарны в необходимости использовать все имеющиеся возможности и готовы принять на себя ответственность за определенные риски лечения. Отсутствие регистрации препарата вызывает в этом случае критику правил и административной процедуры стандартной регистрации ЛП. Пациенты и ответственным за него лицам необходима надежда на облегчение состояния, а врачу необходима возможность назначения терапии, которая позволит продолжить диалог с пациентом. Производителю

ЛП, в свою очередь, важно максимально быстро вывести препарат в обращение. Запрос на быструю регистрацию препарата от всех участников направлен к регуляторной системе, призванной быть гарантом применения ЛП с благоприятным отношением пользы к возможным рискам. Кроме того, система здравоохранения будет нести финансовое бремя, связанное с закупками нового препарата для гарантированного обеспечения пациентов, а неопределенность клинического эффекта создает неопределенность в обоснованности экономических затрат.

Цель работы — анализ регуляторных подходов к процедуре ускоренной регистрации лекарственных препаратов на основании неполных клинических данных и возможных перспектив ее применения в Российской Федерации.

В практике FDA и EMA используется подход, основанный на возможности ускорения регистрации препаратов в отдельных случаях, причем это реализуется как путем сокращения сроков, так и за счет выработки определенных условий, которые необходимо выполнять в пострегистрационный период. Основы этих процедур были заложены FDA около 30 лет назад [1].

Заявитель в США располагает четырьмя возможными подходами для ускорения регистрации ЛП: «приоритетное рассмотрение» (Priority review), признание «прорывной терапии» (Breakthrough therapy), «ускоренное разрешение» (Accelerated approval) и «быстрый путь» (Fast track). Все эти подходы имеют свои особенности и соответствующие процедуры, например статус препарата для прорывной терапии позволяет выбрать дальнейший путь для получения разрешения.

Приоритетное рассмотрение (Priority review). Этот подход существует в FDA с 1992 г., когда на основании Закона о сборах при подаче заявок на регистрацию рецептурных лекарственных препаратов (Prescription Drug User Fee Act, PDUFA) было сформировано 2 потока рассмотрения досье на регистрацию: стандартный, продолжительностью 10 месяцев, и приоритетный — 6 месяцев [2]. Для приоритетного рассмотрения необходимо условие: одобрение ЛП должно привести к значительному повышению безопасности или эффективности лечения, диагностики или профилактики серьезных состояний.

В качестве аргументации возможности такого рассмотрения FDA принимает²:

- доказательство высокой эффективности лечения, профилактики или диагностики состояния;
- устранение или существенное снижение нежелательных реакций на препарат, ограничивающих лечение;

¹ FDA — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств; EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам.

² Priority Review. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>

- документально подтвержденное повышение приверженности лечению пациентов, что приведет к улучшению исходов;

- доказательства безопасности и эффективности ЛП в новой субпопуляции пациентов.

Важным в процедуре приоритетного рассмотрения является отсутствие сокращения длительности клинических исследований препарата и требований к степени значимости доказательств его эффективности и безопасности.

Ускоренное разрешение (Accelerated approval)³. Процедура разработана FDA в отношении препаратов для лечения серьезных заболеваний и для применения в тех областях, где существуют неудовлетворенные медицинские потребности. Важной особенностью является то, что цели в клинических исследованиях могут быть ограничены критериями, основанными на суррогатных конечных точках. Суррогатная конечная точка — это маркер клинической пользы (лабораторный показатель, рентгенографическое изображение, симптом или иной признак), который с большой вероятностью прогнозирует клиническую пользу препарата, но сам по себе не отражает клинически значимые эффекты. Использование суррогатной конечной точки в качестве основного критерия в клинических исследованиях может значительно сократить время до получения одобрения FDA. Важным условием в этом случае является то, что после регистрации препарата фармацевтические компании обязаны продолжить его клиническое изучение, проводя исследования его клинической пользы, но уже с использованием основных, а не суррогатных конечных точек. Эти исследования IV фазы являются подтверждающими, и если они демонстрируют, что препарат на самом деле обладает клинической пользой, то FDA выдает стандартное одобрение для препарата, в противном случае FDA использует регулирующие процедуры, позволяющие быстро вывести препарат с рынка.

Процедура ускоренного разрешения принята в США в 2012 г. [3] на основании Закона о безопасности и инновациях (Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA), внесшего поправку в Закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act)⁴. Рассматривая особенности данной процедуры, следует еще раз подчеркнуть, что основным ускоряющим фактором при этом является использование суррогатных или промежуточных клинических конечных точек. Например, вместо того чтобы ожидать результатов

длительного клинического исследования с целью подтверждения того, что препарат увеличивает выживаемость у больных раком, FDA может одобрить препарат на основании только данных по уменьшению объема опухоли. Эксперты FDA считают это применимым лишь в отношении определенных разновидностей опухолей, для которых объем является объективным признаком прогноза реальной клинической пользы.

Прорывная терапия (Breakthrough therapy designation, BTD). Согласно разделу 902 FDASIA в рамках процедуры ускоренного разрешения дополнительно предусмотрена возможность особого обозначения статуса препарата — «прорывная терапия», которая позволяет также существенно сокращать необходимый объем клинических данных для получения разрешения на регистрацию [3]. Препарат прорывной терапии — это препарат, предназначенный отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими препаратами для лечения тяжелого или опасного для жизни заболевания или состояния, при этом предварительные клинические данные указывают на то, что препарат может продемонстрировать существенное улучшение в отношении одной или нескольких клинически значимых конечных точек при сопоставлении с существующими методами лечения. Значимая конечная точка в данном случае является характеристикой, которая позволяет оценить влияние на необратимую инвалидизацию или смертность или на симптомы, которые представляют собой серьезные последствия заболевания. Клинически значимая конечная точка также может относиться к выживаемости, необратимой инвалидизации или важным симптомам. В процедуре ускоренного разрешения оценка влияния препарата на суррогатную конечную точку или промежуточную клиническую конечную точку считается приемлемым критерием для прогнозирования его клинической пользы. При получении статуса прорывной терапии для ЛП считается достаточным установление его влияния на фармакодинамические биомаркеры, которые не соответствуют критериям приемлемой суррогатной конечной точки, но связаны с потенциалом клинически значимого эффекта в отношении заболевания и значительно улучшения профиля безопасности по сравнению с доступной терапией, например меньшая системная экспозиция с доказательствами эквивалентной эффективности⁵.

Препарат, который получает статус прорывной терапии, имеет все преимущества для прохождения

³ Accelerated Approval. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>

⁴ Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA). <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia>

Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>

⁵ Breakthrough Therapy. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>

процедуры быстрого пути (Fast track), т.е. это два напрямую связанных процесса⁶.

Быстрый путь (Fast track). Процедура предназначена для облегчения и ускорения клинических исследований ЛП для лечения серьезных заболеваний или состояний (т.е. заболеваний, которые могут повлиять на выживание или повседневное функционирование), а также для удовлетворения неудовлетворенных медицинских потребностей. Термин «неудовлетворенные медицинские потребности» (unmet medical need) обозначает условия, в которых отсутствует доступная терапия, и включает неотложную необходимость лечения определенной популяции или долгосрочную потребность общества (например, лечение серьезных заболеваний или предотвращение и контроль развития антибиотикорезистентности)⁷. Процедура быстрого пути может быть признана обоснованной при оценке доклинических или клинических данных и может быть доступна еще до момента подтверждения клинических преимуществ. При получении препаратом статуса прорывной терапии, помимо права на процедуру регистрации по быстрому пути, у разработчиков ЛП возникает право на консультации в отношении программы исследования препарата и решения организационных вопросов.

Получение статуса прорывной терапии может быть запрошено либо фармацевтической компанией, либо спонсором исследований, либо FDA самостоятельно может предложить спонсору рассмотреть возможность подачи запроса, если:

1) после рассмотрения представленных данных и информации (включая предварительные клинические данные) FDA считает, что программа клинических исследований препарата может соответствовать критериям прорывной терапии;

2) оставшаяся программа исследований ЛП может принести существенную клиническую пользу при реализации.

Запрос на назначение статуса прорывной терапии должен быть направлен в FDA не позднее, чем в конце завершения второй фазы клинических исследований.

В подобном разнообразии подходов к ускоренной регистрации лекарственных средств очевидна высокая степень неопределенности и субъективизма, которая может быть решена только наличием четких определений терминов и возможности их интерпретации специалистами, адекватно оценивающими клинические потребности. В этой связи важно, каким образом FDA определяет термин

«серьезное заболевание/состояние» для процедуры ускоренного разрешения. В нормативно-правовых актах FDA указано, что это заболевание или состояние, связанное с фактическим ограничением ежедневной деятельности. Краткосрочная и самоограничивающаяся симптоматика не относится к этому случаю, но данное состояние может персистировать или рецидивировать. Является ли заболевание или состояние серьезным, необходимо решать на основании клинической оценки, основанной на таких факторах, как ежедневная деятельность и вероятность того, что без терапии заболевание будет прогрессировать из менее тяжелого состояния в более тяжелое⁸.

Термин «доступная терапия» также определен в соответствующих актах FDA. Доступная терапия — это терапия, которая разрешена для применения в США по тем же показаниям, что и рассматриваемый препарат, и относится к актуальным стандартам лечения по соответствующим показаниям. При этом в качестве доступной терапии не рассматривается препарат, одобренный по процедуре ускоренного разрешения для серьезных заболеваний на основании суррогатных конечных точек при отсутствии в пострегистрационный период результатов подтверждающих исследований.

Термины «доступная терапия» и «неудовлетворенные медицинские потребности» взаимосвязаны между собой, и при отсутствии доступной терапии для серьезного заболевания этот случай может быть отнесен к неудовлетворенной медицинской потребности. В нормативных документах FDA описана возможность признания существования неудовлетворенной медицинской потребности даже при наличии доступной терапии для определенного заболевания, и это может быть связано со следующими причинами⁹:

- препарат влияет на тяжелые исходы, информация по влиянию на которые доступной терапией неизвестна (например, доступная терапия оказывает симптоматический эффект на заболевание, но нет данных о влиянии этой терапии на прогрессирующую нетрудоспособность или прогрессирование заболевания);

- препарат обладает более выраженным влиянием на серьезные исходы заболевания по сравнению с доступной терапией (в сочетании с основной терапией или в качестве монотерапии);

- препарат влияет на серьезные исходы у пациентов, которые не переносят доступную терапию или резистентны к ней;

⁶ Fast Track. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>

⁷ Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2014

⁸ Food and drug administration, Final Rule, New Drug, Antibiotic, and Biologic Drug Product Regulations. 21 CFR Part 312

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.3.9>

⁹ Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2014

- препарат может использоваться в комбинации с другой клинически значимой терапией, которую нельзя комбинировать с доступной терапией;
- препарат обладает эффективностью, сопоставимой с эффективностью доступной терапии, при этом предотвращает развитие выраженной токсичности, которая возникает при использовании доступной терапии; предотвращает развитие умеренной токсичности, которая часто вызывает прекращение лечения, или уменьшает вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий;
- препарат обладает безопасностью и эффективностью, сравнимыми с таковыми у препаратов доступной терапии, но имеет документально подтвержденное преимущество в приверженности пациента лечению, что, как ожидается, приведет к улучшению клинически важных исходов;
- препарат направлен на удовлетворение возникающих или ожидаемых потребностей общественного здравоохранения, например таких, как нехватка ЛС.

Особенности процедур ускоренного разрешения препаратов, принятых в FDA, указаны в таблице 1.

В Европейском союзе существуют три основных пути ускорения разрешения медицинского применения ЛП. Помимо них, существует схема ускорения разрешения медицинского применения приоритетных лекарственных препаратов (Priority medicines scheme, PRIME), включающая активную помощь регуляторных органов в регистрационных процедурах.

Первый путь представляет собой сокращение сроков рассмотрения и носит название «ускоренной оценки»¹⁰, по сути напоминающая приоритетное рассмотрение (Priority review) FDA.

Ускоренная оценка (Accelerated assessment). Процедура может быть предусмотрена для ЛП, представляющего большой интерес с точки зрения общественного здравоохранения и, в частности, с точки зрения терапевтических инноваций. Период оценки регуляторными органами сокращается с 210 до 150 дней [4].

Регистрация на условиях (Conditional marketing authorization). Второй путь ускоренной регистрации ЛП, когда польза для здоровья населения от доступности этого препарата перевешивает риск, связан с необходимостью получения дополнительных данных для доказательства его эффективности. При этом принимается временное разрешение, основанное на неполных клинических данных. Разработчик препарата после его регистрации обязуется в заранее согласованные сроки предоставить боль-

ше данных, что должно подтвердить или аннулировать это условное разрешение.

Регистрация в исключительных случаях (Authorisation under exceptional circumstances). Третий путь регистрации — реализуется при минимальном наборе клинических данных при редких (орфанных) заболеваниях, и, очевидно, препарат никогда не сможет иметь достаточных оснований для получения постоянного разрешения для обращения на рынке¹¹.

Регистрация на условиях FDA отличается от регистрации в исключительных случаях ЕМА. В случае регистрации на условиях решение принимают до получения полного объема клинических данных, при этом после получения полного объема данных решение о регистрации становится постоянным. При регистрации в исключительных случаях представить полное досье, как правило, в обозримой перспективе не представляется возможным (табл. 2).

Схема PRIME. Эта процедура введена ЕМА в 2016 г., может включать ЛП на самых ранних этапах клинических исследований. Основными условиями включения препаратов в эту схему являются высокая важность препарата с точки зрения общественного здравоохранения и польза для пациентов с неудовлетворенными медицинскими потребностями, продемонстрированная на основании ранних клинических данных. Эта схема не является отдельной процедурой регистрации препарата, а представляет собой скорее программу поддержки с предоставлением возможности научных консультаций с ЕМА. Уменьшение сроков регистрации достигается в этом случае за счет обеспечения помощи разработчикам инновационных продуктов, чтобы окончательный пакет данных был пригоден для ускоренной оценки¹².

Важно упомянуть, что в Японии также существуют процедуры ускорения регистрации в виде приоритетного рассмотрения (Priority review), системы ранней регистрации на особых условиях (Conditional early approval systems) и стратегия Sakigake («первопроходец» — яп.), сходная с европейским подходом PRIME. Стратегия Sakigake разработана с целью ускорения клинических исследований препарата, имеющего высокую социальную значимость, и одобрения его применения на определенных условиях для лечения тяжелых заболеваний¹³. Приоритетное рассмотрение занимает от шести до восьми месяцев и основано на анализе доклинических и ранних клинических данных.

Несмотря на существующие различия в подходах FDA, ЕМА и регуляторных органов Японии, их цель одинакова — ускорение регистрации препаратов

¹⁰ Accelerated Assessment. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WC0b01ac05809f843a

¹¹ Conditional Marketing Authorisation and Authorisation Under Exceptional Circumstances. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b

¹² PRIME Priority Medicines. EMA website. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

¹³ Strategy of SAKIGAKE. MHLW website. <http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/140729-01.html>

Таблица 1. Сравнение процедур FDA ускоренного разрешения препаратов для лечения серьезных заболеваний (по Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics¹⁴ с изменениями)

Table 1. Comparison of FDA Expedited Programs for Serious Conditions (Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions¹⁴ as amended)

Характеристики процедур Procedure characteristics	Приоритетное рассмотрение Priority review	Ускоренное разрешение Accelerated approval	Признание прорывной терапии Breakthrough therapy	Быстрый путь Fast track
Цель процедуры Aim	Назначение статуса Status designation	Отдельная процедура разрешения Approval Pathway	Назначение статуса Status designation	Назначение статуса Status designation
Соответствие нормативно-правовому акту Reference	Закон о потребителях рецептурных препаратов Prescription Drug User Fee Act, PDUFA, 1992	Глава 21 свода Федеральных документов FDA (CFR), часть 314(H) и 601(E); раздел 506(c) FD&C Act и поправка, вводимая разделом 901 FDASIA 2012 года 21 CFR part 314, subpart H 21 CFR part 601, subpart E Section 506(c) of the FD&C Act, as amended by section 901 of the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act of 2012 (FDASIA)	Раздел 506(a) FD&C Act и поправка, вводимая разделом 902 FDASIA 2012 года Section 506(a) of the FD&C Act, as amended by section 902 of FDASIA	Раздел 506 (b) закона Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), дополненный разделом 112 и поправкой, вводимой разделом 901 Закона США О безопасности инновационных продуктов (FDASIA) 2012 года Section 506(b) of the FD&C Act, supplemented with section 112 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA) and as amended by section 901 of FDASIA
Критерии оценки Qualifying criteria	Заявка (основная или дополнение по эффективности) препарата для лечения серьезных состояний (заболеваний), которая при удовлетворении обеспечит значительное улучшение безопасности или эффективности, или любое дополнение, которое обеспечит изменение маркировки, связанной с получением результатов педиатрической программы (section 505A of the FD&C Act as amended by section 5(b) of the Best Pharmaceuticals for Children Act), или Заявка на препарат для инфекционных заболеваний (специальная категория, выделяемая дополнительно в нормативно-правовых актах), или любая заявка или дополнение, получившее специальный ваучер (лечение тропических инфекций) An application (original or efficacy supplement) for a drug that treats a serious condition and, if approved, would provide a significant improvement in safety or effectiveness or any supplement that proposes a labeling change pursuant to a report on a pediatric study under 505A (section 505A of the FD&C Act as amended by section 5(b) of the Best Pharmaceuticals for Children Act) or an application for a drug that has been designated as a qualified infectious disease product (special category described in regulatory legal acts) or any application or supplement for a drug submitted with a priority review voucher (intended for the treatment of tropical diseases)	Препарат для лечения серьезных состояний (заболеваний), и, как правило, обеспечивает существенное преимущество над доступной терапией, и демонстрирует эффект по влиянию на суррогатную конечную точку, обоснованное предположение о наличии терапевтического эффекта, или клиническую конечную точку, которая может быть определена до момента наступления необратимых изменений или смерти (НИС) и обоснованно предполагающую наличие терапевтического влияния на НИС или иные клинические преимущества (например, промежуточные конечные точки) A drug that treats a serious condition and generally provides a meaningful advantage over available therapies and demonstrates an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict a clinical benefit or on a clinical endpoint that can be measured before irreversible morbidity or mortality (IMM) that is reasonably likely to predict an effect on IMM or other clinical benefit (i.e., an intermediate clinical endpoint)	Препарат предназначен для лечения состояний (заболеваний), и предварительные клинические данные демонстрируют возможность улучшения по клинически значимым конечным точкам от носительно доступной терапии A drug that is intended to treat a serious condition and preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement on a clinically significant endpoint over available therapies	Препарат предназначен для лечения серьезных состояний (заболеваний), и дополнительные клинические данные демонстрируют потенциал удовлетворения потребности, или Препарат квалифицируется как препарат для лечения инфекционных заболеваний (специальная категория, выделяемая дополнительно в нормативно-правовых актах) A drug that is intended to treat a serious condition and nonclinical or clinical data demonstrate the potential to address an unmet medical need or a drug that has been designated as a qualified infectious disease product (special category described in regulatory legal acts)

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Характеристики процедур Procedure characteristics	Приоритетное рассмотрение Priority review	Ускоренное разрешение Accelerated approval	Признание прорывной терапии Breakthrough therapy	Быстрый путь Fast track
Когда подается запрос When to submit request	С подачей заявки на одобрение или внесение дополнений With original BLA, NDA, or efficacy supplement	Спонсор должен изначально обсудить возможность ускорения разрешения с отделом анализа в процессе разработки, например использование запланированных конечных точек в качестве основы для решения и обсуждения в подтверждающих исследованиях, которые должны быть уже запущены к моменту разрешения The sponsor should ordinarily discuss the possibility of accelerated approval with the review division during development, supporting, for example, the use of the planned endpoint as a basis for approval and discussing the confirmatory trials, which should usually be already underway at the time of approval	С подачей досье на клиническое изучение нового препарата или после, но не позднее завершения встречи после 2 фазы исследований With an IND or after. Ideally, no later than the end-of-phase 2 meeting	С подачей досье на клиническое изучение нового препарата (Investigational New Drug (IND) Application) или после, но не позднее подачи на разрешение применения With IND or after. Ideally, no later than the pre-BLA or pre-NDA meeting
Сроки ответа FDA Timelines for FDA response	В течение 60 календарных дней от подачи заявки Within 60 calendar days of receipt of original BLA, NDA, or efficacy supplement	Не определено Not specified	В течение 60 календарных дней от подачи заявки Within 60 calendar days of receipt of the request	В течение 60 календарных дней от подачи заявки Within 60 calendar days of receipt of the request
Особенности Features	Сокращенный срок оценки поданной заявки (6 месяцев вместо 10 месяцев по стандартной процедуре) Shorter clock for review of marketing application (6 months compared with the 10-month standard review)	Разрешение основывается на результате оценки суррогатной или промежуточной клинической конечной точке, которая обосновано прогнозирует клинический ответ Approval based on an effect on a surrogate endpoint or an intermediate clinical endpoint that is reasonably likely to predict a drug's clinical benefit	Активное руководство по разработке, организационные обязательства, регулярные обзоры, иные действия по ускорению анализа Intensive guidance on efficient drug development, organizational commitment, rolling review, other actions to expedite review	Работы по ускорению разработки и подготовки регулярных анализов Actions to expedite development and review and rolling review

¹⁴ Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2014.

Таблица 2. Сопоставление процедуры регистрации на условиях и регистрации в исключительных случаях, проводимых ЕМА (по R. Banzi и соавт. [5], с изменениями)

Table 2. Comparison of EMA procedures for conditional marketing authorisation and marketing authorisation under exceptional circumstances (adapted from R. Banzi et al. [5])

Регистрация на условиях Conditional marketing authorisation	Регистрация в исключительных случаях Marketing authorisation under exceptional circumstances
Регистрация с целью удовлетворения клинических потребностей до получения исчерпывающих данных. Исчерпывающие данные появляются после регистрации в согласованные сроки Authorisation aimed at addressing clinical needs when comprehensive data are not available yet. Comprehensive data will be obtained after drug authorisation, within the agreed time frame.	Полные данные по эффективности и безопасности не могут быть получены, но регистрация обоснована в связи с исключительными обстоятельствами Complete data on efficacy and safety cannot be obtained, but authorisation is supported by exceptional circumstances.
Лекарственные препараты без исчерпывающих данных принадлежат хотя бы к одной из следующих категорий: - применяются для лечения тяжелых инвалидизирующих или опасных для жизни заболеваний; - используются в чрезвычайных ситуациях; - орфанные лекарственные средства и выполнение всех следующих критериев: - положительная оценка отношения польза-риск; - заявитель сможет в дальнейшем предоставить исчерпывающие данные; - выполнение неудовлетворенных клинических потребностей; - преимущества немедленной доступности перевешивает риски, для оценки которых требуются дополнительные данные. Medicines for which comprehensive data are not available yet fall under one of the following categories: - medicines that are aimed at treating seriously debilitating or life-threatening diseases; - medicines intended for use in emergency situations; - orphan medicines; and all the following requirements are met: - the benefit-risk balance of the product is positive; - it is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data; - unmet medical needs will be fulfilled; - the benefit to public health of the medicinal product's immediate availability on the market outweighs the risks due to need for further data	Неполные данные по эффективности и безопасности в связи со следующими причинами: - показания встречаются в популяции так редко, что заявитель не может ожидать предоставления всесторонних доказательств или - на основе современных научных знаний не может быть предоставлена исчерпывающая информация или - сбор информации противоречит общепринятым принципам медицинской этики The applicant is unable to provide comprehensive data on the efficacy and safety of use, because: - the indications for which the product in question is intended are encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence, or - in the present state of scientific knowledge, comprehensive information cannot be provided, or - it would be contrary to generally accepted principles of medical ethics to collect such information
Разрешение, действующее в течение одного года, будет обновляться ежегодно на основе подтверждения положительной оценки отношения польза-риск Conditional marketing authorisations are valid for one year and can be renewed annually following confirmation of the positive benefit-risk balance	Первоначальная регистрация, действительная в течение 5 лет (возобновляемая), но статус выполнения конкретных обязательств и влияние полученных данных на отношение польза-риск необходимо переоценивать ежегодно Initial authorisation is valid for 5 years and is renewable, but the fulfillment of specific obligations and the effect of the newly obtained data on the benefit-risk balance have to be updated in an annual reassessment procedure

с обозначенной неудовлетворенной медицинской потребностью (unmet medical need).

Концепция неудовлетворенной медицинской потребности в целом сформирована, но по-разному трактуется различными сторонами, несмотря на сходство определений. Разработчики ЛП, регуляторные органы, пациенты по-разному расставляют приоритеты в представлении о продукте для реализации неудовлетворенных медицинских потребностей. То есть единое определение не гарантирует единое понимание запроса, и на международном уровне делаются попытки ввести критериальную оценку для четкости отнесения продукта к классу

удовлетворяющего неудовлетворенные медицинские потребности¹⁵.

Обсуждения, проводящиеся на международном уровне, подтверждают, что существует высокая степень разнообразия в понимании этой концепции¹⁶. Группы критериев, которые следует признать важными для оценки продукта, могут составить три основные категории:

- доступность (и адекватность) лечения;
- доступность (и адекватность) лечения, тяжесть или бремя заболевания;
- доступность (и адекватность) лечения, тяжесть или бремя заболевания, а также численность больных.

¹⁵ Blumenrath S, Heikkinen I, DIA. Newsletter: CLINICAL LEADER. What's In A Name? Understanding Unmet Medical Need May Help Align Prioritization Strategies. <https://www.clinicalleader.com/doc/what-s-in-a-name-understanding-unmet-medical-need-may-help-align-prioritization-strategies-0001>

¹⁶ Там же.

Для участников системы здравоохранения значимость каждого из перечисленных элементов существенно различается. Так, бремя лечения, которое влияет на приверженность и соблюдение режимов терапии, представителями регуляторных органов оценивается более высоко, чем представителями пациентов, в то время как всеми сторонами признается важность элемента доступности лечения. Самые большие различия между заинтересованными сторонами, особенно между производителями ЛС и регуляторными органами, заключаются не в самих элементах оценки, а в том, как они интерпретируются¹⁷. Определения FDA и ЕМА, включающие такие характеристики, как «значительная польза» или «адекватное лечение», не предлагают никаких указаний относительно того, как их следует измерять. В этом случае необходима оценка совокупности критериев, но до настоящего момента она остается неопределенной.

Очевидно, что неудовлетворенные медицинские потребности в новых препаратах существуют и в Российской Федерации. Этому способствуют возрастающие диагностические возможности и определенные терапевтические ограничения для оперативных вмешательств без сопутствующего фармакологического фона. В соответствии с утвержденными Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств в ЕАЭС предусмотрена процедура регистрации ЛП на условиях (регистрация на условиях)¹⁸.

Процедура регистрации на условиях, определенная Евразийской экономической комиссией, объединяет характеристики как регистрации в исключительных случаях (authorisation under exceptional circumstances), так и условной регистрации, принятых в ЕМА. Существующие критерии для регистрации на условиях в ЕАЭС предполагают оценку препаратов для лечения редких заболеваний (с частотой встречаемости, недостаточной для организации клинических исследований) и препаратов, предназначенных для применения в особых случаях, не встречающихся в стандартной клинической практике, что соответствует подходу ЕМА, называемому «регистрация в исключительных случаях», и в ряде случаев соответствует требованиям Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Федеральный закон № 61-ФЗ)¹⁹.

Так, в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78,

указаны критерии применения процедуры «регистрации на условиях»:

«- показания к применению, по которым предполагается применять лекарственный препарат, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности лекарственного препарата;

- при существующих научных методах исследований не может быть представлена полная информация об эффективности или безопасности лекарственного препарата;

- получение информации об эффективности или безопасности лекарственного препарата будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики»²⁰.

Таким образом, нет критерия, позволяющего применить этот подход для условий, соответствующих неудовлетворенным медицинским потребностям в реальной клинической практике. Для неотложного доступа к ЛП при реальной потребности здравоохранения в целях обеспечения населения инновационными ЛП для терапии ранее неизлечимых, инвалидизирующих заболеваний критерии ЕАЭС не могут быть использованы в полной мере. Создание указанной процедуры в рамках национальной системы, отличной по критериям выбора ЛП, может позволить выбрать компромиссный вариант, удовлетворяющий как запросы практического здравоохранения, так и соответствующий критериям для принятия обоснованного решения регуляторными органами.

В сентябре 2019 г. на общественное обсуждение был вынесен проект Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в части осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения с установлением пострегистрационных мер»²¹ (проект изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ).

В проекте представлены в идентичной редакции критерии признания возможности осуществления регистрации ЛП, принятые для регистрации на условиях для ЕАЭС:

1) показания к применению, по которым предполагается применять ЛП, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности ЛП;

2) при существующих научных методах исследований не может быть представлена полная информация об эффективности или безопасности ЛП;

¹⁷ Там же.

¹⁸ Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.

¹⁹ Часть 8 статьи 13 Федерального закона № 61-ФЗ.

²⁰ Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78. Приложение 1.

²¹ <https://regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#departments=11&nnpa=91654>

3) получение информации об эффективности или безопасности ЛП будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

Кроме того, в проект изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ дополнительно включен новый, принципиально важный четвертый критерий: «показанием к применению лекарственного препарата предполагается терапия для ранее неизлечимых заболеваний и (или) представлены его значимые терапевтические преимущества по сравнению с существующими методами лечения».

Данный критерий соответствует международной концепции неудовлетворенных медицинских потребностей, предполагая необходимость лечения ранее неизлечимых заболеваний, при условии их оценки как тяжелых в отношении исходов. Учет частоты встречаемости этих заболеваний не введен, что можно объяснить отдельной процедурой для орфанных ЛП. В то же время ЛП для лечения орфанных заболеваний также могут быть заявлены для прохождения процедуры регистрации на условиях. В одной из редакций этого пункта в проекте изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ критерий сформулирован иначе: «показанием к применению лекарственного препарата предполагается терапия для ранее неизлечимых заболеваний и клинически продемонстрированы его значимые терапевтические преимущества по сравнению с существующими методами лечения».

