

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

СОДЕРЖАНИЕ

№ 4 2016

МЕТОДОЛОГИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- И. И. Снегирева, К. Э. Затолочина, М. А. Дармостукова, Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов
Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин 3
- М. В. Журавлева, В. Г. Кукес, Ю. В. Олефир, Б. К. Романов, А. Б. Прокофьев, С. Ю. Сереброва,
Г. И. Городецкая, В. В. Архипов, Н. Б. Лазарева
Типовые инструкции по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов:
анализ современных документов, регулирующих их подготовку 9
- С. И. Кулешова, Т. И. Пшеничных, Е. П. Симонова
Альтернативный метод оценки содержания примесей в антимикробных препаратах 15

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- М. В. Покровский, В. В. Гуреев, Е. Г. Ступакова, О. Е. Анциферова, Т. И. Локтева, Л. А. Жилинкова
Биологические механизмы естественной цитопротекции — перспективное направление
создания новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии 20

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- В. В. Смирнов, Е. А. Егоренков, Л. М. Красных, Г. Ф. Василенко, Г. В. Раменская
Определение активности ферментов метаболизма лекарственных средств — перспектива
использования в клинической практике 28
- М. В. Батурина, Г. И. Мамцева, О. И. Боев, В. Б. Яровицкий, Е. В. Грудина, В. А. Батулин,
О. В. Бородина, В. П. Тельбух, С. Н. Руденко, М. В. Батулин
Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных эпилепсией, паркинсонизмом
и шизофренией 33
- Н. В. Востокова, Ю. А. Трахтенберг, Е. А. Смолярчук, А. А. Свистунов
Возможности применения адаптивного дизайна в клинических исследованиях
препаратов «next-in-class» 36
- Е. В. Ших, А. А. Махова, В. В. Шумянцева, О. А. Демидова
Фармакологическая регуляция активности изоферментов цитохромов P450 3A4 и P450 2C9
витаминами и природными соединениями 42

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Е. В. Ших, В. М. Булаев, О. А. Демидова, Е. А. Сокова
Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов
с другими фармакотерапевтическими лекарственными средствами 48

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Н. В. Баймеева, Л. М. Красных, И. И. Мирошниченко
Мониторинг концентрации клозапина и норклозапина при терапии шизофрении 53

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

- В. А. Петросянц, В. Н. Котилов, Е. А. Соловьев, Н. А. Коробейникова
Внедрение автоматизированных информационных систем в работу Органа по сертификации
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России 58
- А. А. Мохов, А. Н. Мурашев, М. С. Красильщикова, О. Н. Хохлова, С. Г. Семушина,
Е. А. Рассказова, Д. И. Ржевский, В. С. Попов, А. Н. Яворский
О необходимости совершенствования законодательства в сфере использования
лабораторных животных 62

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.
© Ведомости НЦЭСМП
Адрес: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
Телефоны: +7 (495) 234-61-06, доб. 63-33; 63-34
E-mail: vedomosti@expmed.ru
http://journals.regmed.ru
Журнал включен в наукометрическую базу данных Science Index
Подписной индекс 25122 в каталоге «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Подписано в печать 21.11.2016.
Формат 60×90/8. Печ. л. 8,5
Бумага мелованная. Печать офсетная
Заказ № VED-4(16).
Отпечатано в Издательском доме «Фолиум»
127238, а/я 42, Москва, Дмитровское ш., 157
Тел.: +7 499 258-08-28
E-mail: press@folium.ru
http://www.folium.ru

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

Издатель
Издательский дом «Фолиум»

Главный редактор
Ю. В. Олефир

Зам.главного редактора
В. А. Меркулов
А. Н. Яворский

Ответственный секретарь
Л. В. Корсун

Научный редактор
С. А. Калинин

Редакционная коллегия

Р. Н. Аляутдин
В. П. Бондарев
И. В. Борисевич
Н. Д. Бунятян
А. Н. Васильев
Е. Л. Ковалева
В. Г. Кукес
В. К. Лепахин
Н. В. Медуницын
А. А. Мовсесянц
Б. К. Романов
А. Б. Прокофьев
Е. И. Саканян
Р. И. Ягудина

Редакционный совет

В. А. Алешкин (Москва)
Ш. А. Байдуллаева (Алматы)
Г. М. Бобизода (Душанбе)
А. Л. Гинцбург (Москва)
А. Д. Дурнев (Москва)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)
А. З. Зурдинов (Бишкек)
И. Г. Козлов (Москва)
В. И. Кочеровец (Москва)
А. Г. Муляр (Москва)
А. В. Наджарян (Минск)
В. И. Петров (Волгоград)
А. А. Свистунов (Москва)
Д. А. Сычев (Москва)
В. В. Удуд (Томск)
А. Л. Хохлов (Ярославль)
В. П. Чехонин (Москва)
Н. Л. Шимановский (Москва)