Замена союза «или» на «и» существенно изменяет смысл, т.е. условие положительной оценки отношения ожидаемой пользы к возможным рискам применения должно быть выполнено обязательно, как это принято ЕМА для процедуры регистрации на условиях (табл. 2).

Учитывая особенности регуляторной системы Российской Федерации, принципиальной является необходимость дополнительного одобрения возможности регистрации ЛП с установлением пострегистрационных мер межведомственным советом (комиссией) с привлечением в состав комиссии клинических специалистов уполномоченного федерального органа исполнительной власти. Таким образом, предполагается подтверждение выработанного экспертным учреждением мнения о том, что ЛП может применяться для терапии неизлечимых заболеваний и реализации неудовлетворенных медицинских потребностей или о невозможности получения достаточных клинических данных в реальные сроки исследования препарата.

Создание межведомственного совета обосновано введением механизма участия специалистов узкого профиля, компетенция которых позволяет оценить терапевтические возможности ЛП в отношении определенного состояния или заболевания.

Своего рода это аналог подхода ЕМА, при котором важным в процедуре одобрения регистрации на основании неполных клинических данных является выработка решения Комитетом по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) о критериях и условиях, при которых может быть одобрено медицинское применение препарата. Решение принимают сформированные специализированные группы экспертов, представляющих собой сообщество специалистов в определенных клинических областях. Насчитывается более 25 специализированных групп, включающих не менее 10 высококвалифицированных специалистов узкого профиля из разных стран Европейского союза. В российской экспертной системе участие клинических специалистов узкого профиля не предусмотрено, и по стандартным процедурам заключение вырабатывается экспертом широкого профиля, аттестованным уполномоченным органом.

В соответствии с обсуждаемым проектом изменений²² в Федеральный закон № 61-ФЗ процедура регистрации с установлением пострегистрационных мер состоит из следующих этапов (рис. 1):

1) экспертиза документов, представленных для определения возможности осуществления государственной регистрации ЛП для медицинского применения с установлением пострегистрационных мер, продолжительность 60 дней. Одновременно с комплектом документов представляют:

- программу клинических (пострегистрационных) исследований — исследований различных аспектов безопасности и эффективности ЛП;

- информацию, необходимую для формирования раздела клинической документации, в объеме, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

2) заключение по результатам проведенной экспертизы и досье на ЛП в десятидневный срок направляются для подготовки Решения о возможности осуществления государственной регистрации ЛП для медицинского применения с установлением пострегистрационных мер. Решение должен принять межведомственный совет (комиссия);

3) заключение и задания на проведение экспертизы качества ЛС и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП для медицинского применения в порядке ускоренной процедуры экспертизы ЛС в соответствии со статьей 26 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в десятидневный срок после решения межведомственным советом (комиссией) отправляются в экспертное учреждение (срок проведения экспертизы — 80 дней).

²² Там же.

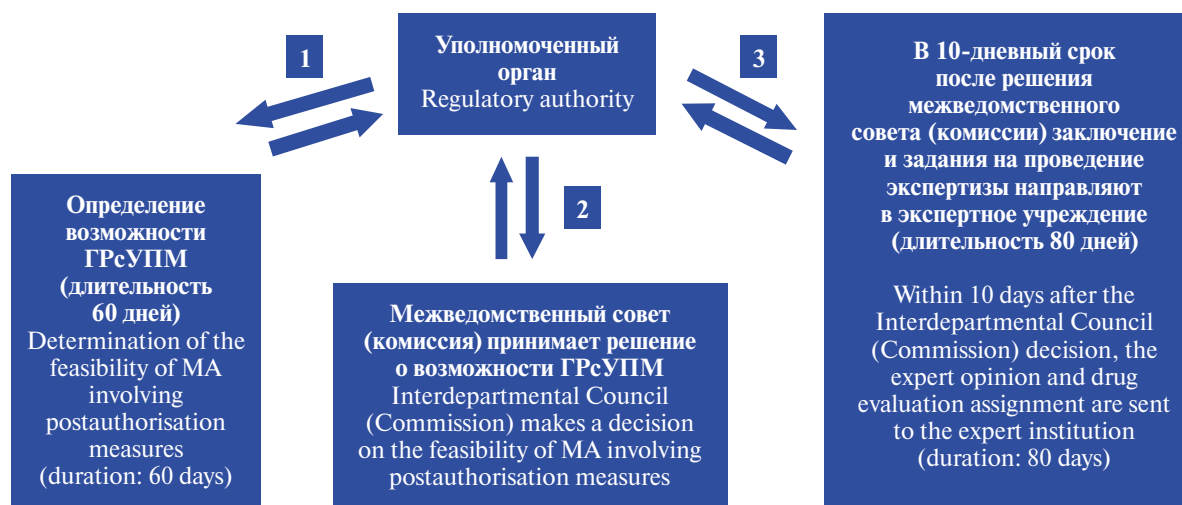


Рис. 1. Планируемая процедура государственной регистрации с установлением пострегистрационных мер (ГРСУПМ)

Fig. 1. Proposed marketing authorisation (MA) procedure involving post-authorisation measures

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ подходов регуляторных органов США, Европейского союза, Японии и ЕАЭС к процедуре ускоренной регистрации ЛС на основании неполных клинических данных в сравнении с аналогичной процедурой, проект которой рассматривается к включению в российское законодательство. Какова будет правоприменительная практика и каковы будут последствия использования предлагаемой процедуры, станет понятно после получения первых результатов, которые будет возможно оценить не в самые ближайшие годы. Поскольку часть 3 статьи 26 Федерального закона № 61-ФЗ не претерпевает каких-либо изменений и сохраняется в прежней редакции, исключение из этого правила реализовано только для орфанных ЛП: «В отношении орфанных лекарственных препаратов могут быть представлены результаты доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, выполненных за пределами Российской Федерации в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и правилами надлежащей клинической практики». Таким образом, сохраняется актуальная для зарубежных разработчиков ЛС проблема признания результатов клинических исследований при условии обязательного участия российских клинических центров. Однако в любом случае появление процедуры, позволяющей ускорить выведение на отечественный рынок новых ЛП для реализации неудовлетворенных ме-

дицинских потребностей, является положительным вектором развития законодательного регулирования обращения лекарственных средств в России.

Вклад авторов. Д. В. Горячев — идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Н. Е. Уварова — работа с графическим материалом, редактирование и переработка рукописи; Г. В. Шушкина — оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи.

Authors' contributions. Dmitry V. Goryachev—elaboration of the idea of the study, collection and systematisation of data, analysis and systematisation of literature data, approval of the final version of the paper for publication; Natalia E. Uvarova—preparation of the graphic material, revision and editing of the paper; Galina V. Shukshina—formatting, revision and editing of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР AAAA-A18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. AAAA-A18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Д. В. Горячев является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry V. Goryachev is a member of the Editorial Board of “The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kepplinger EE. FDA's expedited approval mechanisms for new drug products. *Biotechnol Law Rep.* 2015;34(1):15–37. <https://doi.org/10.1089/blr.2015.9999>
2. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1354–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0706341>
3. Sherman RE, Li J, Shapley S, Robb M, Woodcock J. Expediting drug development—the FDA's new “Breakthrough Therapy” designation. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1877–80. <https://doi.org/10.1056/nejmp1311439>
4. Antoñanzas F, Juárez-Castelló CA, Rodríguez-Ibeas R. EMA Priority Medicines scheme (PRIME): will more paying-for-performance agreements be needed due to immature data? *Eur J Health Econ.* 2018;19(7):905–7. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0944-0>
5. Banzi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med.* 2015;26(8):572–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.08.008>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Уварова Наталия Евгеньевна. *Natalia E. Uvarova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>

Шукина Галина Викторовна. *Galina V. Shukshina*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3553-8340>

Статья поступила 19.02.2020

После доработки 06.07.2020

Принята к печати 03.09.2020

Article was received 19 February 2020

Revised 6 July 2020

Accepted for publication 3 September 2020

Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов *in vivo*

Н. В. Еремина*, Л. Г. Колик, Р. У. Островская, А. Д. Дурнев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
Балтийская ул., д. 8, Москва, 125315, Российская Федерация

Резюме. Нейротоксические эффекты являются одной из частых причин прекращения доклинических и/или клинических исследований лекарственных препаратов. Их доклиническая оценка сложна в связи с широким спектром проявлений и степеней выраженности эффектов. Существующие экспериментальные подходы к оценке нейротоксичности громоздки, трудоемки и недостаточно адаптированы к доклиническим исследованиям лекарственных средств на ранних этапах разработок. Цель работы — анализ существующих подходов к экспериментальной оценке нейротоксического потенциала новых лекарственных препаратов с обсуждением необходимости и возможности создания и применения интегративных экспресс-тестов на нейротоксичность для ранней оценки перспективности фармакологических разработок. На основании обзора данных литературы и методических документов проведен сравнительный анализ современных подходов к оценке нейротоксичности химических соединений на лабораторных животных. Рассмотрены основные проблемы оценки нейротоксичности применительно к новым лекарственным препаратам, сопоставлены батарея тестов Ирвина и набор функциональных тестов. Проанализированы вопросы исследования влияния лекарственных препаратов на развитие и становление функций центральной нервной системы в периоды внутриутробного и постнатального развития. Констатируется, что существующая практика недостаточна в отношении оценки возможных негативных влияний на когнитивные функции. Сделана оценка факторов, влияющих на когнитивные функции грызунов в ходе исследований. Тесты «Острое угашение исследовательско-ориентировочной реакции» и «Экстраполяционное избавление» предложены к валидации в качестве возможных экспресс-тестов для выявления совокупности органических и функциональных нейротоксических нарушений на ранних этапах доклинических исследований лекарственных препаратов.

Ключевые слова: нейротоксичность; доклинические исследования; тесты Ирвина; набор функциональных тестов; когнитивные исследования; мыши; крысы

Для цитирования: Еремина НВ, Колик ЛГ, Островская РУ, Дурнев АД. Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов *in vivo*. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):164–176. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-164-176>

***Контактное лицо:** Еремина Наталья Вахитовна; neremina@panacelalabs.com

Preclinical *in vivo* Neurotoxicity Studies of Drug Candidates

N. V. Eremina*, L. G. Kolik, R. U. Ostrovskaya, A. D. Durnev

Zakusov Research Institute of Pharmacology,
8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russian Federation

Abstract. Neurotoxic effects are one of the common reasons for discontinuation of preclinical and/or clinical studies. Preclinical evaluation of neurotoxic effects is complicated due to a wide range of manifestations and degrees of severity. Current experimental approaches to neurotoxicity assessment are cumbersome, laborious and not adapted enough for preclinical studies in the early stages of drug development. The aim of the study was to review existing approaches to experimental assessment of neurotoxic potential of new drugs and to discuss the need for and feasibility of developing and using integrated rapid neurotoxicity tests for early assessment of a pharmacological project's potential. The authors reviewed scientific literature and guidance documents and analysed current approaches to chemical compound neurotoxicity assessment in laboratory animals. The paper analyses the main issues of neurotoxicity assessment for new drugs and compares Irwin tests with the functional observation battery. It analyses issues related to assessment of drugs' effects on the development and maturation of central nervous system functions at pre- and postnatal stages. It was determined that the current practice is not sufficient for assessment of potential adverse effects on cognitive functions. The authors assessed factors affecting cognitive functions of rodents during studies. The "Acute suppression of the exploratory and orientation response" and "Extrapolation escape task" tests were proposed for validation as potential rapid tests for detection of an array of organic and functional neurotoxic disorders at early stages of preclinical studies.

Key words: neurotoxicity; preclinical studies; Irwin tests; functional observational battery; cognitive studies; mice; rats

For citation: Eremina NV, Kolik LG, Ostrovskaya RU, Durnev AD. Preclinical *in vivo* neurotoxicity studies of drug candidates. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):164–176. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-164-176>

***Corresponding author:** Natalia V. Eremina; neremina@panacelalabs.com

Одно из лучших определений понятия «нейротоксичность» было дано в монографии С.А. Куценко: «Нейротоксичность — это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать нарушение структуры и/или функций нервной системы»¹. Сходное определение дано Агентством по охране окружающей среды США: «Нейротоксичность — неблагоприятное изменение структуры или функции центральной и/или периферической нервной системы после воздействия химического, физического или биологического агента»².

Оценка нейротоксичности является обязательной частью доклинических токсикологических исследований безопасности лекарственных средств (ЛС)³. Не установленная или неадекватно оцененная нейротоксичность препаратов приводит к человеческим жертвам. Так, например, можно указать летальные исходы, связанные с поражениями центральной нервной системы (ЦНС) у здоровых добровольцев при клиническом исследовании ингибитора гидролазы амидов жирных кислот BIA 10-2474 [1].

Прекращение разработки нового лекарственного препарата⁴ («новый ЛП») вследствие нежелательных реакций, связанных с центральной нервной системой, является серьезной проблемой для фармацевтических компаний на всех этапах изучения эффективности и безопасности лекарственных средств [2]. По некоторым оценкам, такие нежелательные реакции являются причиной около 34% случаев прекращения разработок на стадии клинических исследований [3]. Примечательно, что доля препаратов, по которым разработчиками было принято решение об остановке дальнейшей программы на этапе доклинических исследований вследствие нейротоксичности, составляет совсем небольшой процент (~7%), что иллюстрирует проблематичность раннего выявления нейротоксикантов.

Отмечаемая диспропорция между экспериментальной оценкой и клиническими манифестациями нейротоксичности указывает на то, что часть нежелательных нейротоксических реакций невозможно спрогнозировать на основе рутинных исследований. Это ментальные нарушения, головная боль, нарушения сна, нарушения мелкой моторики, нейропатии, пристрастие и др. [4–6].

Наиболее общими проблемами экспертной оценки нейротоксичности и тесно сопряженного клинического мониторинга лекарственных средств являются:

- отсутствие единообразной шкалы оценки нейрогенных патологий и систематизированных све-

дений о нейротоксических эффектах большинства классов фармакологических производных;

- трудности в сегрегации нейротоксичности и сходных эффектов, обусловленных собственно фармакологическим действием (анестетики, антиконвульсанты, антидепрессанты и другие психотропные соединения) или нежелательных реакций, вызванных системным действием высокотоксичных соединений (цитостатики, фторхинолоновые производные и другие);

- неясность в вопросе оценки степени и обратимости повреждений, поскольку тяжесть возникающих нарушений варьируется от слабо выраженных (степень 1 по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) до летального исхода (степень 5 по шкале CTCAE)⁵.

Широкий спектр возможных нейротоксических эффектов от нарушения звуко- и цветовосприятия до замедления физического и умственного развития, параличей и летальных исходов делает невозможным составление общей описательной статистики. Это обуславливает сложность осуществления доклинической оценки лекарственных средств, создает проблему полного и адекватного описания потенциального нейротоксического действия и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата [5]. В целом оценка нейротоксических эффектов новых ЛП является нетривиальной задачей из-за возможного многообразия проявлений, неустойчивости методологии оценки, различий и особенностей дизайна эксперимента, трудностей экстраполяции данных, полученных на животных, и множества других причин.

Цель работы — анализ существующих подходов к экспериментальной оценке нейротоксического потенциала новых лекарственных препаратов с обсуждением необходимости и возможности создания и применения интегративных экспресс-тестов на нейротоксичность для ранней оценки перспективности фармакологических разработок.

СОВРЕМЕННАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ *IN VIVO*

Доклинические исследования принято условно делить на три составляющих (см., например, [7]):

- *in vitro* и *in vivo* исследования эффективности (Pharmacology);

- исследования острой, хронической и специфических видов токсичности (Toxicology);

- *in vitro* и *in vivo* исследования влияния лекарственных соединений на дыхательную, сердечно-сосудистую и нервную системы (Safety Pharmacology).

¹ Куценко С.А. Основы токсикологии. Учебное пособие. СПб.: Медицина; 2004.

² Guidelines for neurotoxicity risk assessment (EPA/630/R-95/001F). EPA; 1998.

³ ICH S7A. Note for safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. CPMP/ICH/539/00. EMEA; 2001.

⁴ Здесь и далее по тексту статьи под термином «новый лекарственный препарат» подразумеваются как собственно лекарственные препараты, так и лекарственные средства и фармацевтические субстанции.

⁵ Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services; 2017.

Таблица 1. Параметры, определяемые в наборе функциональных тестов и тестах Ирвина

Table 1. Parameters assessed in the Functional Observation Battery and Irwin tests

Автономные Autonomic	Нейромышечные Neuromuscular	Сенсомоторные Sensorimotor	Поведенческие Behavioural
Дефекация ^a Defecation ^a	Аномальная осанка ^b Abnormal posture ^b	Реакция на прикосновение ^b Touch response ^c	Реакция на взятие на руки ^{b,a} Hand-held observations ^{b,c}
Мочепускание ^a Urination ^a	Аномальная походка ^b Abnormal gait ^b	Пальпебральный рефлекс ^b Palpebral reflex ^c	Агрессивность ^{b,a} Aggressiveness ^{b,c}
Поза ^b Posture ^b	Тонус тела ^a Body tone ^c	Выпрямительный рефлекс ^b Righting reflex ^c	Спонтанная активность ^a Spontaneous activity ^c
Слюноотделение ^a Salivation ^c	Сила захвата ^a Grip strength ^c	Рефлекс отдергивания хвоста ^b Tail pinch response ^c	Стойка ^a Body position ^a
Слезотечение ^a Lacrimation ^c	Тремор ^b Tremor ^c	Стартовый рефлекс ^b Startle response ^c	Стереотипия ^b Stereotype ^b
Нарушение дыхания ^a Respiratory distress ^c	Судороги ^b Convulsions ^c	Рефлекс ушной раковины ^b Pinna reflex ^c	Вокализация ^a Vocalization ^a
Ректальная температура ^a Rectal temperature ^a	Каталепсия ^b Catalepsy ^c	Хватательный рефлекс ^b Grasping reflex ^c	Активация ^{b,a} Arousal ^{b,c}
Масса тела ^a Body weight ^a	Рефлекс Штрауба ^b Straub tail ^c	Тяговый рефлекс ^b Traction response ^c	Седация ^{b,a} Sedation ^{b,c}
Диаметр зрачка и рефлекс зрачка ^a Pupil size and pupil response ^c	Экзофтальм ^b Exophthalmos ^c		Грумминг ^{b,a} Grooming ^{b,c}
Пилоэрекция ^a Piloerection ^c	Птоз ^a Ptosis ^c		

Примечание. ^a — количественные параметры, ^b — описательные данные, ^c — балльная или альтернативная («да/нет») оценка.
Note. ^a—quantitative parameters, ^b—descriptive data, ^c—scoring or alternative (“yes/no”) assessment.

Комплекс исследований, упомянутый последним, регулируется документами Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека⁶.

Спустя почти 20 лет после введения в практику руководства ICH S7A все еще сосуществуют два подхода к наблюдению и измерению нейротоксичности. Это батарея тестов Ирвина (Irwin tests) [8] и набор функциональных тестов (НФТ; functional observation battery), разработанный позднее Агентством по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, US EPA) и описанный в работах В. Мозер и соавт. в конце 1980-х годов [9–11].

В целом обе батареи тестов сходны и предусматривают оценку четырех групп параметров, оцениваемых «в клетке», «в руках», в экспериментальных установках различного назначения (табл. 1) [8, 9, 12]. Оба способа тестирования рекомендуют выполнять с использованием препаратов сравнения, чтобы продемонстрировать пригодность условий теста и квалификацию исследователя.

Тесты Ирвина предусматривают последовательные наблюдения за животными, позволяющие систематически оценить около 50 параметров. Эти исследования требуют специальной подготовки исследователей, системы контроля качества, применения общей рейтинговой шкалы для каждого из выбранных параметров (номинальная, порядко-

вая, интервальная или коэффициентная шкалы), проверки путем сбора фактических данных с использованием препаратов сравнения для демонстрации внутренней достоверности (конструктивной и прогнозирующей) и надежности (включая надежность между оценками и воспроизводимостью), наблюдений за каждым животным до и после введения вещества в каждой дозе с тем, чтобы каждое животное могло служить собственным контролем, системного анализа [8]. Модификации исходной методики С. Ирвина в последующих работах касаются прежде всего вида животных (крысы vs мыши), выбранного времени проведения тестов и набора тестируемых параметров в зависимости от задач исследования [12–14].

Набор функциональных тестов и тесты Ирвина применительно к задачам доклинических исследований безопасности

Принципиальных различий, касающихся набора определяемых параметров, между батареями тестов Ирвина и НФТ нет, хотя НФТ несколько превосходит тесты Ирвина более детальной оценкой сенсомоторных рефлексов и количественного измерения спонтанной активности [15]. В свою очередь, тест Ирвина в авторской интерпретации предусматривает использование большего количества точек регистрации эффектов с учетом времени максимального накопления соединения в плазме крови (T_{max}) [16]. Другие различия касаются деталей

⁶ ICH S7A. Note for safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. CPMP/ICH/539/00. EMEA; 2001.

ICH S7B. The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. CPMP/ICH/423/02. EMEA; 2005.

лабораторных протоколов, выполнения последовательности тестов, выбора доз, интервалов между временными точками регистрации эффектов, количества животных в группах, документирования и статистической обработки, трактовки результатов и некоторых других особенностей [8, 14–16]. Разбор этих деталей излишен, поскольку оценка специфической и общей фармакологической активности, включая исследования токсичности новых ЛП, является самостоятельной научной задачей. Ее решение осложняется тем, что существуют серьезные разногласия относительно достаточности рассматриваемых наборов тестов для полноценной оценки нейротоксического потенциала с точки зрения экстраполяции на человека, и дебатировать, какой подход предпочтительнее [15–18].

Подавляющее большинство зарубежных методических источников по токсикологии содержат упоминания о функциональной батарее тестов, тогда как тесты Ирвина упоминаются лишь вскользь. В то же время тесты Ирвина [8] и их модификации [12–14] и набор функциональных тестов [9, 10, 19] остаются двумя наиболее часто используемыми методиками наблюдательного неинвазивного тестирования нейротоксичности лекарственных средств в соответствии с рекомендациями ICH S7A, которые также оставляют возможность применения иных пригодных методик.

В целом чувствительность тестов Ирвина или НФТ невелика, на основе их результатов верно прогнозируется лишь 19–57% эффектов [20].

В рамках парадигм лекарственной токсикологии принципиально важно отметить, что описанные методические подходы были разработаны не для целей доклинического исследования безопасности лекарственных средств. Тесты Ирвина изначально предназначались для обнаружения психоактивных соединений при исследовании на мышах, тесты НФТ были разработаны для тестирования нейротоксичности веществ, производимых химической промышленностью (в частности, пестицидов) [8, 21].

Обе батареи тестов ориентированы на регистрацию внешне проявляемых реакций, также оба подхода не предусматривают оценки возможного нейротоксического действия на потомство.

Часть нейротоксических эффектов, отмечаемых у животных в рассматриваемых методах, невозможно транслировать на человека. В частности, у крыс такими эффектами являются рефлекс Штрауба, вертикализация, а также, по данным некоторых авторов, пилоэрекция [22]. Таким образом, проблема экстраполяции нейротоксических эффектов далека от решения, что не позволяет однозначно прогнозировать возможные нежелательные реакции у человека [23]. Недостатком тестов Ирвина и НФТ является невозможность оценки вкусовых, зрительных,

обонятельных и слуховых дисфункций, изменений в структуре сна, а также когнитивных нарушений.

Необходимость критического переосмысления практики оценки нейротоксичности лекарственных средств неоднократно отмечалась в литературе (см., например, [22]).

Общий дизайн эксперимента

Общий протокол нейротоксических исследований фармакологической безопасности лекарственных средств проиллюстрирован примером, приведенным в таблице 2.

Исследование проводят на самцах и/или самках крыс или мышей. До начала исследования животных акклиматизируют и рандомизируют в экспериментальные группы. Статистические расчеты помогают определить подходящий размер группы, но по умолчанию рекомендуется использовать 6–10 животных в группе.

Диапазон доз, в которых испытуемое вещество применяют в эксперименте, определяют в ходе предварительных исследований, с тем чтобы обязательно включить дозу, при которой наблюдается наиболее ярко выраженный нейротоксический эффект, а также несколько других доз для оценки дозовой зависимости. Как правило, используют плацебо и три уровня доз при однократном введении или введении с небольшими интервалами в течение суток. Часто практикуют включение дополнительной группы для забора крови или группы дополнительного контроля. Уровни доз выбирают на основе предварительных исследований, таких как оценка максимальной переносимой дозы или дозы без наблюдаемых поведенческих эффектов. Оптимальной считается ситуация, когда низкая доза соответствует предполагаемой терапевтической дозе для человека, а высокая вызывает умеренные поведенческие и/или физиологические эффекты. Промежуточная доза дополнительно характеризует дозовую зависимость. Путь введения должен соответствовать предполагаемому клиническому, когда это возможно, или обеспечивать проявления, сходные с ожидаемыми у человека или превышающие таковые.

Перед введением испытуемого препарата регистрируют клинические признаки и массу тела животных, далее животным вводят ЛС и помещают в домашнюю клетку, после чего каждое животное наблюдают в выбранные заранее моменты времени в соответствии с фармакокинетическими свойствами испытуемого ЛС. Последующие точки обычно выбирают в течение 24 ч или более в зависимости от периода полувыведения ЛС.

После окончания исследования вновь регистрируют общее состояние и массу тела. Наблюдения и тесты осуществляют в очередности по мере нарастания сложности манипуляций, начиная с наблюдений «в домашней клетке» и «на руках». Затем

Таблица 2. Общий дизайн исследования нейротоксичности *in vivo* с использованием тестов Ирвина или набора функциональных тестов [9, 22]**Table 2.** General design of an *in vivo* neurotoxicity study using Irwin tests or functional observation battery [9, 22]

Элемент дизайна Design element	Описание Description
Экспериментальные группы Study groups	Количество животных в группе: 6–10; 1–5 уровней доз препарата; группа плацебо и негативный контроль. Введение однократное или многократное с небольшими интервалами между введениями The number of animals per group: 6–10; 1–5 dose levels; placebo group and negative control. Single or multiple administration with small intervals between administrations
Временные точки проведения тестов Timepoints for testing	Тестирование осуществляется каждые 30 мин после введения препарата до достижения T_{max} (рекомендации С. Ирвина) или время для проведения оценки выбирается в индивидуальном порядке на основании фармакокинетических данных (современные рекомендации) Testing is carried out every 30 min after drug administration until T_{max} (S. Irwin's recommendations) or another timepoint selected individually based on pharmacokinetic data (current recommendations)
Исследуемые параметры* Parameters*	Наблюдение в домашней клетке: поза и признаки необычного поведения, такие как конвульсии, вокализация, тремор, возбуждение или стереотипия и др. Home cage observations: posture and signs of bizarre behaviour, such as convulsions, vocalizations, tremors, agitation or stereotype, etc.
	Реакция на взятие в руки: легкость высвобождения, реакция, тонус тела, слюноотделение, слезотечение или пилоэрекция и др. Hand-held observations: ease of removal, response, body tone, salivation, lacrimation, or piloerection, etc.
	Оценка спонтанной активности в открытом поле: спонтанная активность, вертикальная стойка, походка, стереотипное поведение; раздражимость, катаlepsия, мочеиспускание и дефекация Spontaneous activity in open field: spontaneous activity, upright position, gait, stereotyped behaviour; irritability, catalepsy, urination, and defecation
	Оценка автономной активности: реакция на прикосновение, реакция вздрагивания, установочный выпрямительный, пальпебральный и хватательный рефлексы, рефлекс отдергивания хвоста, тепловая ноцицепция, атаксия, температура тела, реакция зрачка и др. Autonomic activity: touch response, startle response, righting reflex, palpebral reflex, grasping reflex, tail pinch response, thermal nociception, ataxia, body temperature, pupil response, etc.

* Оценка приведенных параметров, ранжированных с использованием подробной категориальной или балльной шкалы оценок, проводится в условиях слепого метода и занимает 5–8 мин на одно животное

* Evaluation of the parameters ranked using a comprehensive categorical or scoring scale, is carried out under blinding conditions and takes 5–8 min per animal

животное помещают в чистую смотровую камеру («открытое поле»), где в течение трехминутного исследовательского периода фиксируют необходимые параметры. Наконец, проводят наиболее сложные процедуры, в том числе изучают ответы на различные стимулы, измеряют температуру тела и возвращают животное в «домашнюю клетку».

Тесты Ирвина и НФТ могут быть применены к дизайнам долгосрочных исследований для оценки диапазона доз, продолжительности, величины и обратимости поведения и физиологических функций как для первичного скрининга, так и для углубленной вторичной оценки нейротоксичности, поэтому дизайн исследования (количество доз и введений) может варьироваться и зависит от цели исследования [16].

ПРАКТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОЦЕНКИ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

Масштабность, регулярность и длительность применения разрабатываемого ЛС предъявляют особенно строгие требования к его безопасности. На определенных этапах разработки и жизненного цикла препарата оценка токсичности может быть как недостаточной, так и избыточной. При массо-

вом скрининговом исследовании целесообразно применять интегративные тесты, позволяющие максимально быстро оценить наличие и выраженность нейротоксичности, отсеивая явно перспективные препараты. В свою очередь, новые ЛП, прошедшие сито первичного скрининга нейротоксичности, к этапу планирования клинических исследований должны быть охарактеризованы максимально полно. Однако и в этом случае важно придерживаться принципа необходимости и достаточности, прежде всего опираясь на достоверность и надежность экстраполяции экспериментальных данных на человека. Обоснование и создание алгоритма оценки — самостоятельная научная задача при изучении каждого конкретного препарата, которая может решаться любыми методами от *in silico* и *in vitro* через поведенческие тесты и другие нейрофизиологические и морфогистологические приемы.

Согласно сложившейся в России практике доклинических исследований, первоначальные данные о влиянии на нервную систему получают при оценке острой токсичности веществ. На возможные нейротоксические эффекты указывают выявляемые особенности поведения, характер двигательной активности, наличие и характер судорог, нарушения координации движений, неадекватные реакции на раздражители, размер зрачка и ряд

других показателей⁷. Наиболее значимыми интегральными нейрогенными симптомами в этих исследованиях являются рефлекс Штрауба, парезы и паралич. Их выявление указывает на сомнительные перспективы дальнейшей разработки.

Следующим этапом является оценка хронической токсичности. Более длительная продолжительность наблюдения за животными по сравнению с острым экспериментом позволяет оценить степень выраженности возможных нейротоксических эффектов, их динамику и обратимость. Кроме того, при использовании нескольких уровней доз возможно описать дозовую зависимость наблюдаемых нарушений.

Результаты гистологических и морфологических исследований, выполняемых в хроническом эксперименте, позволяют с высокой надежностью выявлять грубые органические нарушения ЦНС, но не изменения, приводящие к нарушениям когнитивных функций у взрослых, развития и становления ЦНС и сопряженных когнитивных функций у потомства.

На этапе хронических исследований в практике из поведенческих тестов используют только тест «Открытое поле» [24]. В рутинном варианте тест позволяет надежно регистрировать синдромы неврологического дефицита, исследовательскую активность, тревожность и эмоциональность испытуемых животных в «фармакогенетических» вариантах с заданной освещенностью, оценить стресс-устойчивость, а в специальных модификациях позволяет также регистрировать угашение исследовательско-ориентировочной деятельности. Предполагается, что этот тест достаточен для выявления возможных функциональных нейротоксических нарушений по показателям эмоциональности, двигательной и исследовательской активности животных⁸ [25, 26]. В то же время применение теста в классическом токсикологическом варианте [27] не отвечает на вопрос о влиянии исследуемого вещества на когнитивные функции [28, 29].

Таким образом, проблему должной оценки когнитивных функций сегодня не решает ни развернутая оценка нейротоксичности в тестах Ирвина или НФТ, ни современная рутинная практика доклинических исследований на взрослых животных.

Регистрация нейротоксических эффектов у потомства

В доклинических исследованиях влияния ЛС на пре- и постнатальное развитие потомства внимание фокусируют на невынашивании беременности, тератогенных эффектах, недоношенности и дефици-

те массы тела новорожденных, задержках развития. Методы их определения подробно изложены в методических документах⁹. Для оценки влияния на обучение и память потомства (когнитивные функции) рекомендуются тесты «Пассивное избегание с отрицательным (болевым) подкреплением» и «Активное избегание с отрицательным (болевым) подкреплением». Тест «Открытое поле» в этой части токсикологических исследований используют для исследования эмоционально-двигательного поведения и становления параметров физического развития потомства, хотя подразумевается, что его результаты могут также характеризовать нейротоксичность¹⁰.

На фоне такой практики рутинных исследований все более накапливаются сведения о том, что нейрокогнитивные нарушения часто возникают у детей, матери которых получали ту или иную лекарственную терапию¹¹ [30, 31]. В обзоре, посвященном оценке безопасности моно- и политерапии более 5000 беременных противоэpileптическими препаратами первого (карбамазепин, клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенобарбитал, фенитоин, примидон, вальпроат) и нового поколений (габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, вататрин, топирамат), показано, что их применение приводит к задержке когнитивного развития, аутизму, диспраксии, а также к синдрому дефицита внимания с гиперактивностью, задержке речи и психомоторного развития, судорогам у новорожденных и социальным нарушениям [32].

Продемонстрирована связь между пренатальным приемом парацетамола и повышенным риском развития у потомства расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей, а также снижения уровня интеллекта [33]. Использование селективных антидепрессантов ингибитора обратного захвата серотонина для терапии тревожных расстройств во время беременности приводит к различным нейрокогнитивным и социально-поведенческим отклонениям в развитии детей [34, 35]. Пренатальное воздействие половых стероидных гормонов приводит к повышенному риску развития расстройств аутистического спектра и аффективных расстройств у детей, а также влияет на их сексуальную ориентацию и когнитивные способности [36]. В работе P. Grandjean и P.J. Landrigan указано, что от 10 до 20% детей имеют отклонения в развитии, связанные с влиянием экзогенных факторов, в том числе ЛП [37]. Наиболее часто это нарушения обучаемости, сенсорные нарушения, задержки развития, аутизм, гиперактивность с дефицитом внимания [38, 39].

⁷ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К; 2012. Derelanko MJ, Hollinger MA, eds. Handbook of toxicology. CRC Press; 2002.

⁸ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К; 2012.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

¹¹ Куценко СА. Основы токсикологии. Учебное пособие. СПб.: Медицина; 2004.

Подобное положение актуализирует поиск новых подходов, на что направлены многочисленные фундаментальные исследования, рассматривающие подходы к тестированию нейронных сетей, оценке рабочей и долговременной памяти, внимания, исполнительных функций, включая когнитивную гибкость *in vivo*. Однако к настоящему моменту в доступной литературе отсутствуют удовлетворительные предложения по методическому обеспечению оценки нейротоксических и особенно нарушений когнитивных функций у потомства.

Важно подчеркнуть, что отечественные протоколы исследований нейротоксичности у потомства нуждаются в гармонизации с международными требованиями. Введение новых ЛП самкам крыс не должно ограничиваться только сроком беременности, но и распространяться на период молочного вскармливания потомства. Этот период у крыс соответствует позднему пренатальному и раннему постнатальному становлению ЦНС у человека¹².

ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ В ПРАКТИКЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Очевидно, что ни одна батарея тестов *as is* не может быть использована для составления полноценного заключения о влиянии фармакологически активного соединения на нервную систему и исчерпывающего прогноза возникновения нежелательных реакций у человека. Отсюда возникает необходимость комплексной оценки с учетом результатов гистологических, морфологических и иных инструментальных методов исследования.

Традиционно используемые в исследованиях индикаторы нейротоксических эффектов можно сгруппировать в несколько групп¹³ [40]:

- структурные или нейропатологические: изменения массы мозга, морфологические и гистологические нарушения;
- нейрохимические: нарушения процессов синтеза, высвобождения, поглощения, распада нейротрансмиттеров; нарушения в механизме передачи сигналов, повреждения мембраносвязанных ферментов, регулирующих нейрональную активность;
- нейрофизиологические: изменение скорости, амплитуды или рефрактерного периода нервной проводимости; изменение латентности или амплитуды сенсорного вызванного потенциала; изменение электроэнцефалографической картины;
- поведенческие и неврологические: увеличение или снижение двигательной активности, изменение тактильных, зрительных, слуховых, вкусовых или обонятельных ощущений; нарушение координации движений, слабость, паралич, аномальные

движения или осанка, тремор; отсутствие или снижение частоты возникновения, степени или латентности сенсомоторных безусловных рефлексов; изменение величин силы захвата, разгибания задних конечностей; изменения поведения, нарушения процессов обучения, памяти и внимания.

Главным условием качественного анализа данных является интеграция определенных нейротоксических показателей в общую фармако-токсикологическую картину данных о препарате. Полученные данные следует интерпретировать в свете всей полученной фармакологической и токсикологической информации, опираясь на сегрегацию токсических и фармакологических эффектов.

Обоснованное заключение о нейротоксическом потенциале в большинстве случаев не требует совокупного учета всех перечисленных показателей. В случае если нейротоксических эффектов не наблюдали ни в одном из исследований, входящих в комплекс общепринятых доклинических исследований лекарственного препарата, то дополнительного специфического исследования нейротоксичности не требуется. Напротив, если хотя бы в каком-то эксперименте наблюдались нейрогенные нарушения, дальнейшее обсуждение стоит вести более внимательно. В случае если наблюдаемые эффекты хорошо соотносятся с какой-либо изученной неврологической патологией, при этом они краткосрочны, обратимы и имеют четкую дозовую зависимость, то можно не проводить дополнительные исследования нейротоксичности.

В том случае если обнаруженные нарушения при использовании исследуемого вещества в дозах, соотносимых с терапевтическими, необратимы, следует признать, что дальнейшая разработка нецелесообразна, поскольку купировать повреждения нейронной сети практически невозможно, и по этой причине невозможно обеспечить безопасность применения даже высокотаргетного ЛС [41].

В промежуточном случае, когда нейротоксические эффекты являются обратимыми, но они длительны по времени и наблюдаются для уровней доз, сопоставимых с терапевтическими, или отсутствует дозовая зависимость эффекта, целесообразно провести дополнительное углубленное исследование нейротоксичности. Обязательным показанием к углубленному исследованию нейротоксичности считают механизм действия, реализуемый посредством влияния на элементы нервной системы¹⁴ [42].

При интерпретации результатов поведенческих тестов следует учитывать, что их показатели могут быть существенно искажены вследствие многих причин [43], например особенностей конструкции используемой установки, вида и генотипа животных,

¹² OECD Guideline for the testing of chemicals. Developmental neurotoxicity study. OECD; 2007.

¹³ Guidelines for neurotoxicity risk assessment. EPA/630/R-95/001F. US EPA; 1998.

¹⁴ Williams PL, James RC, Roberts SM, eds. Principles of toxicology: environmental and industrial applications. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2000.

остаточных явлений после фиксации и/или предыдущей наркотизации животных, их недостаточной адаптации, стадии эстрального цикла, а также из-за посторонних запахов, шумов, в том числе в диапазонах, недоступных для восприятия человеком [24].

Вследствие чрезвычайного разнообразия и сложности функций нервной системы, от контроля вегетативных до когнитивных функций, крайне сложно предложить интегрирующий доклинический тест, охватывающий весь спектр неврологических и поведенческих эффектов. Можно лишь полагать, что этот тест будет основан на исследовании *in vivo*, поскольку рассмотрение любого токсического эффекта в отсутствие нейроэндокринной регуляции *a priori* является неполным и неадекватным. Эта позиция нашла отражение в рекомендациях ICH, подчеркивающих необходимость регистрации эффектов на «функциональном» уровне, а не на уровне функции рецептора¹⁵.

Тесты для выявления когнитивных нарушений у взрослых животных и потомства

Зарегистрированными лекарственными средствами становятся не более 1–2% из нескольких тысяч соединений, составляющих основу фармакологического поиска. Ранний отсев потенциально непригодных соединений, позволяющий уменьшить временные и финансовые затраты на доклинические исследования, приведет к значительному прогрессу в создании новых ЛС [44].

Первичный нейротоксический скрининг эффективен в отношении веществ, вызывающих грубые нарушения. Они манифестируют через показатели, перечисленные в таблице 1, и могут быть зарегистрированы еще на стадии оценки острой токсичности. В практике рутинных исследований существует проблема оценки когнитивных нарушений. Отсюда возникает задача поиска и разработки дополнительных экспресс-тестов, позволяющих с минимальными затратами сделать заключение о нейротоксическом потенциале нового ЛП во всех возможных проявлениях, включая влияние на когнитивные функции, память и обучение.

Для выявления нейротоксических эффектов лекарственных средств при достаточном обосновании может быть использован любой из известных тестов. В рамках текущей задачи учета когнитивных нарушений и на основании опыта работы ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова» в качестве приоритетных для верификации пригодности в качестве тестов экспресс-оценки нейротоксических эффектов с акцентом на когнитивные функции можно использовать все тесты, широко используемые в экспериментальной нейрофармакологии.

Прежде всего это тест «Открытое поле», один из наиболее известных и широко распространенных поведенческих тестов [27]. Другие возможные тесты (табл. 3) базируются на реакции животных на некий ключевой болевой или пищевой раздражитель, обязательно ассоциирующийся с определенным условно-рефлекторным или обстановочным (контекстуальным) фактором. Для выполнения большинства этих тестов требуются дорогостоящее оборудование и квалифицированный персонал.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова» разработаны и внедрены в экспериментальную практику два метода, потенциально пригодные для верификации в качестве тестов экспресс-оценки нейротоксических эффектов новых ЛП, а именно тест острого угашения исследовательско-ориентировочной реакции и тест «Экстраполяционное извлечение».

Тест «Острое угашение исследовательско-ориентировочной реакции». Угашение исследовательско-ориентировочной реакции относится к категории неассоциативного обучения. Его обозначают также как «негативное обучение», поскольку оно сводится не к приобретению нового навыка, а к ослаблению существовавшей реакции. Одной из наиболее простых и воспроизводимых форм «негативного обучения» является угашение двигательной активности как следствие ослабления исследовательско-ориентировочной реакции в результате оценки животным окружающей обстановки как не имеющей биологического значения. Важным отличием этой формы поведения от ассоциативного обучения с отрицательным подкреплением является полное отсутствие фактора инвазивности.

Влияние веществ на угашение исследовательско-ориентировочной реакции ранее изучали в экспериментах на одиночном животном (мышь или крыса), помещаемом на короткий срок (3–5 мин) в открытое поле; повторное помещение животного в эти же условия осуществляли на период от 5 до 7 сут¹⁶.

В отличие от экспериментов, в которых для оценки угашения используют повторные эксперименты, в методике острого угашения применяют однократную, но более длительную — в течение 30 мин — регистрацию двигательной активности. Этот срок достаточен для оценки развития угашения в одном сеансе [52].

Регистрацию двигательной активности осуществляют с помощью автоматизированного оборудования. Исследования проводят на группе (обычно из 10 мышей), что позволяет уменьшить влияние индивидуальных различий в исходной двигательной активности и реакции на исследуемый препарат.

¹⁵ ICH S7A. Note for safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. CPMP/ICH/539/00. EMEA; 2001

¹⁶ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К; 2012.

Таблица 3. Тесты, наиболее часто используемые для оценки когнитивных функций у грызунов
Table 3. Tests most often used for cognitive function assessment in rodents

Название теста [источник] Test [reference]	Тип памяти Memory type	Методология Methodology	Преимущества Advantages	Ограничения Limitations
Водный лабиринт Морриса [45] Morris water maze [45]	Приобретение пространственной памяти, рабочая память The acquisition of spatial memory, working memory	Четырехдневное формирование пространственной памяти с последующим испытанием через 24 ч Four-day formation of spatial memory with subsequent testing after 24 h	Хорошо зарекомендовавший себя тест и используемый в лабораториях по всему миру, легко воспроизводимый, простая процедура A well-established test widely used all over the world, easy-to-replicate, simple procedure	Может быть стрессогенным для грызунов, дорогим, трудоемким, позволяет тестировать только одного грызуна за один раз, необходимо иметь дренажную и залившую систему для воды, необходимое для видеотслеживания программное обеспечение It may be stressful for rodents, expensive, time-consuming, it allows researchers to test only one rodent at a time, there is a need for a water drainage and filling system, video surveillance software
Лабиринт Барриса [46] Barnes maze [46]	Приобретение пространственной памяти, рабочая память The acquisition of spatial memory, working memory	Четырехдневное формирование пространственной памяти с последующим испытанием через 24 ч Four-day formation of spatial memory with subsequent testing after 24 h	Менее стрессогенный для грызунов, использующих более естественные процессы памяти, хорошо зарекомендовавший себя в лабораториях по всему миру It is less stressful for rodents who use more natural memory processes, it is well-established in laboratories worldwide	Занимает много времени, можно тестировать одного грызуна за один раз, необходимо иметь большое помещение для лабиринта шириной 1 м и оборудование для видеомониторинга It takes a lot of time, it allows researchers to test only one rodent at a time, there is a need for a large maze room 1 m in width and video monitoring equipment
Распознавание нового объекта [47, 48] Object recognition test [47, 48]	Ассоциативная память, декларативная рабочая память Associative memory, declarative memory, working memory	Двухдневный протокол, замена старого объекта новым объектом, вычисление «индекса распознавания» Two-day protocol, replacing the old object with a new object, calculating the "recognition index"	Хорошо зарекомендовавший себя тест, основанный на естественном исследовательском поведении грызунов, недорогой, эффективный, экономичный по времени A well-established test based on natural exploratory behavior of rodents, inexpensive, effective, time-efficient	Не оценивает пространственную память No evaluation of spatial memory
Обусловленная реакция страха [49] Fear conditioning [49]	Ассоциативная память Associative memory	Двухдневный протокол направлен на обучение грызунов ассоциировать определенный стимул (световой или звуковой) с электрошоком, обучение измеряется реакцией замораживания The 2-day protocol is aimed at teaching rodents to associate a specific stimulus (light or sound) with electric shock, learning is measured by the "freezing" response	Краткосрочная процедура обучения, хорошо зарекомендовавший себя тест, надежные результаты Short-term training procedure, a well-established test extensively described in literature, reliable results	Стрессовое состояние для грызунов, задействован болевой фактор, дорогостоящее оборудование, помимо гиппокампа затрагивает другие структуры мозга, в частности миндалевидное тело Stressful situations for rodents, pain factor, expensive equipment, the test affects other brain structures in addition to the hippocampus, amygdala, in particular
Радиальный водный лабиринт [50] Radial water maze [50]	Пространственная и рабочая память Spatial and working memory	Обучение местонахождению одного из восьми спасательных рукавов лабиринта, многократные испытания в течение нескольких дней Training in finding the location of one of the maze's eight arms, multiple tests over several days	Естественное исследовательское поведение, короткий протокол обучения, отсутствие обонятельных стимулов Natural exploratory behavior, short training protocol, no olfactory stimuli	Может быть стрессогенным, плавание может вызвать стресс у животных It may be expensive; swimming can cause stress in animals
У-лабиринт [51] Y-maze [51]	Активная рабочая кратковременная память Active working short-term memory	Два испытания, «спонтанное чередование» вычисляется по количеству заходов в новый рукав, вычисляется процент чередования Two tests, calculation of "spontaneous alternation" by the number of entries into a new arm, calculation of the percentage of alternation	Недорогое оборудование, минимальное обучение, не требующее много времени, естественное исследовательское поведение животного Low-cost equipment, minimal and time-efficient training, natural exploratory behavior of an animal	Не позволяет оценивать формирование памяти в течение длительного периода времени It does not assess memory formation over a long period of time

Другим важным достоинством групповой регистрации является то, что в этом случае оценивают не только окружающую обстановку, но и «партнеров» по группе. Любое вещество, улучшающее внимание и кратковременную память, независимо от его химической структуры, будучи введено до регистрации двигательной активности, достоверно ускоряет развитие «острого угашения», тогда как вещества, ухудшающие эти виды когнитивных функций, замедляют его развитие. Замедление развития угашения может служить признаком нейротоксического действия изучаемого соединения. Простота исполнения теста и информативность делают его пригодным для широкого применения в токсикологической практике.

Тест «Экстраполяционное избавление». Поведение в тесте «Экстраполяционное избавление» рассматривается как действие, направленное на поиск способов выбраться из аверсивной среды [53]. Тестирование в установке «Экстраполяционное избавление» позволяет определить способность животного искать пути преодоления острой стресс-ситуации. В методических документах этот тест рассматривается в качестве одного из методов исследования новых ЛП¹⁷.

Экспериментальная установка состоит из внутреннего цилиндра из прозрачного пластика, вмонтированного во внешнюю емкость (бак) с закрепленной на стенке лестницей. Бак заполняют водой ($t = 21-23^\circ\text{C}$) так, чтобы цилиндр погружался в воду на 2 см. Крыс помещают в цилиндр и наблюдают за их поведением в течение 2 мин, регистрируя латентное время до подныривания под край цилиндра и время до нахождения лестницы на краю бака (время плавания). Методика является чувствительной к фармакологическим [54, 55] и генетическим [56] факторам, а также к токсическим воздействиям, в частности она была успешно использована для оценки нейротоксического воздействия этанола и табачного дыма на животных в зависимости от пола испытуемых [57].

Представляется, что тестирование нейротоксичности новых ЛП в тестах «Острое угашение исследовательско-ориентировочной реакции» и «Экстраполяционное избавление» может создать необходимую информационно-методическую базу для экспрессной оценки влияния ЛС на когнитивные функции.

ОСОБЕННОСТИ ТЕСТИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ

Достоверность биологического эксперимента определяется воспроизводимостью, дозовой и/или временной зависимостью наблюдаемых эффектов. В экспериментах по изучению когнитивных функ-

ций для получения достоверных данных и их адекватной интерпретации важно учитывать целый ряд факторов, способных повлиять на регистрируемые эффекты и их показатели.

Влияние межвидовых и внутривидовых различий на когнитивные способности грызунов

При оценке влияния ЛС на гиппокамп-зависимое пространственное обучение необходимо принимать во внимание межвидовые различия, поскольку мыши и крысы решают пространственные задачи неодинаково. Так, крысы Long-Evans и мыши C57BL/6 выполняют сходным образом задания «на суше», но по-разному решают задачи в плавательном бассейне [58]. Это наблюдение подтверждают сравнительные исследования самцов крыс Wistar и мышей C57BL/6 в водном лабиринте Морриса: крысы более успешны в запоминании местоположения скрытой платформы, поскольку используют пространственную память, тогда как у мышей задействованы непространственные ориентиры, указывающие на различные подходы к выполнению задач пространственного обучения [59]. Кроме того, выявлены различия между линиями одного и того же вида, в частности мыши BALB/cA и C57BL/6 демонстрировали разные способности к обучению в водном лабиринте при сходных когнитивных показателях «на суше» [60].

Таким образом, эти различия подчеркивают необходимость учета различий в пространственном обучении между видами и линиями животных при оценке нейротоксического влияния ЛС на когнитивные способности.

Влияние пола грызунов на когнитивные способности

Существуют выраженные половые различия на уровне нейрогенеза и активации новых нейронов в ответ на гиппокамп-зависимые когнитивные задачи у грызунов. Половые различия могут варьировать, поскольку существуют задачи и выбор стратегии поведения, зависящие от пола животных, а также различия в отделах гиппокампа, находящихся под влиянием процесса пространственного обучения. Исследования на грызунах [61, 62] продемонстрировали, что самцы и самки по-разному реагируют на различные стратегии обучения при выполнении задач пространственной навигации. Стратегия места определяется гиппокампом, в то время как ответная реакция или стратегия реагирования управляется стриатумом [63]. Самки крыс предпочитают использовать стратегии реагирования, в то время как самцы крыс для решения тех же задач предпочитают использовать стратегию места [62]. Это подчеркивает важность использования разнополых животных для изучения поведенческих характеристик при изучении новых ЛП.

¹⁷ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К; 2012.

Влияние нутриентов на обучение и память у грызунов

Ограничение белка в корме уменьшало дефицит рабочей памяти в Y-лабиринте у мышей [64] и, наоборот, высокобелковая диета ухудшала формирование памяти у самцов крыс линии Wistar в водном лабиринте Морриса [65]. Большинство исследований, связанных с изучением влияния пищевых аминокислот на когнитивные процессы, сосредоточены на изучении триптофана, предшественника серотонина, который является нейротрансмиттером, регулирующим обучение, память и настроение [66]. При содержании крыс на диете с дефицитом триптофана в течение первых двух постнатальных месяцев у них наблюдалось нарушение функций памяти при исследовании в водном лабиринте Морриса [67, 68].

Чрезмерная и продолжительная диета с высоким содержанием жиров сдерживает развитие памяти у грызунов и повреждает гиппокампальные нейроны у многих линий мышей и крыс [69, 70].

Таким образом, при оценке нейротоксического действия новых потенциальных ЛС на когнитивные функции у грызунов необходимо учитывать характеристики кормов, предлагаемых лабораторным животным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В силу сложившейся практики доклинических исследований и логистики проведения разнонаправленных экспериментов в ходе их выполнения оценка нейротоксичности новых ЛП выполняется на разных этапах исследования: при определении острой и хронической токсичности, репродуктивной токсичности, фармакологической безопасности, зачастую не только разными исследователями, но также в разных учреждениях. Подобная разрозненность затрудняет интерпретацию и экстраполяцию пула экспериментальных данных, крайне важных с точки зрения перспектив разрабатываемых новых лекарственных препаратов. Более того, подобное положение зачастую приводит к слишком позднему заключению об отсутствии перспективности дальнейшей разработки, что влечет за собой неоправданные экономические потери и приводит к неудачам на клинических этапах исследований.

При всей значимости сложившейся системы оценки нейротоксичности приведенные выше материалы свидетельствуют о необходимости более глубокого понимания нюансов исследовательской

и экспертной деятельности в области оценки нейротоксичности, а также разработки интегративного теста, позволяющего с высокой вероятностью отказываться от лекарственных средств, вызывающих как структурные, так и функциональные, в том числе когнитивные, нарушения. Возможно, при соответствующей верификации на эту роль в экспресс-исследованиях смогут претендовать тесты «Острое угашение исследовательско-ориентировочной реакции» и «Экстраполяционное избавление».

Вклад авторов. Авторы совместно готовили все разделы настоящего обзора на всех этапах его написания и несут солидарную ответственность за достоверность сведений и положений, изложенных в представленной работе; **Н. В. Еремина** — поиск первоисточников, анализ составляющих тестов Ирвина и батареи функциональных тестов, подготовка рукописи к представлению в редакцию; **Л. Г. Колик** — описание и анализ подходов к оценке когнитивных функций у экспериментальных животных, факторов, способных повлиять на их проявление; **Р. У. Островская** — вклад в обоснование выбора тестов, рекомендованных для верификации в качестве экспресс-тестов, согласование положений статьи с основными парадигмами психофармакологии и научное редактирование; **А. Д. Дурнев** — постановка задачи и обоснование актуальности работы, обсуждение и обоснование основных положений, научное редактирование статьи.

Authors' contributions. The authors jointly prepared all parts of this review at all stages of its preparation and are jointly liable for the accuracy of the information and statements set forth in the present paper; **Natalia V. Eremina**—search for primary sources, analysis of Irwin tests and the functional observational battery, preparation of the paper for submission to the editorial office; **Larisa G. Kolik**—description and analysis of approaches to cognitive functions assessment in experimental animals and factors that can affect their manifestation; **Rita U. Ostrovskaya**—contribution to the justification of the choice of tests recommended for verification as rapid tests, alignment of the judgments presented in the paper with the main psychopharmacology paradigms, scientific editing of the paper; **Andrey D. Durnev**—formulation of the aim and relevance of the study, discussion and justification of the main issues, scientific editing of the paper.