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

Research and practice peer-reviewed journal

CONTENTS

№ 4 2016

Founder

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

Publisher

Folium Publishing Company

Editor in chief

Yu. V. Olefir

Deputy chief editors

V. A. Merkulov

A. N. Yavorsky

Executive editor

L. V. Korsun

Scientific editor

S. A. Kalinichev

Editorial staff

R. N. Alyautdin

V. P. Bondarev

I. V. Borisevich

N. D. Bunyatyan

A. N. Vasilyev

E. L. Kovaleva

V. G. Kukes

V. K. Lepakhin

N. V. Medunitsyn

A. A. Movsesyants

B. K. Romanov

A. B. Prokofiev

E. I. Sakanyan

R. I. Yagudina

Editorial board

V. A. Aleshkin (*Moscow*)

Sh. A. Baidullaeva (*Almaty*)

G. M. Bobizoda (*Dushanbe*)

A. L. Gintsburg (*Moscow*)

A. D. Durnev (*Moscow*)

E. E. Zvartau (*Saint-Petersburg*)

A. Z. Zurdinov (*Bishkek*)

G. Kozlov (*Moscow*)

V. I. Kocherovets (*Moscow*)

A. G. Mulyar (*Moscow*)

A. V. Nadzharyan (*Minsk*)

V. I. Petrov (*Volgograd*)

A. A. Svistunov (*Moscow*)

D. A. Sychev (*Moscow*)

V. V. Udut (*Tomsk*)

A. L. Khokhlov (*Yaroslavl*)

V. P. Chekhonin (*Moscow*)

N. L. Shimanovsky (*Moscow*)

METHODOLOGY OF EXPERT EVALUATION OF MEDICINES

I. I. Snegireva, K. E. Zatolochina, M. A. Darmostukova, R. N. Alyautdin, B. K. Romanov

Modern approaches to vaccine interchangeability 3

M. V. Zhuravleva, V. G. Kukes, Yu. V. Olefir, B. K. Romanov, A. B. Prokofiev, S. Yu. Serebrova,

G. I. Gorodetskaya, V. V. Arkhipov, N. B. Lazareva

Standard instructions for medical use of interchangeable drugs: analysis of modern regulatory documents 9

S. I. Kuleshova, T. I. Pshenichnykh, E. P. Simonova

Alternative method for determining impurities in antimicrobial medicines 15

DEVELOPMENT OF MEDICINES

M. V. Pokrovsky, V. V. Gureev, E. G. Stupakova, O. E. Antsiferova, T. I. Lokteva, L. A. Zhilinkova

Biological mechanisms of natural cytoprotection — a promising trend in the development
of new medicines aimed at prevention and treatment of preeclampsia 20

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDY OF MEDICINES

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

Determination of the activity of drug-metabolizing enzymes — the prospects for their use
in clinical practice 28

M. V. Baturina, G. I. Mamtseva, O. I. Boev, V. B. Yarovitsky, E. V. Grudina, V. A. Baturin,

O. V. Borodina, V. P. Telbuh, S. N. Rudenko, M. V. Baturin

The study of neurotropic autoantibody levels in patients with epilepsy, Parkinson's disease
and schizophrenia 33

N. V. Vostokova, Yu. A. Trakhtenberg, E. A. Smolyarchuk, A. A. Svistunov

Possibilities of adaptive design implementation in clinical trials of next-in-class drugs 36

E. V. Shikh, A. A. Makhova, V. V. Shumyantseva, O. A. Demidova

Pharmacological regulation of the activity of cytochrome P450 3A4 and 2C9 isoenzymes
by vitamins and natural compounds 42

STANDARDIZATION AND QUALITY CONTROL OF MEDICINES

E. V. Shikh, V. M. Bulaev, O. A. Demidova, E. A. Sokova

Interactions of bioactive substances in herbal medicinal products with other pharmacotherapeutics 48

RATIONAL USE OF MEDICINES

N. V. Baymeeva, L. M. Krasnykh, I. I. Miroshnichenko

Monitoring of clozapine and norclozapine concentrations in schizophrenia treatment. 53

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

V. A. Petrosyants, V. N. Kotikov, E. A. Soloviev, N. A. Korobeynikova

Implementation of automated information systems into the work of the Certification Body
of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation 58