Благодарности. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. А. Д. Дурнев является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Andrey D. Durnev is a member of the Editorial Board of "The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products", the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kerbrat A, Ferré JC, Fillatre P, Ronziere T, Vannier S, Carsin-Nicol B, et al. Acute neurologic disorder from an inhibitor of fatty acid amide hydrolase. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1717–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604221>
2. Valentin JP, Hammond T. Safety and secondary pharmacology: successes, threats, challenges and opportunities. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008;58(2):77–87. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2008.05.007>
3. Cook D, Brown D, Alexander R, March R, Morgan P, Satterthwaite M, Pangalos MN. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):419–31. <https://doi.org/10.1038/nrd4309>
4. Walker AL, Imam SZ, Roberts RA. Drug discovery and development: Biomarkers of neurotoxicity and neurodegeneration. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(13):1037–45. <https://doi.org/10.1177/1535370218801309>

5. Costa LG. Overview of neurotoxicology. *Curr Protoc Toxicol*. 2017;74(1):11.1.1–11.1.11. <https://doi.org/10.1002/cptx.36>
6. Fang H, Harris SC, Liu Z, Zhou G, Zhang G, Xu J, et al. FDA drug labeling: rich resources to facilitate precision medicine, drug safety, and regulatory science. *Drug Discov Today*. 2016;21(10):1566–70. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.06.006>
7. Pugsley MK, Authier S, Curtis MJ. Principles of safety pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2008;154(7):1382–99. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.280>
8. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia*. 1968;13(3):222–57. <https://doi.org/10.1007/bf00401402>
9. Moser VC. Screening approaches to neurotoxicity: A functional observational battery. *J Am Coll Toxicol*. 1989;8(1):85–93. <https://doi.org/10.3109%2F10915818909009095>
10. Moser VC, McCormick JP, Creason JP, MacPhail RC. Comparison of chlormimeform and carbaryl using a functional observational battery. *Fundam Appl Toxicol*. 1988;11(2):189–206. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(88\)90144-3](https://doi.org/10.1016/0272-0590(88)90144-3)
11. Moser VC, MacPhail RC. Neurobehavioral effect of triadimefon, a triazole fungicide, in male and female rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1989;11(3):285–93. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(89\)90071-8](https://doi.org/10.1016/0892-0362(89)90071-8)
12. Ewart L, Milne A, Adkins D, Benjamin A, Bialecki R, Chen Y, et al. A multi-site comparison of *in vivo* safety pharmacology studies conducted to support ICH S7A & B regulatory submissions. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2013;68(1):30–43. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2013.04.008>
13. Gauvin DV, Yoder JD, Holdsworth DL, Harter ML, May JR, Cotey N, et al. The standardized functional observational battery: Its intrinsic value remains in the instrument of measure: the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016;82:90–108. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.08.001>
14. Mathiasen JR, Moser VC. The Irwin test and functional observational battery (FOB) for assessing the effects of compounds on behavior, physiology, and safety pharmacology in rodents. *Curr Protoc Pharmacol*. 2018;83(1):e43. <https://doi.org/10.1002/cpph.43>
15. Redfern WS, Dymond A, Strang I, Storey S, Grant C, Marks L, et al. The functional observational battery and modified Irwin test as global neurobehavioral assessments in the rat: Pharmacological validation data and a comparison of methods. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2019;98:106591. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.106591>
16. Roux S, Sablé E, Porsolt RD. Primary observation (Irwin) test in rodents for assessing acute toxicity of a test agent and its effects on behavior and physiological function. *Curr Protoc Pharmacol*. 2005;Chapter 10:Unit 10.10. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph1010s27>
17. Moser VC. Functional assays for neurotoxicity testing. *Toxicol Pathol*. 2011;39(1):36–45. <https://doi.org/10.1177/0192623310385255>
18. Gauvin DV, Zimmermann ZJ. FOB vs modified Irwin: What are we doing? *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2019;97:24–8. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.02.008>
19. Moser VC. Applications of a neurobehavioral screening battery. *Int J Toxicol*. 1991;10(6):661–9. <https://doi.org/10.3109/10915819109078658>
20. Mead AN, Amouzadeh HR, Chapman K, Ewart L, Girola A, Jackson SJ, et al. Assessing the predictive value of the rodent neurofunctional assessment for commonly reported adverse events in phase I clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;80:348–57. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.002>
21. Fonck C, Easter A, Pietras MR, Bialecki RA. CNS adverse effects: From functional observation battery/irwin tests to electrophysiology. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;229:83–113. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46943-9_4
22. Lynch JJ 3rd, Castagné V, Moser PC, Mittelstadt SW. Comparison of methods for the assessment of locomotor activity in rodent safety pharmacology studies. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2011;64(1):74–80. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2011.03.003>
23. Himmel HM, Delaunoy A, Deurincq M, Dinko T, Eriksson Faelker TM, Habermann C, et al. Variability of non-clinical behavioral CNS safety assessment: An intercompany comparison. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2019;99:106571. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.03.002>
24. Бессалова ЕЮ. Методика исследования поведения крыс в условиях «Открытого поля». *Нейронауки*. 2011;7(2):106–9. [Bessalova EYu. Methods of researching the behavior of rats in an open field. *Neuronauki = Neuroscience*. 2011;7(2):106–9 (In Russ.)]
25. Górská AM, Kamińska K, Wawrzczak-Bargieła A, Costa G, Morelli M, Przewlocki R, et al. Neurochemical and neurotoxic effects of MDMA (Ecstasy) and Caffeine after chronic combined administration in mice. *Neurotox Res*. 2018;33(3):532–48. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9831-9>
26. Umezawa M, Onoda A, Korshunova I, Jensen A, Koponen IK, Jensen KA, et al. Maternal inhalation of carbon black nanoparticles induces neurodevelopmental changes in mouse offspring. *Part Fibre Toxicol*. 2018;15(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0272-2>
27. Walsh RN, Cummins RA. The open-field test: a critical review. *Psychol Bull*. 1976;83(3):482–504. PMID: 17582919
28. Stanford SC. The open field test: reinventing the wheel. *J Psychopharmacol*. 2007;21(2):134–5. <https://doi.org/10.1177/0269881107073199>
29. Blizard DA, Takahashi A, Galsworthy MJ, Martin B, Koide T. Test standardization in behavioural neuroscience: a response to Stanford. *J Psychopharmacol*. 2007;21(2):136–9. <https://doi.org/10.1177/0269881107074513>
30. Bondy SC, Campbell A. Developmental neurotoxicology. *J Neurosci Res*. 2005;81(5):605–12. <https://doi.org/10.1002/jnr.20589>
31. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol*. 2009;28(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.014>
32. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e017248. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017248>
33. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag CG, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav*. 2018;101:125–47. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.01.003>
34. Healy D, Le Noury J, Mangin D. Links between serotonin reuptake inhibition during pregnancy and neurodevelopmental delay/spectrum disorders: A systematic review of epidemiological and physiological evidence. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28(3):125–41. <https://doi.org/10.3233/JRS-160726>
35. Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ, Winkel AGW, Boer K, Casteelen G, van Weissenbruch MM. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: Practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(6):F472–6 [Erratum. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F180]. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-214239>
36. Manson JE. Prenatal exposure to sex steroid hormones and behavioral/cognitive outcomes. *Metabolism*. 2008;57(Suppl 2):S16–21. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.07.010>
37. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*. 2006;368(9553):2167–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69665-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69665-7)
38. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):330–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3)
39. Liu L, Zhang D, Rodzinka-Pasko JK, Li YM. Environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Nervenarzt*. 2016;87(Suppl 2):55–61. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0172-3>
40. London Z, Albers JW. Toxic neuropathies associated with pharmaceutical and industrial agents. *Neural Clin*. 2007;25(1):257–76. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.10.001>
41. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropsychopharmacol*. 2005;28(1):38–49. <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7>
42. Vlisides P, Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics: an update. *Curr Pharm Des*. 2012;18(38):6232–40. <https://doi.org/10.2174/138161212803832344>
43. Лебедев ИВ, Плещачева МГ, Анохин КВ. Анализ поведения мышей линии C57BL/6 в аренах «открытого поля» разного размера. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2012;62(4):485–96. [Lebedev IV, Pleskacheva MG, Anokhin KV. C57BL/6 mice open field behavior qualitatively depends on arena size. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2012;62(4):485–96 (In Russ.)]
44. Suter L, Babiss LE, Wheelton EB. Toxicogenomics in predictive toxicology in drug development. *Chem Biol*. 2004;11(2):161–71. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2004.02.003>
45. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*. 2006;1(2):848–58. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116>

46. Rosenfeld CS, Ferguson SA. Barnes maze testing strategies with small and large rodent models. *J Vis Exp*. 2014;(84):e51194. <https://doi.org/10.3791/51194>
47. Leger M, Quideville A, Bouet V, Haelewyn B, Boulouard M, Schumann-Bard P, Fleret T. Object recognition test in mice. *Nat Protoc*. 2013;8(12):2531–7. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.155>
48. Bevins RA, Besheer J. Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sample learning task to study "recognition memory". *Nat Protoc*. 2006;1(3):1306–11. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.205>
49. Daldrup T, Remmes J, Lesting J, Gaburro S, Fendt M, Meuth P, et al. Expression of freezing and fear-potentiated startle during sustained fear in mice. *Genes Brain Behav*. 2015;14(3):281–91. <https://doi.org/10.1111/gbb.12211>
50. Alamed J, Wilcock DM, Diamond DM, Gordon MN, Morgan D. Two-day radial-arm water maze learning and memory task; robust resolution of amyloid-related memory deficits in transgenic mice. *Nat Protoc*. 2006;1(4):1671–9. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.275>
51. Hölter SM, Garrett L, Einicke J, Sperling B, Dirscherl P, Zimprich A, et al. Assessing cognition in mice. *Curr Protoc Mouse Biol*. 2015;5(4):331–58. <https://doi.org/10.1002/9780470942390.mo150068>
52. Островская РУ, Гудашева ТА. Выявление активности ноотропов по показателю острого угашения ориентировочной реакции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1991;111(5):498–500. [Ostrovskaya RU, Gudasheva TA. Rapid inhibition of exploratory movements as a test of nootropic activity. *Bull Exp Biol Med*. 1991;111(5):644–7] <https://doi.org/10.1007/BF00841006>
53. Бондаренко НА. Изучение возможности формирования целенаправленного поведения у крыс с «одной пробы» в тесте «Экстраполяция извлечения». В кн.: Харитонов АН, ред. *Эволюционная и сравнительная психология в России: традиции и перспективы*. М.: Институт психологии РАН. 2013. С. 122–30. [Bondarenko NA. The study of the possibility of the formation of targeted behavior in rats from the one test in the test Extrapolation disposal. In: Kharitonov AN, ed. *Evolutionary and comparative psychology in Russia: traditions and prospects*. Moscow: Institut psikhologii RAN; 2013. P. 122–30 (In Russ.)]
54. Андреева АК, Дубина ДШ, Фельдман БВ, Горшков ДА, Галимзянова АХ. Влияние эритропозина на психомоторную активность. *Естественные науки*. 2009;(4):87–9. [Andreeva AK, Dubina DSh, Feldman BV, Gorshkov DA, Galimzyanova AKh. Influence of erythropoietin on psychomotor activity. *Estestvennye nauki = Natural Sciences*. 2009;(4):87–9 (In Russ.)]
55. Багметова ВВ, Бородинкина ЛЕ, Тюренков ИН, Берестовицкая ВМ, Васильева ОС. Сравнительное экспериментальное изучение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибута и его метилового эфира. *Фундаментальные исследования*. 2011;10(3):467–71. [Bagmetova VV, Borodinkina LE, Tyurenkov IN, Berestovitskaya VM, Vasilieva OS. A comparative experimental study of the nootropic properties of the GABA analogue of phenibut and its methyl ester. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*. 2011;10(3):467–71 (In Russ.)]
56. Гайнетдинов АР, Фесенко ЗС, Хисматуллина ЗР. Поведенческие изменения у крыс-гетерозигот по нокдауну гена дофаминового транспортера DAT. *Биомедицина*. 2020;16(1):82–8. [Gaynetdinov AR, Fesenko ZS, Khismatullina ZR. Behavioral changes in heterozygous rats by gene knockout of the dopamine transporter (DAT). *Biomeditsina = Biomedicine*. 2020;16(1):82–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-82-88>
57. Соломина АС, Шредер ЕД, Колик ЛГ, Дурнев АД. Исследование влияния фабомотизола на поведенческие нарушения у потомства крыс, подвергнутых действию табачного дыма и алкоголя. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;(2):3–11. [Solomina AS, Shreder ED, Kolik LG, Durnev AD. Study of fabomotizole effect on behavioral disorders in rat offsprings exposed to tobacco smoke and ethanol. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;(2):3–11 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10008>
58. Whishaw IQ, Tomie JA. Of mice and mazes: Similarities between mice and rats on dry land but not water mazes. *Physiol Behav*. 1996;60(5):1191–7. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(96\)00176-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(96)00176-x)
59. Frick KM, Stillner ET, Berger-Sweeney J. Mice are not little rats: Species differences in a one-day water maze task. *Neuroreport*. 2000;11(16):3461–5. <https://doi.org/10.1097/00001756-200011090-00013>
60. Yoshida M, Goto K, Watanabe S. Task-dependent strain difference of spatial learning in C57BL/6N and BALB/c mice. *Physiol Behav*. 2001;73(1–2):37–42. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(01\)00419-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00419-x)
61. Grissom EM, Hawley WR, Hodges KS, Fawcett-Patel JM, Dohanich GP. Biological sex influences learning strategy preference and muscarinic receptor binding in specific brain regions of prepubertal rats. *Hippocampus*. 2013;23(4):313–22. <https://doi.org/10.1002/hipo.22085>
62. Hawley WR, Grissom EM, Barratt HE, Conrad TS, Dohanich GP. The effects of biological sex and gonadal hormones on learning strategy in adult rats. *Physiol Behav*. 2012;105(4):1014–20. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.021>
63. Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*. 1998;280(5365):921–4. <https://doi.org/10.1126/science.280.5365.921>
64. Parrella E, Maxim T, Maialetti F, Zhang L, Wan J, Wei M, et al. Protein restriction cycles reduce IGF-1 and phosphorylated Tau, and improve behavioral performance in an Alzheimer's disease mouse model. *Aging Cell*. 2013;12(2):257–68. <https://doi.org/10.1111/ace.12049>
65. Méndez-López M, Méndez M, Arias J, Arias JL. Effects of a high protein diet on cognition and brain metabolism in cirrhotic rats. *Physiol Behav*. 2015;149:220–8. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.05.038>
66. Roberts AJ, Hedlund PB. The 5-HT(7) receptor in learning and memory. *Hippocampus*. 2012;22(4):762–71. <https://doi.org/10.1002/hipo.20938>
67. Olvera-Cortés E, Pérez-Vega MI, Barajas-López G, Del Angel-Meza AR, González-Burgos I, Feria-Velasco A. Place learning impairment in chronically tryptophan-restricted rats. *Nutr Neurosci*. 1998;1(3):223–35. <https://doi.org/10.1080/1028415X.1998.11747232>
68. Yagi S, Galea LAM. Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(1):200–13. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0208-4>
69. Barron AM, Tokunaga M, Zhang MR, Ji B, Suhara T, Higuchi M. Assessment of neuroinflammation in a mouse model of obesity and β -amyloidosis using PET. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0700-x>
70. Ledreux A, Wang X, Schultzberg M, Granholm AC, Freeman LR. Detrimental effects of a high fat/high cholesterol diet on memory and hippocampal markers in aged rats. *Behav Brain Res*. 2016;312:294–304. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.06.012>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Еремина Наталья Вахитовна, канд. биол. наук. *Natalia V. Eremina*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7226-5505>
Колик Лариса Геннадьевна, д-р биол. наук, профессор РАН. *Larisa G. Kolik*, Dr. Sci. (Biol.), Professor of RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
Островская Рита Ушеровна, д-р мед. наук, профессор. *Rita U. Ostrovskaya*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3654-6182>
Дурнев Андрей Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. *Andrey D. Durnev*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>

Статья поступила 18.05.2020
После доработки 29.06.2020
Принята к печати 03.09.2020

Article was received 18 May 2020
Revised 29 June 2020
Accepted for publication 3 September 2020

β-лактамы — межлекарственное взаимодействие на уровне транспортеров органических анионов OAT1 и OAT3

И. А. Мазеркина*, В. А. Евтеев, А. Б. Прокофьев, О. В. Муслимова, Е. Ю. Демченкова

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

Резюме. Транспортеры органических анионов (OAT1/3) играют ключевую роль в выведении большинства β-лактамов антибиотиков из организма. Поскольку субстратами OAT1/3 являются также нестероидные противовоспалительные средства, противовирусные, противоопухолевые и другие препараты, это создает условия для межлекарственного взаимодействия (МЛВ). Цель работы — определить на основании данных научной литературы вероятность и значимость, а также возможность прогнозирования МЛВ β-лактамов антибиотиков на уровне транспортеров органических анионов. Показано, что в клинической практике ингибирование выведения β-лактамов антибиотиков используют для повышения их системной экспозиции и снижения стоимости антибиотикотерапии. Ингибиторы OAT циластатин и бетамипрон используются в комбинированных препаратах для снижения нефротоксичности карбапенемов. С другой стороны, отмечено, что повышение концентрации β-лактамов антибиотиков вследствие ингибирования OAT может привести к появлению нежелательных реакций. В связи с этим Европейское агентство по лекарственным средствам и Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств рекомендуют при разработке новых лекарственных средств в случае значимого почечного выведения ($\geq 25\%$) проводить исследования их транспорта OAT1/3 *in vitro* с вычислением константы ингибирования K_i и/или концентрации полумаксимального ингибирования IC_{50} для прогнозирования МЛВ. Выявлено, что одной из основных проблем при этом является вариабельность значений K_i и IC_{50} между лабораториями и необходима разработка единых общих рекомендаций по методикам определения данных показателей для различных транспортеров.

Ключевые слова: транспортеры органических анионов; β-лактамы антибиотиков; межлекарственное взаимодействие; ингибирование транспортеров органических анионов; прогнозирование межлекарственного взаимодействия

Для цитирования: Мазеркина ИА, Евтеев ВА, Прокофьев АБ, Муслимова ОВ, Демченкова ЕЮ. β-лактамы антибиотиков — межлекарственное взаимодействие на уровне транспортеров органических анионов OAT1 и OAT3. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):177–183. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-177-183>

***Контактное лицо:** Мазеркина Ирина Анатольевна, mazerkina@expmed.ru

β-Lactam Antibiotics—Drug-Drug Interaction Mediated by Organic Anion Transporters OAT1 and OAT3

I. A. Mazerkina*, V. A. Evteev, A. B. Prokofiev, O. V. Muslimova, E. Yu. Demchenkova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Organic anion transporters OAT1 and OAT3 play a key role in elimination of most β-lactam antibiotics. Since nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antivirals, antitumor agents, and some other drugs are also substrates of OAT1/3, this enables drug-drug interaction (DDI). The aim of the study was to analyze scientific literature to determine the likelihood and significance of β-lactam antibiotic DDI mediated by organic anion transporters, as well as potential for predicting it. In clinical practice, inhibition of β-lactam antibiotic elimination is used to increase systemic exposition and reduce the cost of antibiotic therapy. OAT inhibitors (cilastatin, betamipron) are used in combination drugs to reduce nephrotoxicity of carbapenems. On the other hand, an increase in the concentration of β-lactams due to OAT inhibition may lead to adverse drug reactions. Therefore, the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration recommendations for the development of new drugs state that in the case of significant renal excretion ($\geq 25\%$) it is necessary to investigate OAT1/3 transport *in vitro* and calculate inhibition constant K_i and/or half maximal inhibitory concentration IC_{50} for predicting DDI. One of the main problems is the variability of K_i and IC_{50} values between laboratories, which requires the development of general recommendations for different transporters as regards methods of determination of these parameters.

Key words: organic anion transporters; β-lactam antibiotics; drug-drug interaction; inhibition of organic anion transporters; prediction of drug-drug interaction

For citation: Mazerkina IA, Evteev VA, Prokofiev AB, Muslimova OV, Demchenkova EYu. β-lactam antibiotics—drug-drug interaction mediated by organic anion transporters OAT1 and OAT3. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):177–183. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-177-183>

***Corresponding author:** Irina A. Mazerkina; mazerkina@expmed.ru

Применение антибиотиков, в частности β -лактамов, в современных условиях полипрагматии повышает необходимость прогнозирования и предупреждения межлекарственных взаимодействий (МЛВ).

Взаимодействие лекарственных средств (ЛС) на уровне метаболизма с помощью изоферментов цитохрома P450 хорошо изучено и включается в инструкции по применению ЛС. В то же время происходит накопление данных о взаимодействии ЛС на уровне транспортеров. Локализация транспортеров на границах различных тканей и сред позволяет им принимать участие в абсорбции, распределении и выведении ЛС, а широкий субстратный диапазон транспортеров является основой для МЛВ. Международным консорциумом по транспортерам (International Transporter Consortium, ИТС) была выделена группа из 7 транспортеров возрастающей клинической важности с учетом их роли во взаимодействии ЛС, в которую были включены транспортеры органических анионов 1 и 3 (OAT1/3) [1].

Транспортеры органических анионов (organic anion transporter, OAT1 и OAT3) играют ключевую роль в выведении β -лактамов антибиотиков [2–4]. Поскольку большинство β -лактамов не подвергаются биотрансформации в печени, то их МЛВ происходит преимущественно на уровне почечных транспортеров. Исключением являются некоторые цефалоспорины: цефоперазон и цефпирамид, которые выводятся преимущественно с желчью, цефтибутен и цефтриаксон — в сопоставимых пропорциях с мочой и желчью.

Кроме β -лактамов антибиотиков субстратами OAT1/3 являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [5–7], антагонисты рецепторов ангиотензина II [8], метотрексат [9], фуросемид [10], противовирусные препараты [11–14], а также аминок- и жирные кислоты, циклические нуклеотиды, простагландины, уремические токсины [15]. Такой широкий субстратный диапазон приводит к неизбежности в той или иной степени МЛВ на уровне этих транспортеров.

Цель работы — определить на основании данных научной литературы вероятность и значимость, а также возможность прогнозирования межлекарственного взаимодействия β -лактамов антибиотиков на уровне транспортеров органических анионов OAT1/3.

В обзоре кроме оригинальных данных последних лет используются релевантные данные более ранних исследований.

ИНГИБИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТА β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА УРОВНЕ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ И ЕГО ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

OAT1 (SLS22A6) и OAT3 (SLS22A8) располагаются на базолатеральной мембране эпителиальных

клеток проксимальных почечных канальцев и перемещают органические анионы в клетку путем их обмена на внутриклеточные дикарбоксилаты, преимущественно α -кетоглутарат [16]. В дальнейшем переносе органических анионов в просвет канальца участвуют расположенные на щеточной каемке апикальной мембраны транспортеры выброса, преимущественно это белки множественной лекарственной резистентности (Multidrug resistance-associated protein) MRP2 (ABCC2) и MRP4 (ABCC4), а также белок устойчивости к раку молочной железы (Breast cancer resistance protein) BCRP (ABCG2) [17].

Транспорт органических анионов через проксимальные почечные канальцы и взаимодействие на этом уровне изучались еще в прошлом веке: парааминогиппуровая кислота (*p*-aminohippuric acid, РАН) и флюоресцеин применялись как индикаторы канальцевой секреции [18]. Во время Второй мировой войны в условиях дефицита пенициллина для уменьшения его выведения и повышения системной экспозиции использовались предположительные конкуренты: бензойная кислота, РАН [19], диодраст [20] и каронамид [21], а позже, с 1950-х годов — пробенецид [22]. После идентификации в 1996 году «нового почечного транспортера» (Novel kidney transporter, NKT) [23], который впоследствии получил название транспортера органических анионов 1 (OAT1), начинается изучение почечного транспорта органических анионов и их взаимодействия на уровне экспрессии транспортеров с использованием различных клеточных моделей. Было подтверждено, что РАН и флюоресцеин являются субстратами OAT, а пробенецид — ингибитором.

Влияние ингибирования OAT на эффективность β -лактамов антибиотиков. Эффективность β -лактамов зависит от продолжительности их пребывания в плазме крови в концентрации, превышающей минимальную ингибирующую активность для патогена. Для увеличения времени пребывания антибиотика в такой концентрации в крови используются различные вещества:

- 1) ингибиторы β -лактамазы (клавулановая кислота, тазобактам и сульбактам);
- 2) ингибиторы дегидропептидазы-1 (ДГП-1). В частности, имипенем применяют только в комбинации с циластатином, который, блокируя ДГП-1, препятствует быстрому разложению имипенема;
- 3) ингибиторы транспортеров, участвующих в почечной экскреции β -лактамов антибиотиков — пробенецид и бетамипрон.

Пробенецид — наиболее известный и давно применяемый ингибитор транспортеров органических анионов. Был предложен в 1950 г. в качестве вещества, снижающего выведение и увеличивающего экспозицию пенициллина [22]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован, в США рекомендован в качестве адъювантной терапии

при лечении β-лактамами антибиотиками некоторых инфекций, в частности гонореи и нейросифилиса¹. В исследованиях пробенесид также широко используется как ингибитор OAT1 и OAT3.

Другой применяемый в клинической практике ингибитор OAT — бетамипрон доступен только в комбинации с панипеном в форме препарата Carbenin [24]. Препятствуя захвату панипена, бетамипрон предупреждает его разрушение в клетках почечных канальцев ДГП-1 и таким образом удлиняет его экспозицию. Препарат зарегистрирован в Японии и Китае.

Влияние ингибирования OAT на токсичность β-лактамов антибиотиков. Повышение концентрации ЛС в результате снижения выведения может привести к проявлению нежелательных явлений, т.е. к повышению токсичности. Известна нейротоксичность и нефротоксичность β-лактамов антибиотиков [25–27]. Нейротоксичность обусловлена химической структурой β-лактамов: их способностью связываться с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и провоцировать развитие судорог. Описан судорожный потенциал пенициллина, некоторых цефалоспоринов (цефепима) и карбапенемов (имипенема). Одним из механизмов нефротоксичности β-лактамов является повышение нагрузки на клетки почечного эпителия в случае, если происходит накопление антибиотика, когда захват превышает выброс, либо при его активной экскреции, что может привести к прямому токсическому действию на клетку [28]. Так, самым нефротоксичным цефалоспорином был цефалоридин: его захват в клетку сопровождается минимальной секрецией в просвет канальца, что приводило к тяжелому повреждению почек [3] и стало причиной запрета его применения.

S. Imani и соавт. в ретроспективном анализе историй болезни 378 пациентов, получавших β-лактамы антибиотиков (пиперациллин, меропенем и флуклоксациллин), показали связь концентрации β-лактамов антибиотиков в сыворотке с нейро- и нефротоксическими проявлениями. Были определены пороговые концентрации антибиотиков, превышение которых повышало вероятность токсичности [29].

Таким образом, если при ингибировании OAT произойдет повышение системной концентрации β-лактамов антибиотиков, это может усилить их нейротоксический потенциал. Почечное выведение при ингибировании OAT, напротив, снижается, и ве-

роятность развития нефротоксичности уменьшается. Экспериментально было показано, что нефротоксичность высоких доз карбапенемов снижалась при применении бетамипрона [30–31]. В комбинированном препарате Carbenin бетамипрон не только повышает эффективность панипена, но играет нефропротекторную роль [24]. Было показано, что циластатин кроме ингибирования ДГП-1 также обладает ингибирующим действием на OAT, оказывает дополнительный нефропротекторный эффект в комбинации с имипенемом [32].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ β-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА УРОВНЕ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кроме целевого применения ингибиторов OAT1/3 для удлинения экспозиции и снижения нефротоксичности β-лактамов антибиотиков возможно и нецелевое ингибирование OAT другими ЛС, которые являются субстратами OAT1/3 и имеют более высокое сродство к транспортеру. В большинстве случаев МЛВ на уровне белков-транспортеров происходит их конкурентное ингибирование. Возможность развития нежелательных МЛВ на уровне транспортеров принята во внимание в рекомендациях Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)² и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по исследованию транспортеров при разработке новых ЛС³.

Клинические последствия взаимодействия ЛС на уровне транспортеров OAT1/3 зависят от нескольких факторов, перечисленных ниже.

1. Степень участия почечного выведения ЛС в общем клиренсе. В соответствии с рекомендациями FDA и EMA почечное выведение ЛС считается значимым, если оно составляет ≥ 25% от общего клиренса. В таком случае при разработке нового ЛС следует провести исследования ЛС *in vitro* на предмет, является ли оно субстратом OAT1/3, а также OCT2 (Organic cation transporter), MATE1 и MATE2-K (multidrug and toxin extrusion). Как было указано выше, большинство β-лактамов антибиотиков выводятся почечной секрецией и являются субстратами OAT1 и OAT3.

2. Степень сродства ЛС к данному транспортеру. Если вещество обладает большим сродством

¹ Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2015; 64(RR3):1–137. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>

² *In vitro* drug interaction studies — Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Jan 2020. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

³ Clinical drug interaction studies — Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry. Jan 2020. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

³ Guideline on the investigation of drug interactions. EMA, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf

к транспортеру, оно может конкурентно ингибировать транспортер для другого вещества. При оценке ингибирования транспортеров используются те же показатели, что и при оценке ингибирования ферментов:

- константа Михаэлиса (K_m) — кинетическая константа (с размерностью концентрации), которая соответствует концентрации субстрата, при которой скорость реакции составляет половину от максимального значения;

- концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) — является количественным индикатором, который показывает, сколько нужно ингибитора для ингибирования биологического процесса (в случае транспортировки — ингибирования переноса конкретного субстрата) на 50%, т.е. это показатель эффективности ингибитора при ингибирующем биохимическом или биологическом взаимодействии. Значение IC_{50} зависит от используемого субстрата;

- константа ингибирования (K_i) — значение концентрации вещества-ингибитора, когда оно связано с половиной доступных рецепторов в равновесном состоянии системы и является показателем мощности ингибитора. K_i представляет собой постоянную величину. Чем ниже значение K_i или IC_{50} , тем больше сродство вещества к транспортеру и тем значительней его ингибирующий потенциал. Согласно руководствам FDA и EMA, при исследовании взаимодействия ЛС с транспортерами рекомендуется определять значение K_i или IC_{50} .

В зависимости от сродства к транспортеру одно и то же вещество в различных комбинациях может выступать и как субстрат, и как ингибитор. Например, РАН является классическим субстратом OAT1 и применяется в исследованиях *in vitro* в качестве контрольного вещества для определения активности OAT1, а также для определения степени ингибирования OAT1 другими ЛС. В то же время ее применяли с пенициллином для снижения его выведения и повышения системной экспозиции антибиотика [19]. Есть экспериментальные данные о том, что РАН снижает почечный клиренс цефалоспоринов [33]. Также есть данные, что цефалоспорины ингибируют захват РАН на уровне OAT [34–35].

В таблице 1 представлены значения K_i и IC_{50} , полученные в экспериментальных работах для β -лактамов антибиотиков, а также некоторых известных ингибиторов OAT. Для удобства значения приведены в одинаковых единицах — микромоль на литр (мкМ) — и ограничены целыми числами.

Вариабельность значений K_i и IC_{50} , полученных в разных лабораториях, может быть связана с условиями экспериментов: использованием различных клеточных культур и моделей, разных контрольных субстратов, а также различных способов вычисления K_i , поскольку единой общепринятой методики расчетов не существует. Для прогнозирования ингибирующих свойств ЛС у человека EMA рекомендует использовать такую систему *in vitro*, в которой функционируют транспортеры, присущие человеку *in vivo*⁴. В экспериментальных работах в зависимости от цели и возможностей используются клеточные модели с экспрессией как человеческих OAT (hOAT), так и OAT других видов (например, крыс rOat). EMA и FDA рекомендуют при планировании исследований использовать источники литературы, а также допускается разработка собственных научно обоснованных методик.

Клиническая значимость МЛВ, установленного при взаимодействии ЛС *in vitro*, обусловлена сопоставимостью терапевтической концентрации ЛС с концентрацией, вызывающей ингибирование. По рекомендации FDA исследуемое *in vitro* ЛС обладает ингибирующим потенциалом для почечных транспортеров OAT1/3 при отношении максимальной концентрации несвязанной фракции к IC_{50} , равном или превышающем 0,1. В этом случае рекомендовано исследование на добровольцах *in vivo* с применением субстратов транспортеров для определения изменений их фармакокинетических показателей⁵. Учитывая достаточно высокие значения K_i и IC_{50} (табл. 1), в целом вероятность активности β -лактамов в качестве ингибиторов OAT низка, скорее они окажутся в роли ингибированного ЛС.

В настоящее время клиническая значимость МЛВ β -лактамов антибиотиков на уровне OAT1/3 доказана для взаимодействия с пробенецидом⁶. Пробенецид является неселективным ингибитором OAT1/3 и широко используется в экспериментальных работах, а также применяется в клинической практике в США для лечения подагры. При его сочетании с β -лактамами антибиотиками рекомендована коррекция дозы последних. А. Ivanyuk и соавт. был проведен углубленный анализ литературы о МЛВ на уровне почечных транспортеров (1099 источников), по результатам которого были даны практические рекомендации [40]. Для β -лактамов антибиотиков кроме взаимодействия с пробенецидом на уровне OAT1/3 также указывается на клинически значимое подавление некоторыми из них (клоксациллин, пиперациллин, цефазолин) выведения тенофовира.

⁴ Guideline on the investigation of drug interactions. EMA, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC50012960_6.pdf

⁵ In vitro drug interaction studies — Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Jan 2020. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

⁶ Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2015;64(RR3):1–137. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>

Таблица 1. Значения K_i и IC_{50} некоторых β-лактамовых антибиотиков и ингибиторов OAT1 и OAT3

Table 1. K_i and IC_{50} values for some β-lactam antibiotics and inhibitors of OAT1 and OAT3

Антибиотик/ингибитор Antibiotic/inhibitor	OAT1		OAT3	
	K_i , мкМ/μМ	IC_{50} , мкМ/μМ	K_i , мкМ/μМ	IC_{50} , мкМ/μМ
Цефалотин Cefalotin	220 ^[3] , 530 ^[35] , 290 ^[36]	570 ^[35]	40 ^[3] , 48 ^[35]	80 ^[35]
Цефоперазон Cefoperazone	210 ^[3] , 480 ^[35]	780 ^[35]	1890 ^[3] , 670 ^[35]	1050 ^[35]
Цефазолин Cefazolin	180 ^[3] , 560 ^[35] , 450 ^[36]	960 ^[35] , 101 ^[2]	550 ^[3] , 780 ^[35]	740 ^[35] , 117 ^[2]
Цефтриаксон Ceftriaxone	230 ^[3]	840 ^[35]	4390 ^[3]	2000 ^{>[35]}
Цефалоридин Cefaloridine	740 ^[3] , 1320 ^[35] , 2330 ^[36]	1580 ^[35] , 2470 ^[2]	2460 ^[3] , 1140 ^[35]	1260 ^[35] , 626 ^[2]
Цефотаксим Cefotaxime	3130 ^[3]	2000 ^{>[35]}	290 ^[3]	800 ^[35]
Цефамандол Cefamandole	30 ^[3]	450 ^[35]	46 ^[3]	90 ^[35]
Цефадроксил Cefadroxil	6140 ^[3]	2000 ^{>[35]}	46 ^[3]	1780 ^[35]
Цефалексин Cefalexin	—	2000 ^{>[35]}	—	630 ^[35]
Цефдинир Cefdinir	—	692 ^[2]	—	272 ^[2]
Цефотиам Cefotiam	—	640 ^[2]	—	213 ^[2]
Цефтибутен Ceftibuten	—	563 ^[2]	—	247 ^[2]
Цефаклор Cefaclor	—	1096 ^[2]	—	120 ^[2]
Цефтизоксим Ceftizoxime	—	3599 ^[2]	—	957 ^[2]
Бетамипрон Betamipron	24 ^[37]	—	48 ^[37]	—
Циластатин Cilastatin	1470 ^[37]	—	231 ^[37]	—
Пробенецид Probenecid	12 ^[37]	—	9 ^[37] , 4 ^[39]	—
Бензилпенициллин Benzylpenicillin	1703 ^[38]	—	202 ^[39]	—
Парааминоhipпурат Para-aminohippurate	—	—	712 ^[39]	—

Примечание. K_i — константа ингибирования; IC_{50} — концентрация полумаксимального ингибирования; OAT — транспортер органических анионов; «—» — отсутствие данных.

Note. K_i —inhibition constant; IC_{50} —half maximal inhibitory concentration; OAT—organic anion transporter; — no data available.

Остальные описанные в литературе МЛВ имеют в основном экспериментальную значимость. Например, бензилпенициллин является известным селективным субстратом OAT3. В экспериментальных работах бензилпенициллин ингибировал почечную секрецию ацикловира у крыс, снижая его почечный клиренс на 55%, что приводило к увеличению площади под фармакокинетической кривой (AUC) на 24% [41]. Пробенецид, РАН и бензилпени-

циллин ингибировали захват меропенема клетками с экспрессией hOAT3 [39]. Также в экспериментах отмечалось повышение концентрации цефотиама в плазме крыс за счет ингибирования hOAT3 желчными кислотами. [42]. Сидерофоровый цефалоспори́н цефидерокол повышал у здоровых добровольцев максимальную концентрацию розувастатина в плазме, по оценке авторов, повышение было клинически малозначимым [43].

Имеются экспериментальные данные о стимуляции экспрессии ОАТ1 и повышении накопления РАН в почечной ткани при воздействии дексаметазона [44]. Клиническая значимость этих данных не изучалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибирование канальцевой секреции на уровне ОАТ при применении β -лактамов антибиотиков обладает как преимуществами, так и рисками. С одной стороны, это может повысить эффективность и снизить стоимость лечения, а также снизить нефротоксическое действие. С другой стороны, вследствие повышения системной концентрации может повыситься вероятность нежелательных явлений, в частности нейротоксичности.

Изучение МЛВ на клеточных культурах *in vitro* позволяет оценить вероятность МЛВ *in vivo*. Основная проблема — большая вариабельность значений K_i и IC_{50} между лабораториями, что требует разработки единых общих рекомендаций по методикам определения данных показателей для различных транспортеров.

Вклад авторов. И. А. Мазеркина — анализ литературы, ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных или целостностью всех частей статьи; В. А. Евтеев — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания;

А. Б. Прокофьев — критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; О. В. Муслимова — сбор данных литературы, участие в редактировании текста; Е. Ю. Демченкова — работа с источниками литературы, анализ данных.

Authors' contributions. Irina A. Mazerkina—analysis of scientific literature, overall responsibility for all aspects of the study, thorough assessment of data reliability and integrity of all parts of the paper; Vladimir A. Evteev—analysis and interpretation of the study results, review of the paper contents; Aleksey B. Prokofiev—review of the paper contents, approval of the final version of the paper for publication; Olga V. Muslimova—data collection, editing the text; Elena Yu. Demchenkova—literature review, analysis of data.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590047-6).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590047-6).

Конфликт интересов. А. Б. Прокофьев является членом редакционной коллегии журнала «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Aleksey B. Prokofiev is a member of the Editorial Board of “The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products”. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):215–36. <https://doi.org/10.1038/nrd3028>
- Ueo H, Motohashi H, Katsura T, Inui K. Human organic anion transporter hOAT3 is a potent transporter of cephalosporin antibiotics, in comparison with hOAT1. *Biochem Pharmacol.* 2005;70(7):1104–13. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.06.024>
- Takeda M, Babu E, Narikawa S, Endou H. Interaction of human organic anion transporters with various cephalosporin antibiotics. *Eur J Pharmacol.* 2002;438(3):137–42. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01306-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01306-7)
- Vanwert AL, Bailey RM, Sweet DH. Organic anion transporter 3 (Oat3/Slc22a8) knockout mice exhibit altered clearance and distribution of penicillin G. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(4):F1332–41. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00319.2007>
- Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, et al. Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(2):534–9. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.037580>
- Apiwatanakul N, Sekine T, Chairoungdua A, Kanai Y, Nakajima N, Sophasan S, et al. Transport properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by organic anion transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Mol Pharmacol.* 1999;55(5):847–54. PMID: 10220563
- Nozaki Y, Kusuhara H, Kondo T, Iwaki M, Shiroyanagi Y, Nakayama H, et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(3):1162–70. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.121491>
- Sato M, Iwanaga T, Mamada H, Ogihara T, Yabuuchi H, Maeda T, et al. Involvement of uric acid transporters in alteration of serum uric acid level by angiotensin II receptor blockers. *Pharm Res.* 2008;25(3):639–46. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9401-6>
- Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Hosoyamada M, Cha SH, et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(2):666–71. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.034330>
- Cha SH, Sekine T, Fukushima JI, Kanai Y, Kobayashi Y, Goya T, et al. Identification and characterization of human organic anion transporter 3 expressing predominantly in the kidney. *Mol Pharmacol.* 2001;59(5):1277–86. <https://doi.org/10.1124/mol.59.5.1277>
- Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, Katsura T, Inui K. Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). *Pharm Res.* 2007;24(4):811–5. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9196-x>
- Truong DM, Kaler G, Khandelwal A, Swaan PW, Nigam SK. Multi-level analysis of organic anion transporters 1, 3, and 6 reveals major differences in structural determinants of antiviral discrimination. *J Biol Chem.* 2008;283(13):8654–63. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708615200>
- Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Kobayashi Y, Yamamoto T. Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal antiviral transport. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(3):918–24. <https://doi.org/10.1124/jpet.300.3.918>
- Ahn S-Y, Bhatnagar V. Update on the molecular physiology of organic anion transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(5):499–505. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32830b5d5d>
- Srimaroeng C, Perry JL, Pritchard JB. Physiology, structure, and regulation of the cloned organic anion transporters. *Xenobiotica.* 2008;38(7–8):889–935. <https://doi.org/10.1080/00498250801927435>
- Burckhardt BC, Burckhardt G. Transport of organic anions across the basolateral membrane of proximal tubule cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2003;146:95–158. <https://doi.org/10.1007/s10254-002-0003-8>
- El-Sheikh AAK, Masereeuw R, Russel FGM. Mechanisms of renal anionic drug transport. *Eur J Pharmacol.* 2008;585(2–3):245–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.085>

18. Бреслер ВМ, Наточин ЮВ. Угнетение диуретиками секреции флюоресцина в проксимальном канальце почки лягушки (прижизненное исследование методом контактной микроскопии). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1973;75(6):67–9. [Bresler VM, Natchin YuV. Inhibition of fluorescein secretion by the diuretics in the proximal tubule of the frog kidney (intravital study by contact microscopy). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1973;75(6):67–9 (In Russ.)]
19. Beyer KH, Flippin H, Verwey WF, Woodward R. The effect of para-aminohippuric acid on plasma concentration of penicillin in man. *JAMA*. 1944;126(16):1007–9. <https://doi.org/10.1001/jama.1944.02850510015003>
20. Rammelkamp C, Bradley S. Excretion of penicillin in man. *Proc Soc Exper Biol & Med*. 1943;53:30. <https://doi.org/10.3181/00379727-53-14171>
21. Beyer KH, Miller AK, Russo HF, Patch E, Verwey WF. The inhibitory effect of caronamide on the renal elimination of penicillin. *Am J Physiol*. 1947;149(2):355–68. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1947.149.2.355>
22. Beyer KH, Russo HF, Tillson EK, Miller AK, Verwey WF, et al. 'Benemid,' p-(di-n-propylsulfamyl)-benzoic acid; its renal affinity and its elimination. *Am J Physiol*. 1951;166(3):625–40. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1951.166.3.625>
23. Lopez-Nieto CE, You G, Barros EJJ, Beier DR, Nigam SK. Molecular cloning and characterization of a novel transport protein with very high expression in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:1301.
24. Goa KL, Noble S. Panipenem/betamipron. *Drugs*. 2003;63(9):913–25; discussion 926. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363090-00005>
25. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 2017;21(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1856-1>
26. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin*. 1997;13(4):741–62. [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(05\)70367-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(05)70367-5)
27. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy*. 2011;31(4):408–23. <https://doi.org/10.1592/phco.31.4.408>
28. Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(6):768–72. <https://doi.org/10.1007/s004670050386>
29. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β-lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2891–7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>
30. Hirouchi Y, Naganuma H, Kawahara Y, Okada R, Kamiya A, Inui K, Hori R. Preventive effect of betamipron on nephrotoxicity and uptake of carbapenems in rabbit renal cortex. *Jpn J Pharmacol*. 1994;66(1):1–6. <https://doi.org/10.1254/jjp.66.1>
31. Kim SH, Kim WB, Kwon JW, Lee MG. Nephroprotective effect of betamipron on a new carbapenem, in rabbits. *Biopharm Drug Dispos*. 1999;20(3):125–9. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-081x\(199904\)20:3<125::aid-bdd163>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-081x(199904)20:3<125::aid-bdd163>3.0.co;2-v)
32. Huo X, Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(5):986–96. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.02.005>
33. Yamazaki I, Shirakawa Y, Fugono T. Comparison of the renal excretory mechanisms of cefmenoxime and other cephalosporins: effect of para-aminohippurate on renal clearance and intrarenal distribution of cephalosporins in rabbits. *J Antibiot (Tokyo)*. 1981;34(11):1476–85. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.34.1476>
34. Saitoh H, Oda M, Gytoku T, Kobayashi M, Fujisaki H, Sekikawa H. A beneficial interaction between imipenem and piperacillin possibly through their renal excretory process. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(12):2519–22. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.2519>
35. Jung KY, Takeda M, Shimoda M, Narikawa S, Tojo A, Kim DK, et al. Involvement of rat organic anion transporter 3 (rOAT3) in cephaloridine-induced nephrotoxicity: in comparison with rOAT1. *Life Sci*. 2002;70(16):1861–74. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01500-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01500-x)
36. Jariyawat S, Sekine T, Takeda M, Apiwattanakul N, Kanai Y, Sophasan S, et al. The interaction and transport of beta-lactam antibiotics with the cloned rat renal organic anion transporter 1. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;290(2):672–7. PMID: 10411577
37. Takeda M, Narikawa S, Hosoyamada M, Cha SH, Sekine T, Endou H. Characterization of organic anion transport inhibitors using cells stably expressing human organic anion transporters. *Eur J Pharmacol*. 2001;419(2–3):113–20. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)00962-1](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)00962-1)
38. Deguchi T, Kusuhara H, Takadate A, Endou H, Otagiri M, Sugiyama Y. Characterization of uremic toxin transport by organic anion transporters in the kidney. *Kidney Int*. 2004;65(1):162–74. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00354.x>
39. Shibayama T, Sugiyama D, Kamiyama E, Tokui T, Hirota T, Ikeda T. Characterization of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem antibiotic, and meropenem as substrates of human renal transporters. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22(1):41–7. <https://doi.org/10.2133/dmpk.22.41>
40. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T. Renal drug transporters and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):825–92. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0506-8>
41. Ye J, Liu Q, Wang C, Meng Q, Sun H, Peng J, et al. Benzylpenicillin inhibits the renal excretion of acyclovir by OAT1 and OAT3. *Pharmacol Rep*. 2013;65(2):505–12. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71026-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71026-0)
42. Chen J, Terada T, Ogasawara K, Katsura T, Inui K. Adaptive responses of renal organic anion transporter 3 (OAT3) during cholestasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(1):F247–52. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00139.2008>
43. Katsube T, Miyazaki S, Narukawa Y, Hernandez-Illas M, Wajima T. Drug-drug interaction of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, via human drug transporters. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(7):931–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2458-9>
44. Fleck C, Hilger R, Jurkutat S, Karge E, Merkel U, Schimske A, Schubert J. Ex vivo stimulation of renal transport of the cytostatic drugs methotrexate, cisplatin, topotecan (Hycamtin) and raltitrexed (Tomudex) by dexamethasone, T3 and EGF in intact human and rat kidney tissue and in human renal cell carcinoma. *Urol Res*. 2002;30(4):256–62. <https://doi.org/10.1007/s00240-002-0265-2>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Евтеев Владимир Александрович. *Vladimir A. Evteev*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук. *Aleksey B. Prokofiev*, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук. *Olga V. Muslimova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук. *Elena Yu. Demchenkova*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Статья поступила 11.03.2020

После доработки 06.05.2020

Принята к печати 28.05.2020

Article was received 11 March 2020

Revised 6 May 2020

Accepted for publication 28 May 2020

Гармонизация стандартных терминов, используемых в отечественной и зарубежной фармакопейной практике

З. С. Шпрах^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Каширское ш., д. 24, Москва, 115478, Российская Федерация

Резюме. Открытость современного фармацевтического рынка требует развития и гармонизации законодательной базы в области обращения лекарственных средств. Частью общего процесса гармонизации регуляторных требований является унификация терминологических систем, используемых в отечественной и зарубежной фармакопейной практике и при регистрации лекарственных средств. Цель работы — сравнительный анализ базы данных стандартных терминов Европейской фармакопеи и соответствующих документов Евразийского экономического союза. В статье рассмотрена организационная структура баз данных стандартных терминов Европейской фармакопеи и номенклатуры лекарственных форм, принятой в Евразийском экономическом союзе. Проведено сравнение классификаций, применяемых на различных ступенях иерархии наименований лекарственных форм. Представлены характеристики основных и дополнительных элементов, из которых формируется название лекарственной формы, и на конкретных примерах продемонстрированы современные принципы составления таких названий. Сравнительное исследование выявило высокую степень гармонизации разработанных терминологических баз данных и показаны возможности для их дальнейшего сближения. Результаты проведенного анализа могут быть использованы в фармакопейной практике Российской Федерации, при разработке лекарственных средств и их регистрации, а также в дальнейшей работе по унификации номенклатуры лекарственных форм, используемой на европейском и евразийском фармацевтических рынках.

Ключевые слова: гармонизация; стандартные термины; номенклатура лекарственных форм; нормативно-справочная информация; классификатор

Для цитирования: Шпрах ЗС. Гармонизация стандартных терминов, используемых в отечественной и зарубежной фармакопейной практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):184–191. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-184-191>

Контактное лицо: Шпрах Зоя Сергеевна; shprakh@expmed.ru

Harmonisation of Russian and Foreign Pharmacopoeial Standard Terms

Z. S. Shprakh^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
24 Kashirskoe Highway, Moscow 115478, Russian Federation

Abstract. Open borders of the present-day pharmaceutical market call for improvement and harmonisation of the legal basis underlying drug circulation. Part of the overall process of harmonisation of regulatory requirements is the alignment of the terminological systems used in Russian and foreign pharmacopoeial and marketing authorisation-related activities. The aim of the study was to compare the Standard Terms database of the European Pharmacopoeia and corresponding documents of the Eurasian Economic Union. The paper describes the structure of the Standard Terms database of the European Pharmacopoeia and the Nomenclature of Dosage Forms adopted in the Eurasian Economic Union. It compares classifications applied at different levels of the pharmaceutical dosage form hierarchy. The paper summarises characteristics of the basic and additional elements forming the name of a pharmaceutical dosage form and cites some specific cases to illustrate the modern approaches to inventing such names. It demonstrates a high degree of conformity between the terminological systems and potential for their further convergence. The data provided can be used in the elaboration of pharmacopoeial texts for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, in the development of medicines, their authorisation, as well as for further convergence of the names of dosage forms used in the European and Eurasian markets.

Key words: harmonisation; standard terms; nomenclature of dosage forms; reference data; classifier

For citation: Shprakh ZS. Harmonisation of Russian and foreign pharmacopoeial standard terms. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):184–191. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-184-191>

Corresponding author: Zoya S. Shprakh; shprakh@expmed.ru

Фармацевтический рынок представляет собой особую отрасль мировой экономики, которая сегодня характеризуется высокой степенью глобализации и интернационализации. Процессы, связанные с обращением лекарственных средств (ЛС), как и любая другая сфера деятельности, имеют свой специальный понятийно-терминологический аппарат, упрощающий коммуникацию в данной области. Очевидно, что в настоящее время важным направлением работы является гармонизация терминологических систем, используемых в международной фармакопейной практике и при регистрации ЛС, которая должна обеспечить корректное толкование и использование терминов.

Особая важность проблемы гармонизации терминологии в фармацевтической сфере определяется тем, что, с одной стороны, жизненный цикл лекарственного препарата (ЛП) характеризуется участием специалистов различных профилей: исследователей, разработчиков ЛС, производителей, медицинских работников и других. С другой стороны, ЛП представляют собой особый социально значимый продукт, от которого зависит здоровье, а иногда и жизнь пациента. При этом пациент как потребитель ЛП не в силах самостоятельно оценить качество используемого продукта. То есть стандартные термины, используемые в сфере обращения ЛС, должны предоставлять необходимый минимум информации для пациента и/или врача, назначающего ЛП, и позволять различить ЛП, имеющие одинаковые торговые наименования, но выпускаемые в различных лекарственных формах. Кроме того, гармонизация терминов для наименований лекарственных форм чрезвычайно важна разработчикам и производителям ЛП с точки зрения идентификации своих продуктов, их позиционирования на рынке, пострегистрационных исследований, выявления, оценки и предупреждения нежелательных реакций. При этом следует особо подчеркнуть, что гармонизация терминологии является частью общего процесса гармонизации регуляторных требований в фармацевтическом секторе.

Цель работы — провести сравнительный анализ базы данных стандартных терминов Европейской фармакопеи (Ph. Eur.) и соответствующих документов Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и оценить уровень их гармонизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ номенклатуры лекарственных форм проводился с использованием поисково-информационной базы данных Европейского директората

по качеству лекарственных средств и здравоохранения Совета Европы (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)¹ и единой системы нормативно-справочной информации Евразийского экономического союза².

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гармонизация терминов в любой области предполагает системное сопоставление национальных терминологий и выработку единого технического языка, позволяющего единообразно описывать объекты на национальном или международном уровне³. Следует отметить, что фармацевтическая терминология изначально имеет международный характер, поскольку она является одной из подсистем медицинской терминологии и сформировалась и продолжает развиваться на базе классических языков, прежде всего латинского [1, 2].

Это значительно упрощает задачу унификации терминов, используемых в контексте национальных, региональных и международных процессов обращения ЛС. Вместе с тем язык представляет собой постоянно развивающуюся систему, что обуславливает неизбежные расхождения в терминологии и в понятийной базе, лежащей в ее основе [3]. Данное утверждение подтверждается анализом изменений, которые происходили в номенклатуре лекарственных форм, принятых Советом Европы и разработанных в настоящее время в рамках ЕАЭС.

База данных «Стандартные термины» Европейской фармакопеи (Standard Terms database, далее — ST Ph. Eur.) впервые разработана в 1996 г. Комиссией Европейской фармакопеи по требованию Европейской комиссии [4]. База данных предназначалась для использования в заявках на регистрацию ЛС (marketing authorization applications, MAAs), при маркировке, в общих характеристиках препарата (Summary of Product Characteristics, SmPC) и для электронной переписки. ST Ph. Eur. были опубликованы в специальном выпуске «Pharmeuropa»⁴, издаваемом EDQM, и включали обозначения (наименования) определенных характеристик ЛП, таких как лекарственная форма, путь или способ введения, и некоторых важных элементов упаковки, например контейнеры, средства укупорки и устройства для введения [5].

В настоящее время ST Ph. Eur. представляют собой электронную базу данных, которая содержит переводы основных терминов на 34 национальных языка, в том числе на русский язык [6]. Перевод стандартных терминов на русский язык подготовлен в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

¹ <https://standardterms.edqm.eu>

² https://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LS1/Pages/medical_catalogues.aspx

³ ГОСТ Р ИСО 22274-2016. Системы управления терминологией, базами знаний и контентом. Концептуальные аспекты разработки и интернационализации систем классификации. М.: Стандартинформ; 2017.

⁴ Standard terms for pharmaceutical forms, routes of administration and containers. Pharmeuropa. Special issue. Strasbourg: Council of Europe, October 1996.

на основе современной фармацевтической терминологической системы, официально принятой в Государственной фармакопее Российской Федерации⁵ и других нормативных документах.

В 2014 г. ST Ph. Eur. были пересмотрены с целью повышения гибкости базы данных для мониторинга, рассмотрения и редактирования терминов. При этом по результатам введения в действие международного стандарта ISO 11239:2012⁶ и руководства ISO/TS 20440:2016⁷ в базу данных включена дополнительная информация.

Наиболее значимые изменения коснулись наименований лекарственных форм: теперь они организованы иерархически (многоступенчато) в соответствии с физическим состоянием вещества и основной лекарственной формой. Термин «основная лекарственная форма» (basic dose form) используется для обозначения относительно однородной группы лекарственных форм, например: капсулы, таблетки, раствор и др. С каждым термином ассоциированы дополнительные признаки: характеристики высвобождения, трансформации, предполагаемое место введения, путь введения. Также по сравнению с первоначальной базой данных значительно изменился перечень комбинированных терминов, которые используются для описания двух или более элементов, объединенных при упаковке. Теперь он включает:

- комбинированные лекарственные формы (две или более единиц для получения одного ЛС для введения, например концентрат и растворитель для приготовления раствора для инфузий);
- комбинированные термины (наименование контейнера является специальным дополнением к названию лекарственной формы, например гранулы в однодозовом контейнере);
- комбинированные упаковки (две или более лекарственных форм упакованы вместе, но применяются как отдельные ЛП, например таблетка шипучая + таблетка, покрытая пленочной оболочкой) [7].

Отдельную группу в перечне ST Ph. Eur. составляют термины, понятные для пациента (patient-friendly), которые обычно являются достаточно краткими, например глазные капли. Если использование такого термина обосновано и разрешено уполномоченным ведомством, он может использоваться и в маркировке при ограниченном информационном поле.

Для полного соответствия требованиям ISO 11239:2012⁸ при пересмотре ST Ph. Eur. в 2016 г. в базу данных включен новый раздел — единицы представления (unit of presentation) — термин, используемый для выражения количественного содержания препарата в единице лекарственной формы, например: «содержит 20 мг в таблетке».

Следует отметить, что ST Ph. Eur. включают лекарственные формы, которые применяют как у человека, так и у животных, и ряд лекарственных форм, которые используются исключительно в ветеринарии, например гранулы для использования в питьевой воде (granules for use in drinking water), медицинская серьга (medicated pendant), блоклизунец (lick block) и некоторые другие.

В 2018 г. объем и содержание базы данных ST Ph. Eur. были расширены за счет включения в нее дополнительных терминов, не имеющих непосредственного отношения к заявкам на регистрацию, но используемых в сопряженных областях, например в научных и/или клинических исследованиях ЛС и в сообщениях о побочных явлениях в системе фармаконадзора. Кроме того, в настоящее время для расширения электронных коммуникаций Комиссия Европейской фармакопеи рассматривает возможность включения в базу данных стандартных терминов, которые не используются государствами — членами Комиссии Европейской фармакопеи, но применяются в других регионах.

В Российской Федерации еще в 2003 г. была предпринята попытка систематизировать номенклатуру лекарственных форм, и ФГУ «НЦЭСМП» Минздрава России был разработан «Перечень названий лекарственных форм, используемых при регистрации лекарственных препаратов»⁹. Основным назначением перечня являлась унификация наименований лекарственных форм, используемых для лекарственных средств, заявляемых на регистрацию. Перечень был составлен в алфавитном порядке и включал только наименования (без определений) 31 основной лекарственной формы (аэрозоль, гель, гранулы, растворы, таблетки и т.д.) и более 400 наименований лекарственных форм с дополнительными признаками.

В 2015 г. проблема гармонизации всех процессов жизненного цикла ЛС снова оказалась в центре внимания в связи с созданием ЕАЭС, одним

⁵ <https://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>

⁶ ISO 11239:2012. Health informatics — Identification of medicinal products — Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration and packaging.

⁷ ISO/TS 20440:2016. Health informatics — Identification of medicinal products — Implementation guide for ISO 11239 data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration and packaging.

⁸ ISO 11239:2012. Health informatics — Identification of medicinal products — Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration and packaging.

⁹ Перечень названий лекарственных форм, используемых при регистрации лекарственных препаратов. Одобрено Фармакопейным комитетом Минздрава России 19 марта 2003 г., утверждено 26 марта 2003 г. руководителем ФГУ «НЦЭСМП» Минздрава России, согласовано руководителем Департамента Государственного контроля качества лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России 2 апреля 2003 г.

из основных приоритетов которого является формирование общего фармацевтического рынка¹⁰ [8, 9].

Создание единой системы нормативно-справочной информации ЕАЭС¹¹ потребовало унификации документов, регулирующих обращение ЛС, в том числе и наименований лекарственных форм [10]. С этой целью была разработана «Номенклатура лекарственных форм Евразийского экономического союза» (далее — Номенклатура ЛФ ЕАЭС), утвержденная Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 г. № 172¹².

Наименования лекарственных форм и принципы составления таких наименований, включенные в Номенклатуру ЛФ ЕАЭС, должны применяться при регистрации и экспертизе ЛС, при маркировке ЛП и в инструкциях по медицинскому применению. Важнейшей областью использования Номенклатуры ЛФ ЕАЭС является Единая информационная система в сфере обращения ЛС и ее базовые реестры, в том числе Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС¹³. Номенклатура ЛФ ЕАЭС необходима для дальнейшего развития, совершенствования и гармонизации национальных фармакопей государств — членов Союза и создания Фармакопеи ЕАЭС¹⁴.

Номенклатура ЛФ ЕАЭС (от лат. *nomenclatura* — совокупность) состоит из двух разделов: перечень наименований и определений лекарственных форм и пояснительная записка, в которой изложены основные принципы составления наименований лекарственных форм. Утвержденная версия документа также включает Приложение, в котором приведены виды первичной упаковки и комплектующих средств.

Номенклатура ЛФ ЕАЭС представляет собой совокупность наименований видов лекарственных форм, иерархически организованную по основному элементу — термину, используемому для обозначения группы относительно однородных лекарственных форм (эквивалентно *basic dose form* в ST Ph. Eur.). Кроме основного элемента наименование лекарственной формы может включать дополнительные элементы, отражающие специальные конкретные признаки:

- характеристики высвобождения (*release characteristics*): например с пролонгированным высвобождением, с модифицированным высвобождением;
- необходимость преобразования/трансформации (*transformation*) для получения лекарственной формы для введения/применения: гранулы для приготовления сиропа;
- способ введения (*administration method*): например раствор для орошения;
- путь введения: например суспензия для эндотрахеального введения.

Следует отметить, что в Номенклатуре ЛФ ЕАЭС в отличие от ST Ph. Eur. специально выделена группа «другие дополнительные признаки», которыми могут служить:

- особенности технологии производства: например таблетки, покрытые оболочкой;
- разделение на дозы: например порошок для ингаляций дозированный;
- указание на природу растворителя: например раствор для местного применения масляный;
- возрастная группа: например гранулы для рассасывания для детей;
- вкусоароматические добавки или их отсутствие и другие дополнительные признаки: например сироп со вкусом вишни, или капли для приема внутрь с ароматом аниса, или порошок без сахара;
- область применения (*intended site*): например аэрозоль подъязычный.

Номенклатура ЛФ ЕАЭС, утвержденная в 2015 г., по некоторым признакам отличалась от ST Ph. Eur., например не учитывала физическое состояние (*state of matter*) лекарственного препарата (газ, жидкость и др.).

В 2016–2018 гг. в сфере обращения ЛС произошел ряд важных событий: появилась новая редакция ST Ph. Eur., одновременно высокими темпами развивалась единая система нормативно-справочной информации ЕАЭС¹⁵. В этих условиях потребовались уточнение и детализация Номенклатуры ЛФ ЕАЭС, для чего профильными рабочими группами при Коллегии Евразийской экономической комиссии разработаны несколько классификаторов:

- основных лекарственных форм;
- лекарственных форм по физическому состоянию;

¹⁰ Договор о Евразийском экономическом союзе (Астана, 29 мая 2014 г.). Раздел VII. Регулирование обращения лекарственных средств и медицинских изделий. Ст. 30. Формирование общего рынка лекарственных средств.

Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 г. Ст. 5. Гармонизация государственных фармакопей государств-членов.

¹¹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 ноября 2015 г. № 155 «О единой системе нормативно-справочной информации Евразийского экономического союза».

¹² Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 г. № 172 «Об утверждении Номенклатуры лекарственных форм».

¹³ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 84 «О порядках формирования и ведения единого реестра зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС и информационных баз данных в сфере обращения лекарственных средств».

¹⁴ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119 «О Концепции гармонизации фармакопей государств — членов Евразийского экономического союза».

¹⁵ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 19 сентября 2017 г. № 121 «Об утверждении Методологии разработки, ведения и применения справочников и классификаторов, входящих в состав ресурсов единой системы нормативно-справочной информации Евразийского экономического союза».

Таблица 1. Классификация лекарственных форм по физическому состоянию

Table 1. Classification of pharmaceutical dosage forms by state of matter

Стандартные термины Европейской фармакопеи Standard terms of the European Pharmacopoeia	Номенклатура лекарственных форм ЕАЭС Nomenclature of pharmaceutical dosage forms of the Eurasian Economic Union
Газ Gas	Газ Gas
Жидкость Liquid	Жидкость Liquid
Мягкие Semi-solid	—
Твердые Solid	Твердое тело Solid
Неопределенные Unclear	Дисперсные системы Disperse systems

Примечание. «—» — отсутствие лекарственных форм в классификации.
Note.—no such dosage form in the classification.

- по модификации высвобождения активного компонента,

- по путям и способам введения препарата.

Совокупность перечисленных классификаторов составила обновленную базу данных Номенклатуры ЛФ ЕАЭС¹⁶.

Первой ступенью в иерархии Номенклатуры ЛФ ЕАЭС является физическое состояние вещества (табл. 1), вторая ступень классификации представлена основными лекарственными формами, на третьей ступени располагаются лекарственные формы, классифицированные по следующим признакам:

- готовность лекарственной формы к применению;
- вид модифицированного высвобождения действующих веществ;

- путь/способ введения лекарственного препарата;

- форма применения.

Следует отметить, что в классификации по физическому состоянию отсутствуют мягкие лекарственные формы, несмотря на то что в Номенклатуре ЛФ ЕАЭС несколько основных лекарственных форм определены как мягкие: крем; линимент; паста и мазь. В Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации включено более шестисот наименований лекарственных препаратов в мягких лекарственных формах.

ST Ph. Eur. включают 49 применяемых у человека основных лекарственных форм, которые классифицированы по физическому состоянию. Самую многочисленную группу составляют 22 основные твердые лекарственные формы, 12 лекарственных форм входят в группу жидких препаратов и т.д. Номенклатура ЛФ ЕАЭС содержит 32 наименования основных лекарственных форм, а также специальный раздел «другие лекарственные формы», в ко-

торый включены, например, драже, карандаш, лак и шампунь лекарственный, пластины и пастилки лекарственные и др.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что наименования основных жидких лекарственных форм Номенклатуры ЛФ ЕАЭС гармонизированы с ST Ph. Eur. Исключение составляет коллодий (тип жидкой лекарственной формы, обычно состоящей из раствора пироксидина в эфире и этаноле), указанный в стандартных терминах, — в Российской Федерации не зарегистрировано в качестве ЛП ни одного коллодия. С другой стороны, в Номенклатуре ЛФ ЕАЭС в качестве основных лекарственных форм представлены жидкие лекарственные формы масло и настойка. Лекарственные препараты в соответствующих лекарственных формах зарегистрированы в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации, например Ингалокс® эвкалипт, настойка для ингаляций и местного применения¹⁷.

Дополнительный признак в наименовании лекарственной формы, по которому проводится классификация ST Ph. Eur. и Номенклатуры ЛФ ЕАЭС, — характеристика высвобождения активного вещества из лекарственной формы (табл. 3).

Очевидно, что и по данному признаку ST Ph. Eur. и Номенклатура ЛФ ЕАЭС в значительной степени гармонизированы.

Путь введения и/или способ введения — дополнительные элементы, которые наиболее часто используются в наименованиях лекарственных форм. По этим признакам лекарственные формы классифицируются как в ST Ph. Eur., так и в Номенклатуре ЛФ ЕАЭС, эти признаки полностью гармонизированы и в настоящее время не отличаются даже грамматической формой представления.

¹⁶Решение Коллегии Комиссии ЕАЭС от 17 сентября 2019 г. № 158 «О номенклатуре лекарственных форм и справочнике путей введения лекарственных препаратов».

¹⁷Там же.

Таблица 2. Классификация основной лекарственной формы «жидкость»

Table 2. Classification of liquid dosage forms

Стандартные термины Европейской фармакопеи Standard terms of the European Pharmacopoeia	Номенклатура лекарственных форм ЕАЭС Nomenclature of pharmaceutical dosage forms of the Eurasian Economic Union
Концентрат Concentrate	Концентрат Concentrate
Дисперсия Dispersion	Дисперсия Dispersion
Капли Drops	Капли Drops
Эмульсия Emulsion	Эмульсия Emulsion
Жидкость Liquid	Жидкость Liquid
Раствор Solution	Раствор Solution
Растворитель Solvent	Растворитель Solvent
Суспензия Suspension	Суспензия Suspension
Сироп Syrup	Сироп Syrup
Коллодий Collodion	—
Лак Lacquer	—
Шампунь Shampoo	—
—	Масло Oil
—	Настойка Tincture

Примечание. «—» — отсутствие лекарственной формы в классификации.

Note. —no such dosage forms in the classification.

Таблица 3. Классификация лекарственных форм по характеристикам высвобождения

Table 3. Classification of dosage forms by release characteristics

Стандартные термины Европейской фармакопеи Standard terms of the European Pharmacopoeia	Номенклатура лекарственных форм ЕАЭС Nomenclature of pharmaceutical dosage forms of the Eurasian Economic Union
Обычное Conventional	Обычное* Conventional
Отсроченное Delayed	Отсроченное Delayed
Модифицированное Modified	—
Пролонгированное Prolonged	Пролонгированное Prolonged
Не определено Unknown	Не определено* Unknown

Примечание. «—» — отсутствие лекарственной формы в классификации.

* В таких случаях характеристика высвобождения в наименовании лекарственной формы не указывается.

Note. —no such dosage form in the classification.

* In such cases, the release characteristics are not specified in the name of the dosage form.

Следует отметить, что в базе данных ST Ph. Eur. признаки «путь введения» и «метод введения» объединены в один раздел «Пути и методы введения» (Routes and Methods of Administration). В ЕАЭС одновременно с Номенклатурой ЛФ утвержден специальный справочник путей введения ЛП в организм¹⁸. Так же как и в ST Ph. Eur., в данном справочнике указаны основной путь введения и детализирующие специальные термины. Например, наряду с офтальмологическим (ocular) путем введения приведены шесть терминов, его уточняющих:

- в переднюю камеру глаза (intracameral);
- задний юкстасклеральный (posterior juxtasccleral);
- интравитреальный (intravitreal);
- интраокулярный (intraocular);
- субконъюнктивальный (subconjunctival) и субретинальный (subretinal).

Еще один дополнительный элемент наименования лекарственной формы, нашедший отражение в Номенклатуре ЛФ ЕАЭС, — признак готовности к применению (трансформации/преобразования), то есть путь преобразования исходной лекарственной формы в лекарственную форму, пригодную для непосредственного введения пациенту, например: растворение, разведение, диспергирование, смешивание. Ниже приведены примеры использования данного признака в наименовании лекарственной формы в Номенклатуре ЛФ ЕАЭС:

- порошок [основная (исходная) лекарственная форма] для приготовления [преобразование — смешивание] пасты [основная лекарственная форма] для приготовления [преобразование — диспергирование] суспензии [форма применения] для приема внутрь [способ/путь введения];
- таблетки [основная лекарственная форма] для приготовления [преобразование — диспергирование] суспензии [форма применения] для инъекций [способ введения] с пролонгированным высвобождением [характеристика высвобождения];
- лиофилизат [основная (исходная) лекарственная форма] для приготовления [преобразование — растворение] концентрата [основная лекарственная форма] для приготовления [преобразование — диспергирование] суспензии [форма применения] для инъекций [способ введения] с пролонгированным высвобождением [характеристика высвобождения].

Единое целое с Номенклатурой ЛФ ЕАЭС составляют классификаторы в сфере обращения ЛС:

- классификатор единиц измерения дозировки и концентрации действующих веществ в составе

ЛП¹⁹ регламентирует представление информации при описании качественного и количественного состава ЛС в регистрационном досье, в маркировке, а также в регистрационном удостоверении. Классификатор охватывает как единицы, включенные в межгосударственный классификатор единиц измерения и счета (МК 002-97), например миллилитр, моль, штука и др., так и внесистемные физические единицы измерения (микролитр, миллимоль, микрограмм на миллилитр и др.) и произвольные единицы измерения (туберкулиновая единица, единица полулетальной дозы, единица Аллерган и др.);

- классификаторы видов первичных упаковок ЛС²⁰ и видов вторичных (потребительских) упаковок ЛС²¹, регулирующие представление сведений о видах упаковок ЛС с указанием сведений о материалах и особенностях их изготовления. Классификатор первичных упаковок ЕАЭС включает 310 видов первичной упаковки с конкретным указанием материала, из которого она изготовлена, например контейнер из пленки и бумаги ламинированной «Пластиплен» или такой же контейнер, изготовленный из ламинированной бумаги другой марки (контейнер из пленки и бумаги ламинированной «Полиформ»), контейнер суппозиторный из пленки поливинилхлорида и полиэтилена или с указанием марки поливинилхлорида (контейнер пластиковый из поливинилхлорида «Виафлекс») и др.

Следует отметить, что в базе данных ST Ph. Eur. представлена только первичная упаковка в следующей иерархии:

- устройства для введения (например, аппликатор, шприц для инъекций или безыгольный инъектор и др.);
- контейнеры (ампула, блистер, мультидозовый контейнер с насосом и др.);
- средства для укупорки (пробка, дозирующий клапан, аппликатор-игла и т.п.).

К классификаторам, дополняющим Номенклатуру ЛФ ЕАЭС, также следует отнести классификатор комплектующих средств упаковки ЛП, который используется при описании формы выпуска ЛП. Классификатор включает четыре группы устройств/средств:

- устройства для распаковки (нож ампульный и прокалыватель);
- укупорочные комплектующие средства (наконечник и пробка);
- устройства введения и дозирования (например, дозатор, иглы различного типа, насадки, пипетки и т.п.) и другие комплектующие средства.

¹⁸ Решение Коллегии Комиссии ЕАЭС от 17 сентября 2019 г. № 158 «О номенклатуре лекарственных форм и справочнике путей введения лекарственных препаратов».

¹⁹ Решение Коллегии Комиссии ЕАЭС от 7 сентября 2018 г. № 150 «О классификаторе единиц измерения дозировки и концентрации действующих веществ в составе лекарственных препаратов».

²⁰ Решение Коллегии Комиссии ЕАЭС от 15 января 2019 г. № 5 «О классификаторе видов первичных упаковок лекарственных средств».

²¹ Решение Коллегии Комиссии ЕАЭС от 15 января 2019 г. № 6 «О классификаторе видов вторичных (потребительских) упаковок лекарственных средств».

Классификаторы могут применяться при подготовке документов, представляемых субъектами обращения ЛС в уполномоченные органы государств — членов ЕАЭС, в том числе при подготовке электронной документации, а также для обеспечения информационного взаимодействия в рамках Евразийского экономического союза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ стандартных терминов Европейской фармакопеи и соответствующих документов (номенклатуры лекарственных форм, справочников, классификаторов) Евразийского экономического союза показал высокую степень гармонизации разработанных терминологических баз данных. Дальнейшее сближение терминологических систем ЕАЭС и ЕС в фармацевтической отрасли позволит создать единую терминологию в области обращения ЛС, что значительно упростит обмен знаниями и последними достижениями в области разработки, регистрации и обращения ЛС.

Результаты исследования могут быть использованы в фармакопейной практике Российской Федерации, при разработке ЛС и их регистрации и выводе ЛП на фармацевтический рынок России и ЕАЭС, а также для дальнейшей работы по унификации номенклатуры лекарственных форм, используемой на европейском и евразийском фармацевтических рынках.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Громова АВ. Проблемы перевода специальных текстов (на материале фармацевтической тематики). *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Филология*. 2019;(3):199–204. [Gromova AV. Problems of translating specialized texts (for pharmaceutical sphere). *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Filologiya* = *Herald of Tver State University. Series: Philology*. 2019;(3):199–204 (In Russ.)]
2. Мусохранова МБ, Коржавых ЗА. Пропагандистическая роль греко-латинской терминологии в фармацевтическом образовании. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013;(6):97–103. [Musokhranova MB, Korzhavykh EA. The propaedeutic role of greco-latin terminology in the pharmaceutical teaching process. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* = *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2013;(6):97–103 (In Russ.)]
3. Коржавых ЗА, Мошкова ЛВ. Характеристика исследований в области фармацевтической терминологии. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2004;(4):80–9. [Korzhavykh EA, Moshkova LV. The characteristics of pharmaceutical terminology research. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* = *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2004;(4):80–9 (In Russ.)]
4. Dodds-Smith I. Data protection and abridged applications for marketing authorisations in the pharmaceutical industry. In: Goldberg R, Lonbay J, eds. *Pharmaceutical Medicine, Biotechnology and European Law*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. P. 130–2.
5. Gonzalez-Juarrros E. EMP — European database of medicinal products. *Pharmaceutical Policy and Law*. 2001;4:59–66.
6. Сакаева ИВ, Саканян ЕИ, Меркулов ВА, Матюшин АА, Губарева ОН, Шемерянкина ТБ. Стандартные термины Европейской фармакопеи и их использование в российской фармакопейной практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(3):51–5. [Sakaeva IV, Sakanyan EI, Merkulov VA, Matyushin AA, Gubareva ON, Shemeryankina TB. European Pharmacopoeia standard terms and their use in Russian pharmacopoeial context. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(3):51–5 (In Russ.)]
7. Atanasov R, Stefanova T, Grigorov E, Kirilov B. Exploratory research of the standard terms list in European Pharmacopoeia. *Scripta Scientifica Vox Studentium*. 2019;3(Suppl.1):59–60.
8. Ромакина НА. Государственное регулирование обращения продукции фармацевтической промышленности в контексте экономической интеграции в ЕАЭС. *Горизонты экономики*. 2015;(6-2):85–9. [Romakina NA. State regulation of the circulation of products of the pharmaceutical industry in the context of economic integration in the EAEC. *Gorizonty ekonomiki* = *Economic Horizons*. 2015;(6-2):85–9 (In Russ.)]
9. Лин АА, Соколова СВ, Большакова МВ. Фармацевтический рынок: формирование единого пространства лекарственного обращения стран ЕАЭС. *Проблемы современной экономики*. 2016;(4):6–9. [Lin AA, Sokolova SV, Bol'shakova MV. Pharmaceutical market: formation of the unified space of medicines turnover in EAEU. *Problemy sovremennoy ekonomiki* = *Problems of Modern Economics*. 2016;(4):6–9 (In Russ.)]
10. Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Колганов ЛА, Новиченко АН. Общие принципы составления наименований лекарственных форм. *Химико-фармацевтический журнал*. 2014;48(10):43–7. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2014-48-10-43-47> [Kovaleva EL, Mit'kina LI, Kolganov LA, Novichenko AN. General principles of composing dosage form names. *Pharm Chem J*. 2014;48(10):683–6. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1171-6>]

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Шпрах Зоя Сергеевна, канд. фарм. наук. Zoya S. Shprakh, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3034-750X>

Статья поступила 24.03.2020

После доработки 25.05.2020

Принята к печати 03.09.2020

Article was received 24 March 2020

Revised 25 May 2020

Accepted for publication 3 September 2020

ВЭЖХ-МС/МС методика количественного определения силденафила и его метаболита в плазме крови человека

Г. Г. Родионов^{1,*}, И. И. Шантырь¹, И. Э. Ушал¹, Е. В. Светкина¹,
Е. А. Колобова¹, К. А. Захаров²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова»
Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям
и ликвидации последствий стихийных бедствий,
ул. Академика Лебедева, д. 4/2, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью
«Научно-исследовательский центр Эко-Безопасность»,
пр-т Юрия Гагарина, д. 65, Санкт-Петербург, 196143, Российская Федерация

Резюме. В силу высокой востребованности препаратов на основе силденафила актуальна разработка методик определения силденафила в биосубстратах для обеспечения проведения фармакокинетического анализа при исследованиях биоэквивалентности лекарственных средств. Для разработки методики предложено использовать метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) как высокочувствительный, селективный, обладающий высокой воспроизводимостью и производительностью. **Цель работы:** разработка и валидация ВЭЖХ-МС/МС методики количественного определения силденафила и его активного метаболита N-десметилсилденафила в плазме крови человека. Апробация разработанной методики при изучении фармакокинетических профилей силденафила и N-десметилсилденафила у здоровых добровольцев в исследовании биоэквивалентности препарата силденафила в форме спрея. **Материалы и методы:** методика реализована на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 с тройным квадруполом Agilent 6440, хроматографическая колонка Poroshell 120 EC-C18 4,6 м × 150 мм × 2,7 мкм. Для приготовления калибровочных образцов использовались стандарты с чистотой 99,5 и 98,5% для силденафила цитрата и N-десметилсилденафила соответственно, в качестве внутреннего стандарта использовался варденафил. Изучение фармакокинетических профилей силденафила и N-десметилсилденафила проведено у 44 здоровых добровольцев мужского пола в рамках исследования биоэквивалентности препаратов, одобренного Минздравом России. Первичную обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Mass Hunter версия B 06.00, статистическую обработку — с помощью Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.1. **Результаты:** разработана и валидирована методика определения силденафила и его активного метаболита N-десметилсилденафила в плазме человека. Разработанная методика успешно использована для изучения фармакокинетических профилей указанных соединений у здоровых добровольцев. **Выводы:** разработанная методика определения силденафила и его активного метаболита N-десметилсилденафила в плазме крови человека является простой, воспроизводимой, быстрой и надежной. По результатам фармакокинетических исследований с использованием разработанной методики изучаемый препарат и препарат сравнения были признаны биоэквивалентными. **Ключевые слова:** валидация; силденафил; N-десметилсилденафил; биоэквивалентность; ВЭЖХ-МС/МС

Для цитирования: Родионов ГГ, Шантырь ИИ, Ушал ИЭ, Светкина ЕВ, Колобова ЕА, Захаров КА. ВЭЖХ-МС/МС методика количественного определения силденафила и его метаболита в плазме крови человека. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):192–200. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-192-200>
***Контактное лицо:** Родионов Геннадий Георгиевич; rodgeorgeor@yandex.ru

HPLC-MS/MS Method for Quantitation of Sildenafil and Its Active Metabolite in Human Plasma

G. G. Rodionov^{1,*}, I. I. Shantyr¹, I. E. Ushal¹, E. V. Svetkina¹, E. A. Kolobova¹, K. A. Zakharov²

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine,
4/2 Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russian Federation

² Eco-Safety Research Center, LLC,
65 Yuri Gagarin Ave., Saint Petersburg 196143, Russian Federation

Abstract. A high demand for sildenafil-based drugs puts a premium on the development of methods for quantitation of sildenafil in bio-substrates to facilitate pharmacokinetic analysis in bioequivalence studies. High performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) was proposed for the method development due to its high sensitivity, selectivity, reproducibility, and performance. **The aim of the study** was to develop and validate an HPLC-MS/MS method for quantitative determination of sildenafil and its active metabolite N-desmethyl sildenafil in human plasma. Approbation of the developed technique in the study of the pharmacokinetic profiles of sildenafil and N-desmethyl sildenafil in healthy volunteers in the study of the bioequivalence of the drug sildenafil in the form of a spray. **Materials and methods:** the method was implemented using the Agilent 1200 high-performance liquid chromatography system with the Agilent 6440 triple quadrupole system, and Poroshell 120 EC-C18 chromatographic column, 4.6 m × 150 mm × 2.7 μm. Calibration samples were prepared using sildenafil citrate and N-desmethyl

sildenafil reference standards with 99.5 and 98.5% purity, respectively. Vardenafil was used as an internal standard. Pharmacokinetic profiles of sildenafil and N-desmethyl sildenafil were studied in 44 healthy male volunteers as part of a bioequivalence study approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. The primary data processing was performed using Mass Hunter software version B 06.00, and statistical processing was performed using Microsoft Office Excel 2010 and Statistica 6.1. **Results:** the authors developed and validated a method for quantitation of sildenafil and its active metabolite N-desmethyl sildenafil in human plasma. The developed method was used successfully to study pharmacokinetic profiles of the discussed compounds in healthy volunteers. **Conclusions:** the developed method of quantitative determination of sildenafil and its active metabolite N-desmethyl sildenafil in human plasma is simple, reproducible, fast, and robust. The results of the pharmacokinetic studies using the developed method demonstrated bioequivalence of the test product and the reference product.

Key words: validation; sildenafil; N-desmethyl sildenafil; bioequivalence; HPLC-MS/MS

For citation: Rodionov GG, Shantyr II, Ushal IE, Svetkina EV, Kolobova EA, Zakharov KA. HPLC-MS/MS method for quantitation of sildenafil and its active metabolite in human plasma. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):192–200. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-192-200>

***Corresponding author:** Gennady G. Rodionov; rodgengor@yandex.ru

Препараты для лечения эректильной дисфункции (ЭД) весьма востребованы. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) остаются препаратом первой линии при лечении ЭД. В настоящее время на рынке представлено 4 препарата, относящихся к группе иФДЭ-5: силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил [1].

В силу высокой востребованности препаратов на основе силденафила на российском рынке представлены воспроизведенные лекарственные средства с данным действующим веществом, что обуславливает необходимость в методиках определения силденафила в биосубстратах для обеспечения фармакокинетического анализа в рамках исследований биоэквивалентности.

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием изофермента CYP3A4 (основной путь) и изофермента CYP2C9 (минорный путь). Основной циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении фосфодиэстераз (ФДЭ) сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении фосфодиэстеразы 5-го типа ФДЭ-5 *in vitro* составляет около 50% активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляет около 40% от концентрации силденафила¹.

Из-за высокого содержания активного метаболита в плазме крови при проведении исследований биоэквивалентности лекарственных форм силденафила предпочтительно изучать и фармакокинетическое поведение N-десметилсилденафила.

Количественный анализ действующего вещества и (или) его активных метаболитов в биологических образцах добровольцев является важным этапом проведения исследования биоэквивалентности. Для минимизации факторов, влияющих на результат анализа, уменьшения количества ис-

пользуемого образца, ускорения получения результатов определение вещества и его метаболитов желательно выполнять в рамках единой пробоподготовки и одного анализа. С этой целью оптимальным является использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) в связи с его высокой чувствительностью, селективностью и воспроизводимостью.

Метод ВЭЖХ-МС/МС позволяет определять широкий спектр соединений и препаратов, в то время как другие методы, например основанные на взаимодействии определяемого вещества с моноклональными антителами к нему, требуют специальных наборов реагентов, которые позволяют определять лишь конкретные препараты и в основном разработаны для проведения количественного анализа веществ в рамках фармакологического мониторинга.

Реализация ряда существующих методик определения силденафила и его активного метаболита связана с использованием дорогостоящих и труднодоступных изотопно-меченых стандартов [2], времязатратной пробоподготовки — жидкостной-жидкостной экстракции [2–7], использованием дорогостоящей твердофазной экстракции [8], обладает недостаточно низким пределом количественного обнаружения [3] и (или) длительным временем анализа [3, 4, 7, 9, 10]. Кроме того, далеко не во всех методиках предусмотрено определение активного метаболита [3, 7, 8]. Разработка методики, сочетающей простую и надежную пробоподготовку, использование доступных внутренних стандартов, быстроту анализа и высокую чувствительность, а также позволяющей в рамках одного анализа определять силденафил и его активный метаболит, весьма актуальна.

Цель работы — разработка и валидация ВЭЖХ-МС/МС методики количественного определения силденафила и его активного метаболита

¹ Виагра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения (от 23.05.2016). Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации.

CHMP assessment report for Sildenafil TEVA (Procedure No. EMEA/H/C/001073). EMA; 2009.

N-десметилсилденафила в плазме крови человека. Апробация разработанной методики при изучении фармакокинетических профилей силденафила и N-десметилсилденафила у здоровых добровольцев в исследовании биоэквивалентности препарата силденафила в форме спрея.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аналитическое оборудование: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1200 с тройным квадруполом Agilent 6440 ВЭЖХ-МС/МС с системой ионизации «электроспрей» (ESI); хроматографическая колонка Poroshell 120 EC-C18 4,6 м × 150 мм × 2,7 мкм.

Оборудование для пробоподготовки: шкаф лабораторный в комплекте Koettermann 1800×900×2250; холодильник ATLANT; центрифуга Allegra 25R («Бекмен Култер», США); весы Sartorius R 200D (Германия) с измерением массы до 250 г с точностью 0,0001–0,00001 г; вихревая мешалка типа Vortex; автоматические дозаторы фирмы Biohit с дозируемым объемом 0,5–5000 мкл.

Расходные материалы: микропробирки типа «эппендорф»; полипропиленовые флаконы (виалы) для анализируемых и градуировочных растворов вместимостью 250 мкл с защелкивающимися крышками (Agilent).

Реактивы: силденафила цитрат — стандартный образец (99,5%, Hetero Drugs Limited, Индия, серия SC0200316); N-десметилсилденафил — стандартный образец (98,5%, Simson Lifescience Pvt Ltd, Мумбаи, серия SL-PRH-048-044); варденафил гидрохлорид (внутренний стандарт) — референсный стандарт, (90,5%, EDQM, Франция, серия 1.0, годен до N/A). Все стандарты имели сертификаты качества с указанием аттестованного количественного содержания аналита и примесей.

Вода дистиллированная (ГОСТ 6709-72 «Вода дистиллированная. Технические условия»); ацетонитрил (Baker HPLC Analyzed, HPLC Far UV/ Gradient Grade); метанол (Baker HPLC Analyzed, HPLC Gradient Grade); кислота муравьиная (G 2453-85060, Agilent, США).

Исследуемые образцы: образцы плазмы крови для количественного анализа были получены от 44 здоровых добровольцев в возрасте 18–45 лет мужского пола, включенных в исследование биоэквивалентности. Разрешение на проведение клинического исследования № 419 выдано Министерством здравоохранения РФ 1 августа 2017 г. по результатам экспертизы документов. Положительное решение Совета по этике Минздрава России вынесено 14 марта 2017 г. (выписка из протокола № 143), также проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом исследовательского центра (выписка № 4

из протокола заседания № 20 от 24 августа 2017 г. локального этического комитета ООО «Научно-исследовательский центр Эко-Безопасность»).

Исследуемый лекарственный препарат в лекарственной форме «спрей для приема внутрь дозированный» представлял собой спиртово-водный раствор силденафила. Так как различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением в рамках изучения биодоступности признаются одной и той же лекарственной формой², в отношении спрея для приема внутрь дозированного возможно проведение исследования биоэквивалентности по фармакокинетическим конечным точкам в сравнении с лекарственным препаратом, представленном в твердой лекарственной форме для приема внутрь. В связи с вышеизложенным в качестве препарата сравнения использованы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, Виагра®, 50 мг («Фарева Амбуаз», Франция). Поскольку одна доза исследуемого лекарственного препарата содержит 12,5 мг силденафила, то в рамках исследования биоэквивалентности с целью достижения дозы 50 мг (равной дозировке лекарственного препарата сравнения) необходимо было ввести 4 дозы спрея (4 нажатия на дозатор).

Для определения фармакокинетических показателей проводился отбор проб крови в течение 24 ч по следующей схеме: 0 (за 10–15 мин до приема лекарственного препарата), через 0,25; 0,5; 0,67; 0,83; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16 и 24 ч. Промежуток времени между взятием крови и ее обработкой не превышал 20 мин. Плазму крови отделяли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 20 мин и хранили не более трех недель при температуре не выше –20 °C до проведения анализа.

Анализ данных. Первичную обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Mass Hunter версия В 06.00 (Agilent Technologies, США). Фармакокинетические показатели на основании полученных результатов измерения концентраций силденафила и N-десметилсилденафила в плазме крови добровольцев для каждого испытуемого определены и/или вычислены с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.1.

Статистический анализ различий времени достижения максимальных концентраций силденафила и его активного метаболита в плазме крови добровольцев (T_{max}) проводился с помощью непараметрического Т-критерия Уилкоксона для парных выборок. Статистический анализ различий периода полувыведения препарата ($T_{1/2}$) и константы выведения (k_{el}) проводился с помощью параметрического двустороннего t-критерия Стьюдента для парных выборок.

² Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.

Bioanalytical method validation (EMA/CHMP/EWP/192217/2009-Rev1, Corr.2). EMA; 2011.

Дисперсионный анализ (ANOVA) различий по площадям под фармакокинетической кривой

Таблица 1. Хроматографические условия измерения

Table 1. Chromatographic conditions

Параметры Parameters	Спецификация Specifications
Колонка Column	Poroshell 120 EC-C18 4,6 м × 150 мм × 2,7 мкм Poroshell 120 EC-C18 4.6 m × 150 mm × 2.7 μm
Скорость элюирования Flow rate	0,6 мл/мин 0.6 mL/min
Подвижная фаза А Mobile phase A	0,1% водный раствор муравьиной кислоты (70%) 0.1% formic acid water solution (70%)
Подвижная фаза Б Mobile phase B	Ацетонитрил (30%) Acetonitrile (30%)
Режим элюирования Elution mode	Изократический Isocratic
Объем ввода Injection volume	10 мкл 10 μL

Таблица 2. Условия масс-спектрометрического детектирования

Table 2. Mass spectrometric conditions

Параметры Parameters	Спецификация Specifications
Тип ионного источника Type of ion source	Электроспрей, регистрация положительных ионов Electrospray, registration of positive ions
Режим детектирования Detection mode	MRM (мониторинг реакций заданных ионов) MRM (multiple reaction monitoring)
Параметры работы ионного источника: Parameters of the ion source: Температура газа-носителя, °C Gas temperature, °C Скорость газа-носителя, л/мин Gas flow rate, L/min, Давление на распылителе, psi Nebulizer pressure, psi Напряжение на капилляре, В Capillary voltage, V	300 9 20 3000

Таблица 3. Параметры сканирования ионов

Table 3. Ion scanning parameters

Аналит Analyte	Ион-прекурсор Precursor ion	Ион-фрагмент Product ion	Напряжение на фрагменторе, В Fragmentor voltage, V	Энергия соударений, В Collision energy, V
Силденафил Sildenafil	475,2	58,2	220	30
N-десметилсилденафил N-desmethyl sildenafil	461,2	283,2	200	40
Внутренний стандарт Internal standard	489,2	151,1	170	40

(AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$), относительным скоростям всасывания (C_{max}/AUC_{0-1} , $C_{max}/AUC_{0-\infty}$) и максимальным измеренным значениям концентраций силденафила и N-десметилсилденафила в плазме крови добровольцев (C_{max}) проводился по логарифмически преобразованным данным (по натуральному логарифму ln). Отношения логарифмически преобразованных средних значений использовались в качестве точечной оценки исследуемого параметра, а 90% доверительный интервал служил для выводов о биоэквивалентности или неэквивалентности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения фармакокинетического профиля препарата на основе данных научной литературы [2–10] разработана методика количественного определения концентрации силденафила и его активного метаболита N-десметилсилденафила в плазме крови человека методом высокочувствительной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием.

Пробоподготовка была реализована путем осаждения белков. К каждой пробе объемом 200 мкл добавляли 20 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта (варденафил 2 мкг/мл) и 400 мкл 0,1% раствора муравьиной кислоты в метаноле. Содержимое пробирок тщательно перемешивали с помощью перемешивающего устройства типа Vortex в течение 5 мин, после чего центрифугировали 10 мин со скоростью 4000 об/мин. 200 мкл надосадочного слоя переносили в пластиковые вials и анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС путем ввода 10 мкл образца. Данный вариант подготовки проб к анализу оказался значительно быстрее, чем использование жидкостной-жидкостной экстракции, в силу отсутствия необходимости сушить образцы на определенном этапе пробоподготовки, а также не требовал использования твердофазной экстракции, что сделало пробоподготовку экономичнее. При этом для обоих аналитов удалось добиться минимального влияния матричных компонентов и высокой чувствительности методики, экспериментально подобрав оптимальные условия хроматографического разделения, а также параметры масс-спектрометрического

детектирования, обеспечивающие максимальную интенсивность сигнала (табл. 1–3). Время удерживания аналитов составило 2,56 и 2,48 мин, а общее время анализа — 3,2 мин.

Валидация методики. Валидация проведена в соответствии с требованиями руководства по экспертизе лекарственных средств³. Она включала определение следующих параметров: линейность метода, пределы количественного определения, селективность, степень извлечения аналитов и внутреннего стандарта, эффект памяти, матричный эффект, влияния разбавления, точность и прецизионность результатов внутри одной серии и между сериями, а также стабильность аналитов в растворах и плазме при различных условиях хранения.

Линейность. Диапазон определяемых концентраций данной методики составил 1,8–1424 нг/мл для силденафила и 2,5–1000 нг/мл для N-десметилсилденафила, коэффициент корреляции калибровочной кривой (r^2) >0,99. Проанализированы стандартные образцы в 10 концентрациях и 3 повторениях. Тип калибровочной зависимости и весовой коэффициент определялись наименьшим значением стандартного отклонения и наименьшим количеством отброшенных точек с наибольшим коэффициентом корреляции. При этом обратный пересчет концентрации калибровочных стандартов и образцов контроля качества был в пределах $\pm 15\%$ от номинального значения. Таким образом, тип калибровочной зависимости — линейный, пересечение с началом координат — игнорируется, весовой коэффициент — $1/x$.

Нижний предел количественного определения данной методики — 1,8 нг/мл для силденафила и 2,5 нг/мл для N-десметилсилденафила. Аналиты в данной концентрации определяются в виде узкого симметричного пика с соотношением сигнал:шум не менее 10:1.

Контроль селективности методики. Для оценки селективности методики проанализированы пробы интактной плазмы крови, не содержащей аналиты, из 20 различных источников. Результаты контроля признаны удовлетворительными, так как на масс-хроматограммах отсутствовали пики при заданных переходах масс.

Оценка эффекта памяти системы. Для оценки эффекта памяти системы вводили пробы образцов интактной плазмы сразу после калибровочных образцов на верхнем уровне концентраций калибровочной кривой. Эффект памяти составил 0%.

Оценка матричного эффекта. Матричный эффект (MF) оценивался по формуле (1) как отношение аналитического сигнала определяемого соединения в образце экстракта биологической матрицы к отклику аналита в чистом растворителе:

$$MF = S_1/S_2, \quad (1)$$

где S_1 — площадь пика для пробы с добавкой аналита в матрицу после ее пробоподготовки; S_2 — площадь пика для стандартного раствора.

При анализе 6 образцов с концентрациями, соответствующими образцам контроля качества QCA (образцы контроля качества с концентрациями 5,34 и 7,5 нг/мл силденафила и N-десметилсилденафила соответственно) и QCC (образцы контроля качества с концентрациями 1068 и 750 нг/мл силденафила и N-десметилсилденафила соответственно) для обоих аналитов не было выявлено значимых влияний матричных компонентов — коэффициент вариации для нормализованного матричного фактора не превышал 3,1%, а подавление ионизации не превышало 7,1%. Точность определения силденафила — 100,0–101,0% с прецизионностью 2,3–3,7%, а его активного метаболита — 92,9–98,0% с прецизионностью 3,1–3,8%.

Разбавление образцов. При разбавлении в два раза интактной плазмой крови образцов с номинальной концентрацией силденафила и N-десметилсилденафила 3216 и 1500 нг/мл, точность составила 97,8 и 98,5% с прецизионностью 0,4 и 2,2% соответственно.

Степень извлечения аналита из матрицы пробы. Степень извлечения (Recovery) силденафила, N-десметилсилденафила из матрицы пробы оценивалась на трех уровнях концентраций (5,34, 712, 1068 нг/мл для силденафила и 7,5, 500, 750 нг/мл для N-десметилсилденафила) по формуле (2):

$$\text{Recovery} = S_x/S_0, \quad (2)$$

где S_x — площадь пика аналита при добавлении в пробу до пробоподготовки; S_0 — площадь пика аналита при добавлении в пробу после пробоподготовки.

Степень извлечения силденафила варьировалась от 89,7 до 95,0% с прецизионностью 1,2–3,5%, степень извлечения N-десметилсилденафила — от 96,6 до 99,6% с прецизионностью 1,5–2,9%.

Прецизионность и точность методики. Прецизионность и достоверность определения оценивали внутри одной аналитической серии ($n = 5$) и между сериями в 3 разных дня ($n = 15$). Точность и прецизионность растворов контроля качества силденафила и N-десметилсилденафила были определены по калибровочным кривым (табл. 4).

Контроль стабильности аналитов. Проведена оценка стабильности образцов силденафила и N-десметилсилденафила на двух уровнях концентраций — соответствующих QCA (5,34 нг/мл силденафила и 7,5 нг/мл N-десметилсилденафила) и QCC (1068 нг/мл силденафила и 750 нг/мл N-десметилсилденафила) при краткосрочном

³ Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Таблица 4. Прецизионность и достоверность метода в рамках одной аналитической серии и между сериями
Table 4. The intra-run and inter-run precision and accuracy of the method

Параметр Parameter	Добавленная концентрация силденафила, нг/мл Sildenafil, nominal concentration, ng/mL					
	внутри серии, n = 5 intra-run, n = 5			между сериями, n = 15 inter-run, n = 15		
	QCA	QCB	QCC	QCA	QCB	QCC
	5,34	712	1068	5,34	712	1068
Расчет, среднее, нг/мл Calculation, mean, ng/mL	5,45	713	1064	5,32	708	1066
Прецизионность, % Precision, %	4,1	4,3	3,0	6,3	4,5	5,0
Точность, % Accuracy, %	102,0	100,1	99,7	99,7	99,5	99,8
Параметр Parameter	N-десметилсилденафил, добавленная концентрация, нг/мл N-desmethyl sildenafil, nominal concentration, ng/mL					
	внутри серии, n = 5 intra-run, n = 5			между сериями, n = 15 inter-run, n = 15		
	QCA	QCB	QCC	QCA	QCB	QCC
	7,50	500	750	7,50	500	750
Расчет, среднее, нг/мл Calculation, mean, ng/mL	7,51	494	729	7,52	501	734
Прецизионность, % Precision, %	3,8	3,0	2,6	3,7	3,4	3,1
Точность, % Accuracy, %	100,1	98,8	97,2	100,3	100,1	97,8

Примечание. QCA — образец контроля качества с низкой концентрацией; QCB — образец контроля качества со средней концентрацией; QCC — образец контроля качества с высокой концентрацией.
Note. QCA—quality control sample with low concentration; QCB—quality control sample with average concentration; QCC—sample quality control with high concentration.

Таблица 5. Фармакокинетические параметры силденафила и N-десметилсилденафила
Table 5. Pharmacokinetic parameters of sildenafil and N-desmethyl sildenafil

Параметр Parameter	Силденафил Sildenafil		N-десметилсилденафил N-desmethyl sildenafil	
	исследуемый препарат test drug	препарат сравнения reference drug	исследуемый препарат test drug	препарат сравнения reference drug
C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/mL	399 ± 236	434 ± 234	123,0 ± 64,8	125,3 ± 62,8
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл $AUC_{0-\infty}$, ng×h/mL	1161 ± 612	1367 ± 982	384,4 ± 93,4	424,5 ± 239,5
AUC_{0-t} , нг×ч/мл AUC_{0-t} , ng×h/mL	1147 ± 611	1361 ± 976	365,7 ± 194,6	403,6 ± 238,9
T_{max} , ч T_{max} , h	0,85 ± 0,52	1,04 ± 0,51	0,82 ± 0,47	1,01 ± 0,54
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	2,44 ± 0,32	2,57 ± 0,37	3,58 ± 0,67	3,81 ± 1,04

(8-часовом) и долгосрочном хранении (3 недели), после 3 циклов заморозки-разморозки, а также стабильность образцов, прошедших пробоподготовку, в автосамплере при комнатной температуре в течение 24 ч. Потери при хранении образцов в течение 8 ч при комнатной температуре не превышали 0,9% для обоих анализов. При долгосрочном

хранении в течение трех недель при температуре –18 °С максимальные потери для силденафила составили 1,6%, а для N-десметилсилденафила — 3,9%. После прохождения трех циклов заморозки-разморозки потери аналита не превышали 4,0% для силденафила и 1,9% для его активного метаболита.

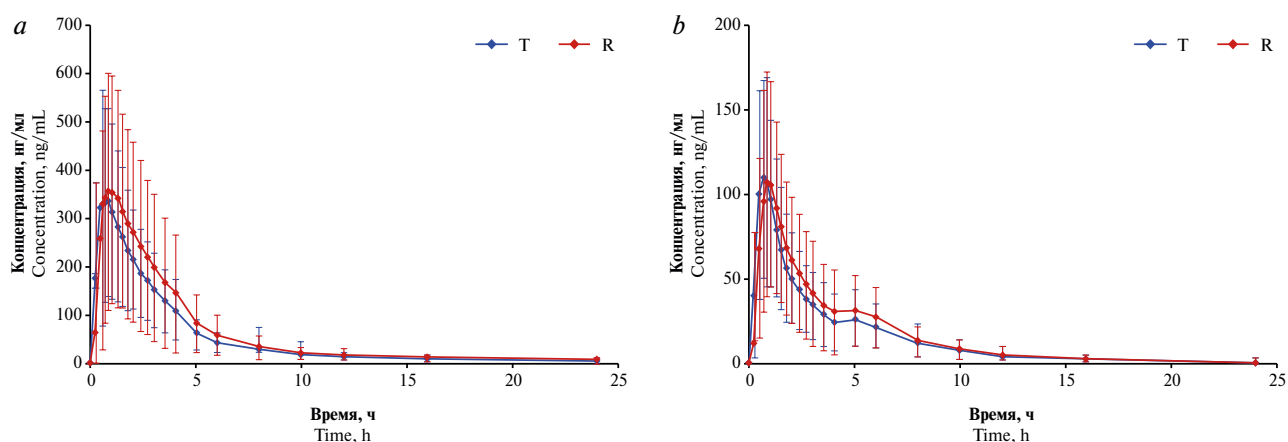


Рис. 1. Динамика изменений концентраций силденафила (а) и N-десметилсилденафила (б) в крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата (Т) и препарата сравнения (R) (на графиках приведены средние значения концентраций (точки) и стандартные отклонения (штрихи))

Fig. 1. Changes in the concentrations of sildenafil (a) and N-desmethyl sildenafil (b) in the blood of volunteers following a single dose of the test drug (T) and reference drug (R) (the graphs show mean concentration values (dots) and standard deviations (stripes))

Таблица 6. 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} силденафила и его активного метаболита N-десметилсилденафила

Table 6. 90% confidence intervals for the ratios of geometric means of AUC_{0-t} , C_{max} , and C_{max}/AUC_{0-t} of sildenafil and its active metabolite N-desmethyl sildenafil

Параметр Parameter	Отношение средних значений, % Ratio of the means, %	90% доверительные интервалы 90% confidence intervals
Силденафил Sildenafil		
AUC_{0-t}	90,95	81,90–101,01
C_{max}	93,13	82,41–105,26
C_{max}/AUC_{0-t}	102,40	94,65–110,77
N-десметилсилденафил N-desmethyl sildenafil		
AUC_{0-t}	95,69	86,09–106,35
C_{max}	102,07	88,62–117,56
C_{max}/AUC_{0-t}	106,67	97,73–116,43

Рабочие растворы оставались стабильны в течение 24 ч при хранении при температуре $6 \pm 2^\circ\text{C}$.

Разработанная методика соответствует всем требованиям, предъявляемым к биоаналитическим методикам, используемым в исследованиях биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Сочетание быстрой и простой пробоподготовки с высокой чувствительностью и специфичностью методики, а также быстрый анализ образцов с одновременным определением обоих аналитов обуславливает научную новизну методики.

Фармакокинетика. Фармакокинетические параметры рассчитывались внемоделными методами с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.1. Результаты расчетов фармакокинетических параметров силденафила и N-десметилсилденафила после приема

исследуемого препарата и препарата сравнения представлены в таблице 5. Следует отметить, что характер зависимости «концентрация — время» силденафила и N-десметилсилденафила для сравниваемых препаратов практически не отличается (рис. 1).

Полученные 90% доверительные интервалы фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , C_{max} , C_{max}/AUC_{0-t} силденафила и его активного метаболита N-десметилсилденафила (табл. 6) лежат в пределах, установленных методическими указаниями Министрства здравоохранения Российской Федерации⁴ (80–125%), что свидетельствует о биоэквивалентности исследуемых препаратов. По результатам данного исследования в России впервые зарегистрирован препарат силденафила в лекарственной форме «спрей».

⁴ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.

ВЫВОДЫ

Разработана надежная, воспроизводимая, быстрая и простая методика определения силденафила и его активного метаболита N-десметилсилденафила в плазме крови человека, реализуемая с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС. Методика валидирована в соответствии с требованиями Евразийского экономического союза и Европейского агентства по лекарственным средствам и соответствует всем требованиям, предъявляемым к биоаналитическим методикам, используемым в исследованиях биоэквивалентности лекарственных препаратов. Используемый способ осаждения белков при пробоподготовке и быстрое хроматографическое разделение аналитов и эндогенных компонентов плазмы крови позволяют получить приемлемый результат без каких-либо значимых эффектов наложения.

Разработанная методика успешно применена при проведении исследования биоэквивалентности двух лекарственных форм силденафила. На основании полученных данных, учитывая, что 90% доверительный интервал для отношения средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} силденафила и его активного метаболита N-десметилсилденафила не выходит за пределы 80–125%, испытуемый препарат (спрей для приема внутрь дозированный, 12,5 мг/доза) и препарат сравнения (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг) являются биоэквивалентными.

По результатам данного исследования препарат силденафила в лекарственной форме «спрей» был впервые зарегистрирован в России.

Вклад авторов. *Г. Г. Родионов* — внес значительный вклад в планирование исследования, интерпретацию полученных данных, написание и доработку рукописи; *И. И. Шантырь* — внес существенный вклад в разработку дизайна и организацию исследования, интерпретацию полученных данных; *И. Э. Ушал* — внесла вклад в разработку методики, а также в получение экспериментальных данных, их статистический анализ и интерпретацию, подготовила первичный вариант рукописи; *Е. В. Светкина* — внесла вклад в получение лабораторных данных, выполняла градуировку оборудования, подготовку проб к анализу, принимала участие в работе с рукописью; *Е. А. Колобова* — внесла вклад в разработку методики, получение лабораторных данных, контролировала показатели приемлемости аналитических серий,

выполняла статистический анализ полученных данных; *К. А. Захаров* — являлся главным клиническим исследователем, непосредственно участвовал в организации клинической части исследования, работе с добровольцами, принимавшими участие в исследовании биоэквивалентности, внес вклад в анализ и интерпретацию результатов исследования, работу с рукописью.

Authors' contributions. *Gennady G. Rodionov*—played a major role in planning of the study, interpretation of the obtained data, writing and editing of the paper; *Igor I. Shantyr*—made a significant contribution to elaboration of the study design, organising the study, interpretation of the obtained data; *Inna E. Ushal*—contributed to the development of the methodology, obtaining of experimental data, statistical analysis and interpretation of experimental data, prepared the first version of the paper; *Ekaterina V. Svetkina*—took part in obtaining of laboratory data, performed calibration of equipment, prepared samples for analysis, took part in writing of the paper; *Ekaterina A. Kolobova*—contributed to the development of the methodology, obtaining of laboratory data, controlled the acceptance criteria of the analytical batches, performed statistical analysis of the obtained data; *Konstantin A. Zakharov*—the main clinical researcher, was directly involved in organising the clinical part of the study, worked with volunteers who took part in the bioequivalence study, made a significant contribution to the analysis and interpretation of the study results, writing of the paper.

Благодарности. Исследование биоэквивалентности лекарственных форм силденафила проведено по Протоколу № ПТ-КИ-005-001-01 Версия 1.0 от 27.01.2017 г. «Открытое рандомизированное сбалансированное перекрестное исследование биоэквивалентности в двух периодах, двух последовательностях с однократным приемом внутрь 50 мг лекарственного препарата Джент, спрей для приема внутрь дозированный, 12,5 мг/доза, ООО НПО «ФармВИЛАР», Россия, и 50 мг лекарственного препарата Виагра®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, Фарева Амбуаз, Франция (держатель РУ — Пфайзер Инк, США) у взрослых здоровых добровольцев натошак». Спонсор исследования ООО «Фармамед», Россия.

Acknowledgments. The bioequivalence study of sildenafil dosage forms was performed according to Protocol No. PT-KI-005-001-01 Version 1.0 of January 27, 2017. "An open-label, randomised, balanced, cross-over, single-dose, two-period, two-sequence bioequivalence study of 50 mg of Gent, metered-dose oral spray, 12.5 mg/dose, produced by ООО NPO FarmVILAR, Russia, and 50 mg of Viagra®, film-coated tablets, 50 mg, produced by Fareva Amboise, France (marketing authorisation holder—Pfizer Inc., USA) in adult healthy volunteers under fasting". The study was sponsored by Farmamed LLC, Russia.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ахведиани НД, Матюхов ИП. Современное место силденафила в лечении эректильной дисфункции. *Урология*. 2018;(2):142–6. [Akhvlediani ND, Matyukhov IP. Current role of sildenafil in the management of erectile dysfunction. *Urologiya = Urology*. 2018;(2):142–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18565/urology.2018.2.142-146>
2. Кузнецов ИЗ, Науменко ЕА, Резниченко НК, Костюк АЮ, Савяк РП, Олейников ДС. Разработка и валидация методики количественного определения силденафила и N-десметилсилденафила с помощью ВЭЖХ-МС/МС в плазме крови человека. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017;1(5):22–32. [Kuznetsov IE, Naumenko EA, Reznichenko NK, Kostyuk AY, Savyak RP, Oleynikov DS. Development and validation of method for quantitative determination of sildenafil and N-desmethyl sildenafil by HPLC-MS/MS in human blood plasma. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017;1(5):22–32 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2017.92823>
3. Tripathi AS, Sheikh I, Dewani AP, Shelke PG, Bakal RL, Chandewar AV, et al. Development and validation of RP-HPLC method for sildenafil citrate in rat plasma-application to pharmacokinetic studies. *Saudi Pharm J*. 2013;21(3):317–21. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.09.003>
4. Reddy BPK, Reddy YR. Validation and stability indicating RP-HPLC method for the determination of sildenafil citrate in pharmaceutical formulations and human plasma. *J Chem*. 2008;5(S2):1117–22. <https://doi.org/10.1155/2008/682924>

5. Al-Ghazawi M, Tutunji M, AbuRuza S. Simultaneous determination of sildenafil and N-desmethyl sildenafil in human plasma by high-performance liquid chromatography method using electrochemical detection with application to a pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;43(2):613–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.07.028>
6. Haque A, Kumar N. Pharmacokinetics studies of sildenafil and its metabolite piperazine N-desmethyl sildenafil by using LC-MS/MS in human plasma. *Int J Drug Dev Res.* 2014;6(2):130–5.
7. Samah SA, Bendas ER, Abdel-Fattah AA, Hegazy MA. Reversed phase high performance liquid chromatographic method for determination of sildenafil in human plasma and its application to a bioequivalence study. *Bioeq Bioav Int J.* 2017;1(3):1–7. <https://doi.org/10.23880/BEBA-16000113>
8. Ярошенко ДВ, Григорьев АВ, Сидорова АА, Карцова ЛА. Хроматографическое определение силденафила в плазме крови с использованием спектрофотометрического и масс-спектрометрического детектирования. *Журнал аналитической химии.* 2013;68(9):886–94. [Yaroshenko DV, Grigoriev AV, Sidorova AA, Kartsova LA. Chromatographic determination of sildenafil in blood plasma using spectrophotometric and mass-spectrometric detection. *J Anal Chem.* 2013;68(9):801–8. <https://doi.org/10.1134/S1061934813090128>]
9. Simiele M, Pensi D, Pasero D, Ivaldi F, Rinaldi M, Di Perri G, et al. Development and validation of an ultra performance liquid chromatography tandem mass method for sildenafil and N-desmethyl sildenafil plasma determination and quantification. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2015;1001:35–40. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.07.023>
10. El-Bagary R, Azzazy HME, ElKady EF, Farouk F. Simultaneous determination of sildenafil citrate and some nitric oxide releasing drugs in human plasma using UPLC MS/MS. *Clin Biochem.* 2014;47(7–8):654–6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.03.009>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Родионов Геннадий Георгиевич, д-р мед. наук, доцент. *Gennady G. Rodionov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **SPIN-код РИНЦ:** 6471-3933
Шантырь Игорь Игнатьевич, д-р мед. наук, профессор. *Igor I. Shantyr*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1840-5770>
Ушал Инна Эдвардовна, канд. биол. наук. *Inna E. Ushal*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5857-3627>
Светкина Екатерина Владимировна. *Ekaterina V. Svetkina*. **SPIN-код РИНЦ:** 4224-5518
Колобова Екатерина Алексеевна, канд. хим. наук. *Ekaterina A. Kolobova*, Cand. Sci. (Chem.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6369-4511>
Захаров Константин Анатольевич, канд. мед. наук. *Konstantin A. Zakharov*, Cand. Sci. (Med.). **SPIN-код РИНЦ:** 2537-4635

Статья поступила 19.02.2020
После доработки 01.06.2020
Принята к печати 28.05.2020

Article was received 19 February 2020
Revised 1 June 2020
Accepted for publication 28 May 2020

Актуальные вопросы планирования исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном

Д. П. Ромодановский

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

Резюме. Регистрация воспроизведенных лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном требует проведения исследований биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности. В большинстве случаев для данной категории препаратов возможно провести сравнительные фармакокинетические исследования и оценить биоэквивалентность в сравнении с соответствующими референтными препаратами. Однако в настоящее время в России нет четкого нормативного определения, какие лекарственные препараты следует отнести к препаратам с узким терапевтическим диапазоном. Оценка биоэквивалентности таких препаратов должна проводиться с учетом сужения границ доверительных интервалов, что вызывает определенные трудности при планировании исследований биоэквивалентности. Актуальным является поиск решения указанных проблем. **Цель работы:** разработка подходов к планированию исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном. **Материалы и методы:** в качестве материалов исследования использованы результаты 33 исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном, для которых проводился расчет параметров $C_{\max}$, AUC_{0-t} и $t_{\max}$. Оценены значения внутрииндивидуальной вариабельности и взвешенной средней внутрииндивидуальной вариабельности параметров $C_{\max}$, AUC_{0-t} . Статистическую обработку проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 25.0 и Microsoft Office Excel 2016. **Результаты:** описаны критерии отнесения препаратов к лекарствам с узким терапевтическим диапазоном и общие требования к оценке их биоэквивалентности. Проведен ретроспективный анализ исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина, которые соответствуют критериям отнесения к препаратам с узким терапевтическим диапазоном. Ретроспективно рассчитаны данные по их фармакокинетике и внутрииндивидуальной вариабельности. Приведены требования к изучению биоэквивалентности лекарственных средств с учетом их принадлежности к препаратам с узким терапевтическим диапазоном. Даны «препарат-специфичные» рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности. **Выводы:** разработаны подходы к планированию исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с узким терапевтическим диапазоном на примере препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина. **Ключевые слова:** биоэквивалентность; узкий терапевтический диапазон; вальпроевая кислота; карбамазепин; левотироксин; такролимус; циклоспорин

Для цитирования: Ромодановский ДП. Актуальные вопросы планирования исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):201–210. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-201-210>
Контактное лицо: Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Relevant Issues of Planning Bioequivalence Studies of Drugs with a Narrow Therapeutic Range

D. P. Romodanovsky

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. In order to be registered, generic drugs with a narrow therapeutic range have to undergo bioequivalence or therapeutic equivalence studies. In most cases, comparative pharmacokinetic studies and demonstration of bioequivalence between the test and the reference products are sufficient for this group of drugs. However, there is no established official definition in Russia for the group of drugs that are regarded as having a narrow therapeutic range. Evaluation of bioequivalence of such drugs has to be performed providing for narrower confidence intervals, which entails certain problems at the stage of bioequivalence study planning. Finding solutions to the problems stated above is of great importance. **The aim of the study** was to develop approaches to planning bioequivalence studies of drugs with a narrow therapeutic range. **Materials and methods:** the paper analyses the results of 33 bioequivalence studies of drugs with a narrow therapeutic range, in which $C_{\max}$, AUC_{0-t} , and $t_{\max}$ were calculated. Intra-individual variation and weighted mean intra-individual variation of $C_{\max}$ and AUC_{0-t} were estimated in the study. Statistical processing was performed using IBM SPSS Statistics 25.0 and Microsoft Office Excel 2016. **Results:** the paper summarises criteria for categorising drugs as having a narrow therapeutic range and describes general requirements for assessing their bioequivalence. A number of bioequivalence studies of generic valproic acid, carbamazepine, levothyroxine, tacrolimus, and cyclosporine products which meet the criteria for drugs with a narrow therapeutic range, were analysed retrospectively. The data on their pharmacokinetics and intra-individual variation were calculated. It also summarises requirements for bioequivalence evaluation of drugs with a narrow therapeutic range. The paper gives product-specific recommendations for performing bioequivalence studies. **Conclusion:** the study

helped to formulate approaches to the planning of bioequivalence studies of generic drugs with a narrow therapeutic range using the examples of valproic acid, carbamazepine, levothyroxine, tacrolimus, and cyclosporine.

Key words: bioequivalence; narrow therapeutic range; valproic acid; carbamazepine; levothyroxine; tacrolimus; cyclosporine

For citation: Romodanovsky DP. Relevant issues of planning bioequivalence studies of drugs with a narrow therapeutic range. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):201–210. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-201-210>

Corresponding author: Dmitry P. Romodanovsky; Romodanovsky@expmed.ru

В настоящее время российское законодательство в сфере обращения лекарственных средств не дает определения, какие лекарственные препараты (ЛП) следует относить к препаратам с узким терапевтическим диапазоном [1].

Терапевтический диапазон представляет собой отношение минимальной терапевтической и минимальной токсической концентраций лекарственного средства и является показателем широты его безопасного действия [2].

В США законодательно определены критерии для выявления лекарств с узким терапевтическим диапазоном:

- имеется менее чем двукратное различие в медианной летальной дозе (LD_{50}) и медианной эффективной дозе (ED_{50});
- имеется менее чем двукратное различие между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови;
- безопасное и эффективное применение лекарственного средства требует титрования дозы и проведения лекарственного мониторинга [3].

Оценка биоэквивалентности таких препаратов должна проводиться с учетом сужения границ 90% доверительных интервалов до 90,00–111,11%¹. При этом имеются зарубежные «препарат-специфичные» руководства по оценке биоэквивалентности, которые уточняют, для каких параметров (максимальная концентрация (C_{max}) или площадь под кривой «концентрация–время» (AUC_{0-t}) в интервале времени от 0 (время до приема первой дозы препарата) до времени забора последнего образца крови с минимальной определяемой концентрацией вещества) следует сузить границы 90% доверительного интервала, а для каких — нет. Например, для препаратов такролимуса рекомендуется сужать границу для параметра AUC_{0-t} ².

Это вызывает определенные трудности при выборе дизайна исследования и расчете размера выборки, так как сужение границ признания биоэквивалентности требует значительного увеличения размера выборки в сравнении с исследованиями

в стандартных границах 80,00–125,00% и простым перекрестным дизайном с двумя периодами. Решением данной проблемы может быть использование полного повторного дизайна с четырьмя периодами [4].

Таким образом, решение вопросов планирования и проведения исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном является актуальным.

Цель работы — разработка подходов к планированию исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Для достижения поставленной цели необходимо было оценить принадлежность выбранных ЛП к препаратам с узким терапевтическим диапазоном; выполнить ретроспективный расчет основных фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-t} и времени достижения максимальной концентрации (t_{max}); оценить значения внутрииндивидуальной вариабельности и взвешенной средней внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} , AUC_{0-t} ; проанализировать полученные данные о фармакокинетике и рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности для подготовки унифицированных подходов к проведению исследований препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 33 исследований биоэквивалентности препаратов, которые соответствуют вышеприведенным критериям: вальпроевой кислоты ($n = 9$), карбамазепина ($n = 2$), левотироксина ($n = 2$), такролимуса ($n = 17$), циклоспорина ($n = 3$). Все исследования были с простым перекрестным дизайном в двух периодах, двух последовательностях, при однократном приеме исследуемых препаратов натощак. Проанализированы данные 941 субъектов исследований, т.е. в анализ вошли 3746 наборов данных параметра C_{max} и параметра AUC_{0-t} . Выполнен ретроспективный анализ фармакокинетики (рассчитаны параметры: C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max}). AUC_{0-t} рассчитывали методом трапеций.

¹ Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026107>

ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. М.: Стандартинформ; 2017.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.

² Tacrolimus product-specific bioequivalence guidance. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/tacrolimus-granules-oral-suspension-02-1-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf

Значения $C_{\max}$ и AUC_{0-t} были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (analysis of variance, ANOVA) с целью оценки значений внутрииндивидуальной вариабельности для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} . В дисперсионный анализ были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: «последовательность», «субъекты», «период», «препарат».

Расчеты фармакокинетических параметров, значений внутрииндивидуальной вариабельности и половых различий были проведены с использованием программ IBM SPSS Statistics 25.0 и Microsoft Office Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина. Указанные препараты могут быть отнесены к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, так как их применение в низких дозах связано с развитием серьезных нежелательных реакций; неоптимальные дозы или концентрации препаратов могут привести к недостаточной эффективности; большинство из этих препаратов подлежат терапевтическому лекарственному мониторингу на ос-

нове анализа концентраций действующего вещества и требуют титрации дозы. Это подтверждается данными литературы [5, 6] и рекомендациями зарубежных регуляторных органов³.

Краткое описание проанализированных исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном приведено в таблице 1.

Результаты ретроспективного анализа фармакокинетики и значений внутрииндивидуальной вариабельности препаратов с узким терапевтическим диапазоном представлены в таблице 2.

Анализ представленных данных показал, что препараты вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина не обладают высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, за исключением единичных значений, превышающих 30%, что согласуется с данными литературы о невысокой вариабельности препаратов с узким терапевтическим диапазоном [1, 4].

Для препаратов вальпроевой кислоты и такролимуса количество наблюдений позволило рассчитать взвешенные средние внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{pooled}) параметров $C_{\max}$, AUC_{0-t} . Значения CV_{pooled} $C_{\max}$ и AUC_{0-t} такролимуса составили 25,03% (верхняя граница 80% доверительного интервала 25,58%) и 23,52% (верхняя граница 80% доверительного интервала 24,04%) соответственно.

³ Guidance on Valproic acid. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Valproic%20acid_oral%20capsule_RLD%20018081_Final%2008-17.pdf
Draft Guidance on Carbamazepine. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Carbamazepine_oral%20tablet_016608_RV09-15.pdf
Draft Guidance on Levothyroxine Sodium. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Levothyroxine_Sodium%20capsules_NDA%20021924_RC%20Oct%202018.pdf
Draft Guidance on Cyclosporine. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Cyclosporine_Oral%20capsule_RLD%20050715_RV04-16.pdf

Таблица 1. Краткая характеристика проанализированных исследований биоэквивалентности

Table 1. Brief overview of the analysed bioequivalence studies

Наименование препарата Product	№ исследования Study	Доза, мг Dosage, mg	График отбора проб, ч Sampling schedule, h	Период отмывки, сут Wash-out period, days	Количество субъектов Number of subjects
Вальпроевая кислота Valproic acid	1	500	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 30; 36; 48; 60	14	15
	2	500	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 24; 30; 36; 48; 60	14	24
	3	600	0; 1; 1,5; 2; 3; 6; 9; 24; 48; 58	7	24
	4	300	0; 1; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9; 10; 12; 14; 16; 18; 21; 24; 36; 48; 72; 84	16	16
	5	500	0; 1; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9; 10; 12; 15; 24; 36; 48; 72; 84	7	18
	6	500	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 24; 36; 48; 72	7	24
	7	500	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 24; 36; 48; 72	7	24
	8	500	0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 12; 24; 48; 72	7	20
	9	500	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 16; 18; 20; 24; 48; 72	7	24

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Наименование препарата Product	№ исследования Study	Доза, мг Dosage, mg	График отбора проб, ч Sampling schedule, h	Период отмывки, сут Wash-out period, days	Количество субъектов Number of subjects
Карбамазепин Carbamazepine	1	200	0; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120	10	12
	2	400	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 15; 18; 24; 32; 48; 72; 96; 120; 144	14	18
Левотироксин Levothyroxine	1	100	0; 1; 2; 4; 6; 10; 16; 24; 48; 72; 96; 120; 144	35	24
	2	300	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48	35	18
Такролимус Tacrolimus	1	5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48; 72	14	33
	2	0,5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	26	43
	3	5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	27	42
	4	0,5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 2,75; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 12; 16; 24; 30; 36; 48; 72	20	36
	5	5	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48; 72; 96; 120	14	24
	6	5	0; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 192	21	59
	7	5	0; 0,5; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 2,75; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 12; 16; 24; 30; 36; 48; 72	20	36
	8	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	14	24
	9	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96	14	24
	10	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 168; 192	20	38
	11	5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 6; 9; 12; 24; 48; 72; 120; 168	21	38
	12	5	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	22	24
	13	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 10; 12; 16; 24; 36; 48; 72	17	31
	14	1	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 144; 192	21	32
	15	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 168	14	38
	16	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 144; 192	21	32
	17	1	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 168; 192	20	48
Циклоспорин Cyclosporine	1	200	0; 0,333; 0,667; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36	14	32
	2	200	0; 0,333; 0,667; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48	14	34
	3	200	0; 0,15; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 20; 24; 28; 32; 36; 48	7	12

Таблица 2. Средние значения фармакокинетических параметров и значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности
Table 2. Mean pharmacokinetic parameters and intra-individual coefficient of variation values

Наименование препарата Product	№ исследо- вания Study	C_{max} , Т, нг/мл ng/mL	C_{max} , R, нг/мл ng/mL	AUC_{0-4} , Т, нг×ч/мл ng×h/mL	AUC_{0-4} , R, нг×ч/мл ng×h/mL	t_{max} , Т, ч h	t_{max} , R, ч h	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-4}$, %
Вальпроевая кислота Valproic acid	1	66,81*	66,48*	1137,56*	1177,36*	3,10*	3,67*	4,37	9,44
	2	51,38	51,58	1006,76	991,36	5,69	7,27	4,83	9,19
	3	66,10**	67,89**	1025,56**	1022,17**	1,92**	1,75**	22,91	12,76
	4	11,6	12,85	356,69	283,19	8,75	6,94	5,27	10,23
	5	17,85	19,13	550,72	603,18	12	8,97	15,61	9,99
	6	24,65	25,29	751,45	732,11	9	7,79	12,47	6,93
	7	38,12	34,65	1147,3	1047,75	10,46	8,42	9,44	8,93
	8	42,13	38,63	1110,79	1135,98	7,25	6,75	10,27	19,09
	9	19,59	18,77	508,6	471,81	9,29	7,88	16,79	8,81
Карbamазепин Carbamazepine	1	4510	4080	239,95	224,24	6	9,08	10,67	16,88
	2	2480	2560	181,53	181,32	31,11	29	6,61	7,49
Карbamазепин-10,11- эпоксид Carbamazepine-10,11- epoxide	1	120	130	8,35	8,57	25,33	19,67	26,79	27,02
	2	160	160	10,28	9,72	39,11	37,78	5,52	12,48
Метаболит левотироксина (трийодтиронин) Т3 Levothyroxine metabolite (trifiodthyronine) T3	1	8,39	8,43	89,92	87,97	3,67	3,71	35,94	41,19
	2	2,24***	2,47***	69,89***	78,11****	2,42	2,28	16,95	17,47
Левотироксин, Т4 Levothyroxine T4	1	10,08	10,33	626,14	620,54	3,75	4,42	23,67	36,86
	2	146,41***	153,41***	—	4938,34***	2,31	2,06	13,85	—
Такролимус Tacrolimus	1	35,99	38,53	306,08	340,72	1,75	2	21,44	20,01
	2	3,25*****	3,21*****	34,27*****	32,23*****	1,25	1,5	23,34	22,72
	3	39,21	39,25	402,12	388,42	1,5	1,75	27,04	15,19
	4	4,64*****	4,32*****	33,10*****	32,28*****	1,25	1,5	33,3	45,39
	5	25,69	22,15	397,19	398,88	2,23	2,13	16,85	5,48
	6	33,74	31,2	337,29	319,28	1,58	1,68	25,72	20,82
	7	47,1	42,59	338,06	328,16	1,49	1,63	15,95	17,7

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Наименование препарата Product	№ исследо- вания Study	$C_{\max}$, Т, нг/мл ng/mL	$C_{\max}$, R, нг/мл ng/mL	AUC_{0-4} , Т, нг×ч/мл ng×h/mL	AUC_{0-4} , R, нг×ч/мл ng×h/mL	$t_{\max}$, Т, ч h	$t_{\max}$, R, ч h	CV_{intra} , $C_{\max}$, %	CV_{intra} , AUC_{0-4} , %
Такролимус Tacrolimus	8	26,54	26,7	240,22	190,47	1,65	1,54	55,41	70,63
	9	47,29	39,33	858,78	735,11	2,56	2,65	35,42	36,51
	10	37,97	30,24	276,63	218,08	1,36	1,34	23,19	31,7
	11	43,63	42,48	558,76	536,35	1,41	1,4	25,8	25,13
	12	31,1	33,51	289,34	306,94	1,42	1,67	48,05	33,71
	13	7,48	6,97	107,81	119,61	4,08	5,61	18,38	19,92
	14	1,41****	1,27*****	22,06*****	21,03*****	2,22	2,72	16,49	14,94
	15	26,35	26,93	309,48	301,56	1,88	1,55	24,65	28,03
Циклоспорин Cyclosporine	16	35,56	31,67	538,94	531,42	1,91	2,02	25,07	26,4
	17	5,37*****	5,06*****	43,31*****	44,51*****	1,26	1,55	26,74	25,9
	1	1053,5	1075,79	4274,71	4284,11	1,24	1,29	9,72	9,97
	2	1050,17	1079,25	4084,03	4210,15	1,43	1,45	12,69	8,44
	3	1103,83	1301,5	4437,68	4984,14	1,58	1,5	10,2	8,92

Примечание. $C_{\max}$ — максимальная концентрация препарата в крови; AUC_{0-4} — площадь под кривой «концентрация—время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; $t_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации препарата в крови; Т — исследуемый препарат; R — референтный препарат; T3 — триидотиронин; T4 — левотироксин; «—» — отсутствие данных.

* Значения получены для лекарственной формы с отсроченным высвобождением.

** Значения получены для лекарственной формы немедленного высвобождения.

*** Размерность нмоль/л.

**** Размерность нмоль/л.

***** В данных исследованиях изучались минимальные дозировки такролимуса (0,5 мг).

Note. $C_{\max}$ — maximum drug concentration in the blood; AUC_{0-4} — area under the “concentration—time” curve in the time interval from time 0 to time t (the last blood sampling time); CV_{intra} — intra-individual coefficient of variation; $t_{\max}$ — time to reach maximum concentration; T — test drug; R — reference drug; T3 — triiodothyronine; T4 — levothyroxine; — no data available.

* Values obtained for delayed release formulations.

** Values obtained for immediate release formulations.

*** nmol/L.

**** nmol/h/L.

***** Minimum dosages of tacrolimus (0.5 mg) were used in the study.

Значения CV_{pooled} , C_{max} и AUC_{0-t} вальпроевой кислоты 12,44% (верхняя граница 80% доверительного интервала — 12,94%) и 10,90% (верхняя граница 80% доверительного интервала — 11,34%) соответственно.

Согласно действующим руководствам⁴ граница признания биоэквивалентности для C_{max} и AUC_{0-t} препаратов с узким терапевтическим диапазоном должна быть 90,00–111,11% (для препаратов такролимуса граница признания для параметра C_{max} должна быть 80,00–125,00%) при стандартном дизайне исследований или может быть масштабирована на основании данных вариабельности референтного препарата согласно подходу «биоэквивалентность в среднем с масштабированием границ» (Reference-Scaled Average Bioequivalence, RSABE) [4].

Таким образом, для препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует планировать исследования биоэквивалентности с простым перекрестным дизайном в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов или с полным повторным дизайном в четырех периодах и двух последовательностях приема препаратов, но с учетом более жесткой границы признания. Использование подхода RSABE позволяет незначительно расширить границу признания биоэквивалентности до 80,00–125,00% при условии сопоставимой внутрииндивидуальной вариабельности воспроизведенного и референтного препаратов [3, 4].

Размер выборки в зависимости от используемого дизайна исследования и подхода к оценке биоэквивалентности будет различным. При выборе стандартного дизайна (в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов) выборка должна быть существенно большей по сравнению с другими вариантами дизайна исследования. Использование подхода RSABE или полного повторного дизайна исследования с установленными границами 90,00–111,11% позволяет сократить размер выборки.

В рекомендациях по проведению исследований биоэквивалентности ЛП⁵ перечислен ряд общих требований к определению размера выборки, длительности и периодичности забора крови, длительности периода отмывки, необходимости изучения активных метаболитов, характеристик аналитических методик для определения концентрации препаратов в крови и др. Эти же требования необходи-

мо использовать и в отношении препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Поэтому отечественные рекомендации по планированию исследований препаратов с узким терапевтическим диапазоном были подготовлены с учетом уже существующих требований к планированию и проведению исследований биоэквивалентности.

Выбор референтного препарата необходимо осуществлять согласно данным Государственного реестра лекарственных средств (поиск референтных препаратов для конкретного международного непатентованного наименования) в зависимости от лекарственной формы и дозировки. В таблице 3 указаны референтные препараты для вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина.

Полученные в ходе дисперсионного анализа данные о внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} использованы для ориентировочного расчета размера выборки в «препарат-специфичных» рекомендациях (табл. 3). При определении размера выборки такролимуса и вальпроевой кислоты ориентировались на верхнюю границу доверительного интервала значений CV_{pooled} .

В результате анализа внутрииндивидуальной вариабельности левотироксина выявлена высокая вариабельность параметров AUC_{0-t} и C_{max} для трийодтиронина (T3) и AUC_{0-t} для левотироксина (T4) в исследовании № 1. В исследовании № 2 вариабельность обоих фармакокинетических параметров была умеренной. Ранее опубликованные данные по левотироксину не демонстрировали высоких коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности [7]: по параметру C_{max} вариабельность была на уровне 7%, по параметру AUC_{0-t} — 4,5%. Согласно данным FDA, препараты левотироксина также не обладают высокой вариабельностью⁶. Таким образом, можно утверждать, что препараты левотироксина не обладают высокой вариабельностью. Результаты, полученные в исследовании № 1, скорее являются исключением и, по всей видимости, обусловлены не самим действующим веществом, а другими причинами, например такими, как состав или технология производства воспроизведенного препарата. При расчете размера выборки в исследования биоэквивалентности препаратов левотироксина можно рекомендовать ориентироваться на величину CV_{intra} 10–20% (например, 17%, как в исследовании № 2 левотироксина).

⁴ Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026107>

ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. М.: Стандартинформ; 2017.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.

⁵ Там же.

⁶ Draft Guidance on Levothyroxine Sodium. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Levothyroxine_Sodium%20capsules_NDA%20021924_RC%20Oct%202018.pdf

Таблица 3. «Препарат-специфичные» рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности
Table 3. Product-specific bioequivalence guidance

Наименование препарата Product	Референтный препарат Reference drug	Дизайн Design	Размер выборки* Sample size*	Критерии биоэквивалентности Bioequivalence criteria	Длительность отбора крови, ч Duration of blood sampling, h	Период отмывки, сут Wash-out period, (days)	Биоэвивер для дополнительных дозировок Biowaiver for additional dosages	Метаболит Metabolite	НПКО, нг/мл LLOQ, ng/mL
Вальпроевая кислота Valproic acid	Депакин®, Депакин® хроно, Депакин® энтирик 300 Depakine®, Depakine® chrono, Depakine® Chronosphere, Depakine® enteric 300	2×2×2	74	90,00–111,11%	72 для всех ЛФ 72 hours for all formulations	7	+***	–	<0,5–3,4
		2×2×4	14**	RSABE					
Карбамазепин Carbamazepine	Тегретол®, Тегретол® ЦР Tegretol®, Tegretol® CR	2×2×2	122	90,00–111,11%	72 для ЛФ с НВ. 144 ч для ЛФ с МВ 72 hours for immediate release formulations. 144 hours for modified release formulations	10	Не требуется Not required	+	ЛФ НВ: исходное соединение <175–225; метаболит <5–75 Immediate release formulations: starting compound <175–225; metabolite <5–75
		2×2×4	18**	RSABE		14			ЛФ МВ: исходное соединение <100–150; метаболит <6,5–10 Modified release formulations: starting compound <100–150; metabolite <6,5–10
Левотироксин Levothyroxine	Эутирокс® Euthyrox®	2×2×2 2×2×4	122 18**	90,00–111,11% RSABE	72	35	+	+	<0,4–0,5
Такролимус Tacrolimus	Пропграф® Prograf®	2×2×2 2×2×4	104 18**	90,00–111,11% RSABE	72	14	+	–	<0,075–2,4
Пиклоспорин Cyclosporine	Сандиммун® Неорал® Sandimmun® Neoral®	2×2×2 2×2×4	46 14**	90,00–111,11% RSABE	48	7	+	–	<55

Примечание. 2×2×2 — простой перекрестный дизайн в двух периодах и двух последовательностях приема двух препаратов; 2×2×4 — перекрестный дизайн в четырех периодах и двух последовательностях приема двух препаратов; RSABE — подход «Биоэквивалентность в среднем с масштабированием границ» (Reference-Scaled Average Bioequivalence (RSABE)); ЛФ — лекарственная форма; НВ — немедленное высвобождение; МВ — модифицированное высвобождение; НПКО — нижний предел количественного определения; «+» — процедура «биоэвивер» и/или определение активного метаболита применимы к данному препарату; «–» — активные метаболиты, требующие оценки фармакокинетики, отсутствуют; * — расчеты проведены исходя из предполагаемой точечной оценки 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%; ** — расчеты проведены с учетом полного повторного дизайна исследований; *** — для препаратов с МВ имеются ограничения.

Note. 2×2×2—a simple two-period, two-sequence, two-treatment crossover design; 2×2×4—a four-period, two-sequence, two-treatment crossover design; RSABE—Reference-Scaled Average Bioequivalence; LLOQ—lower limit of quantification; «+»—the biowaiver procedure and/or active metabolite determination are applicable; «–»—active metabolite determination is not applicable; * calculations are based on the estimated point estimate of 0.95, type I error of 5%, type II error of 20%; ** calculations are based on a full replicate study design; *** there are limitations for modified release drugs.

Для остальных препаратов при расчете размера выборки можно ориентироваться на максимальные значения CV_{intra} , указанные в таблице 2.

Подходить к выбору временных точек забора крови, включая длительность забора крови для достижения необходимой экспозиции, и к определению длительности периода отмывки следует исходя из данных о времени достижения C_{max} , величине значений C_{max} и периода полувыведения исходных соединений и активных метаболитов.

Сведения о значениях C_{max} и времени ее достижения представлены в таблице 2. График отбора проб крови должен обеспечить получение нескольких точек для каждого фрагмента кривой — не менее 3 для фазы возрастания концентраций и не менее 5 для ее снижения. При этом в области предполагаемого времени достижения максимальной концентрации необходим частый отбор проб (не менее 3 точек)⁷.

Длительность отбора крови должна составлять не менее 4 периодов полувыведения⁸, для лекарственных форм с немедленным высвобождением длительность была определена согласно рекомендациям к исследованиям биоэквивалентности — 72 часа.

Значения периода отмывки рассчитаны согласно правилу, что длительность интервала между приемом препаратов должна составлять не менее 6 периодов полувыведения⁹. Периоды полувыведения для определения периода отмывки по каждому наименованию рассмотренных препаратов указаны в инструкциях по медицинскому применению референтных препаратов согласно Государственному реестру лекарственных средств¹⁰.

Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном в лекарственных формах с модифицированным высвобождением необходимо осуществлять в соответствии с проектом «Руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением» ЕАЭС¹¹. По умолчанию требуется изучение основной (максимальной) дозировки при приеме натощак, с пищей и при многократном приеме; дополнительных дозировок — при приеме натощак (согласно инструкциям по применению референтных препаратов прием пищи не влияет на фармакокинетику рассматриваемых лекарственных средств). При условии идентичности технологии, места про-

изводства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения в сравнении с биосерией препарата дополнительных исследований *in vivo* не требуется.

В случае лекарственной формы немедленного высвобождения возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке) при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с биосерией препарата.

Как и для большинства ЛП, для препаратов с узким терапевтическим диапазоном рекомендуется использовать в качестве аналитического метода высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической детекцией или tandem-масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь нижнего предела количественного определения (НПКО) не менее 5% от C_{max} . В таблице 3 приведены ориентировочные значения НПКО исходя из минимальных и максимальных значений концентраций вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина.

Результаты ретроспективного анализа и установленные требования к оценке биоэквивалентности ЛП позволили сформировать «препарат-специфичные» рекомендации к планированию исследований биоэквивалентности препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса и циклоспорина (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. На основании ретроспективного анализа исследований биоэквивалентности ряда воспроизведенных препаратов — вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина — установлено, что эти препараты характеризуются узким терапевтическим диапазоном.

2. Выполнен ретроспективный анализ параметров их фармакокинетики и внутрииндивидуальной вариабельности. На примере этих препаратов предложены унифицированные подходы для планирования исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

⁷ Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания (утверждены Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации 10 августа 2004 г.).

⁸ Там же.

⁹ Там же.

¹⁰ Инструкции по медицинскому применению препаратов Депакин®, Депакин®хроно, Депакин®Хроносфера, Депакин®энтерик 300, Тегретол®, Тегретол® ЦР, Эутирокс®, Програф®, Сандиммун® Неорал®, <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

¹¹ Руководство по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. [http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tenreg/deptexreg/LS1/Documents/Руководство%20по%20изучению%20лп%20с%20модифицированным%20высвобождением%20\(приложение%20№%2010\).pdf](http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tenreg/deptexreg/LS1/Documents/Руководство%20по%20изучению%20лп%20с%20модифицированным%20высвобождением%20(приложение%20№%2010).pdf)

3. При планировании исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует оценивать принадлежность лекарственных средств к данной группе препаратов исходя из следующих критериев:

- применение в низких дозах связано с развитием серьезных нежелательных реакций;
- неоптимальные дозы или концентрации препаратов могут привести к недостаточной эффективности;
- препараты подлежат терапевтическому лекарственному мониторингу концентрации действующего вещества в плазме крови и требуют титрации дозы.

4. Планировать исследования биоэквивалентности необходимо с учетом более строгих границ признания биоэквивалентности или использовать подход RSABE, который позволяет масштабировать границу биоэквивалентности в пределах до 80,00–125,00%. При определении размера выборки следует ориентироваться на значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности параметров $C_{\max}$ и AUC_{0-t} . Определять схему отбора крови и дли-

тельность периода отмывки следует согласно данным фармакокинетики препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

5. Разработаны рекомендации к планированию исследований биоэквивалентности для воспроизведенных препаратов с узким терапевтическим диапазоном на примере препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ромодановский ДП, Горячев ДВ. Медицинская экспертиза лекарственных средств с незначительной широтой терапевтического индекса. *Медицинская экспертиза и право*. 2017;(3):28–32. [Romodanovsky DP, Goryachev DV. Medical examination of drugs with a narrow therapeutic index. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo* = *Medical Examination and Law*. 2017;(3):28–32 (In Russ.)]
2. Кукес ВГ, Берри Д, ред. *Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины*. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013. [Kukes VG, Berry D, eds. *Therapeutic drug monitoring: a personalized medicine tool*. Moscow: International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2013 (In Russ.)]
3. Yu LX, Li BV, eds. *FDA Bioequivalence Standards*. New York: Springer; 2014. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1252-0_1
4. Jiang W, Makhlouf F, Schuirmann DJ, Zhang X, Zheng N, Conner D, et al. A bioequivalence approach for generic narrow therapeutic index drugs: Evaluation of the reference-scaled approach and variability comparison criterion. *AAPS J*. 2015;17(4):891–901. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9753-5>
5. Затолочина КЗ, Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН, Снегирева ИИ, Романов БК, Поливанов ВА, Олефир ЮВ. Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):51–4. [Zatolochina KE, Pasternak EYu, Alyautdin RN, Snegireva II, Romanov BK, Polivanov VA, Olefir YuV. The problem of interchangeability of drugs with narrow therapeutic index. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* = *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(8):51–4 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-51-54>
6. Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкребнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):4–10. [Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebnova II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):4–10 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10>
7. Di Girolamo G, Keller GA, de Los Santos AR, Schere D, Gonzalez CD. Bioequivalence of two levothyroxine tablet formulations without and with mathematical adjustment for basal thyroxine levels in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther*. 2008;30(11):2015–23. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.005>

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Ромодановский Дмитрий Павлович, канд. мед. наук. Dmitry P. Romodanovsky, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2980-4518>

Статья поступила 05.05.2020

После доработки 30.06.2020

Принята к печати 03.09.2020

Article was received 5 May 2020

Revised 30 June 2020

Accepted for publication 3 September 2020



Наталья Валерьевна Пятигорская
(к 55-летию со дня рождения)

Natalia Valeryevna Pyatigorskaya
(on the 55th Anniversary)

7 июля 2020 г. исполнилось 55 лет со дня рождения члена редколлегии журнала «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения», доктора фармацевтических наук, профессора, эксперта РАН, заместителя директора по научной работе Института трансляционной медицины и биотехнологии, заведующего кафедрой промышленной фармации Сеченовского университета Натальи Валерьевны Пятигорской.

Вся профессиональная деятельность Натальи Валерьевны связана с фармацевтической отраслью.

Н.В. Пятигорская в 1988 г. окончила Московский институт тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова (МИТХТ) по специальности «Технология основного органического и нефтехимического синтеза». Начала профессиональный путь в НПО «Витамины» в должности инженера аппаратурно-технологической лаборатории. В 2001 г. окончила Московскую медицинскую академию им. И.М. Сеченова по специальности «Фармация» и была назначена заместителем директора по научно-технологической работе ГУП «ГНИИ витамин». В 2011 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук. В 2015 г. Н.В. Пятигорская получила ученое звание профессора.

С 2007 г. по настоящее время — заместитель директора по научной работе Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского университета. В 2017 г. была избрана на должность заведующей кафедрой промышленной фармации Сеченовского университета.

Н.В. Пятигорская принимала участие в разработке ряда нормативных документов отраслевого

и федерального уровней в сфере контроля качества лекарственных средств. Входит в состав Экспертной группы по аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств для медицинского применения.

Наталья Валерьевна — эксперт РАН, а также эксперт комиссии при ФГБНУ «Дирекция научно-технических программ», инновационного центра «Сколково», федерального реестра экспертов научно-технической сферы ФГБНУ НИИ «РИНКЦЭ», комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций, подведомственных Минобрнауки России, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения.

Совместно с коллегами является инициатором развития нового направления подготовки Промышленная фармация, введенного в перечень специальностей и направлений подготовки высшего образования.

При участии Н.В. Пятигорской подготовлены пять профессиональных стандартов на специалистов по промышленной фармации. Является автором более 230 научных трудов, в том числе 21 монографии и учебного пособия, 7 патентов.

За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд Н.В. Пятигорская награждена Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации (2016 г.) и нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (2018 г.).

Искренне поздравляем Наталью Валерьевну с юбилеем и желаем творческих успехов, осуществления всех замыслов и начинаний!

Исправление к статье Н.П. Неугодовой и др., «Современные подходы к введению показателя «Аномальная токсичность»

Неугодова Н.П., Степанюк Е.О., Сапожникова Г.А., Саканян Е.И., Рябцева М.С. Современные подходы к введению показателя «Аномальная токсичность». *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(2):82–88. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-82-88>

Уважаемые читатели! В номере 2 журнала *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* за 2020 год (2020;10(2):82–88) на стр. 84 (2-й абзац снизу в левом столбце) вместо:

«Основной темой обсуждения было исключение испытаний на аномальную токсичность и безопасность вакцин для медицинского применения на целевых видах животных. В отношении ветеринарных вакцин рассматривалась возможность исключения испытания на безопасность на лабораторных животных» следует читать:

«Основной темой обсуждения было исключение испытаний на аномальную токсичность вакцин для медицинского применения. В отношении ветеринарных вакцин рассматривалась возможность исключения испытания на безопасность на лабораторных животных и безопасность вакцин на целевых видах животных».

Исправление не повлияло на сделанные авторами выводы.

Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

Erratum: N.P. Neugodova et al., *Current approaches to the abnormal toxicity test*

Neugodova N.P., Stepanyuk E.O., Sapozhnikova G.A., Sakanyan E.I., Ryabtseva M.S. Current approaches to the abnormal toxicity test. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(2):82–88. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-82-88>

Dear readers, on page 84 (second paragraph from the bottom, left column) in issue 2 of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, 2020 (2020;10(2):82–88) the following statement:

“The discussions centered around suppression of the abnormal toxicity test and target animal batch safety test for vaccines for human use, and the possibility of suppression of the laboratory animal batch safety test for veterinary vaccines”

should read:

“The discussions centered around suppression of the abnormal toxicity test for vaccines for human use, and the possibility of suppression of the laboratory animal batch safety test and target animal batch safety test for veterinary vaccines”.

The correction did not have any effect on the conclusions made by the authors.

The correction has been made to the online version of the journal.



**Подписку на журнал можно оформить
в любом отделении «Почты России».**

Подписной индекс издания:
в каталоге Агентства «Роспечать»

**«Издания органов научно-технической
информации» — 57942**

С любого номера
в региональных агентствах подписки:

Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57942

По объединенному каталогу

«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — T57942