A. A. Mokhov, A. N. Murashev, M. S. Krasilshchikova, O. N. Khokhlova, S. G. Semushina,

E. A. Rasskazova, D. I. Rzhevskiy, V. S. Popov, A. N. Yavorsky

On the need to improve the legislation on laboratory animals 62

Mass media registration certificate:
ПИ № ФС77-53169 of March 14, 2013
© The Bulletin of the SCEEMP
Address: Petrovsky boulevard 8, bld. 2,
Moscow 127051
Tel: +7 (495) 234-61-06, ext. 63-33; 63-34
E-mail: vedomosti@expmed.ru
<http://journals.regmed.ru>

Passed for printing 21.11.2016.
Format 60×90/8.
Printed sheets: 8,5
Enamel-paper. Offset printing.
Order № VED-4(16).
Printed in Folium Publishing Company
157, Dmitrovskoe sh., Moscow, P.O. Box 42, 127238

Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин

И. И. Снегирева, К. Э. Затолочина, М. А. Дармостукова,
Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов

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

Статья поступила 04.04.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Результаты научных исследований допускают возможность замены препаратов вакцин при их использовании в соответствии с рекомендуемым графиком введения и дозировкой, указанной производителем. Контрольно-регуляторные органы многих стран издают рекомендации о том, как следует поступать в случае необходимости замены вакцины на аналогичную. Однако в России отсутствуют какие-либо специальные нормативные положения, касающиеся взаимозаменяемости вакцин. Необходимо определить понятие «взаимозаменяемость» для вакцин как «заменяемость» и распространить его на возможность продолжения курса прививок у конкретного лица препаратом другого производителя и возможность применения вакцин аналогичного назначения, выпускаемых разными производителями.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; вакцина; анатоксин; иммунобиологический препарат; вакцинация.

Библиографическое описание: Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 3–8.

Согласно российскому законодательству, взаимозаменяемым лекарственным препаратом (ЛП) является ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного препарата, имеющий эквивалентный ему качественный и количественный состав действующих веществ, вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [1].

В данном определении не проводится четкой грани между критериями взаимозаменяемости для химических и иммунобиологических препаратов, которые принципиально различаются по происхождению, механизму действия и способности вызывать иммунные реакции [2].

Взаимозаменяемость воспроизведенных ЛП (полученных методом химического синтеза) в целом базируется на биоэквивалентности сравниваемых ЛП, а при оценке сопоставимости биологических препаратов невозможно опираться исключительно на критерий биоэквивалентности. Ограниченные на сегодняшний день возможности прогнозирования клинических свойств биологических молекул, отличающихся сложностью строения, на основании знаний их физико-химических характеристик обуславливают невозможность применения концепции биоэквивалентности при оценке взаимозаменяемости биологических ЛП [3, 4].

При этом определение «взаимозаменяемость» не может распространяться на иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП), каждый из которых, вне зависимости от отсутствия различий в механизме действия, технологии изготовления производственного штамма, способе введения и других характеристиках с препаратом аналогичного назначения, выпускаемым другим производителем, является оригинальным ЛП. Таким образом, использование термина «взаимозаменяемость» в отношении ИЛП возможно лишь в отношении равной возможности назначения (применения) сравниваемых препаратов и возможности замены одного препарата на другой в

течение регламентированного курса применения. При этом как в одном, так и в другом случае вопрос о замене необходимо решать в отношении конкретных пар (групп) препаратов с учетом возрастных показаний к их применению и медицинских противопоказаний. Выбор препарата при его назначении определяет врач, руководствуясь Национальным календарем профилактических прививок, календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям, санитарно-эпидемиологическими правилами, в отношении соответствующей инфекционной болезни, инструкциями по медицинскому применению препаратов [5].

Наличие на фармацевтическом рынке большого числа разных торговых наименований вакцин, предназначенных для профилактики одних и тех же инфекционных болезней [6], необходимость многократного введения препарата в течение курса вакцинации, а также различные обстоятельства, связанные с отсутствием вакцин конкретного производителя, миграцией вакцинируемого населения, заменой поставщиков препаратов, принятием административных решений об отзыве или приостановлении использования препаратов, диктуют необходимость решения вопроса о взаимозаменяемости однопоставленных вакцин разных производителей [7, 8].

В официальных руководящих документах по иммунопрофилактике некоторых зарубежных стран термином «взаимозаменяемость» (interchangeability) обозначают практику перехода от вакцины одного производителя к препарату аналогичного назначения другого производителя. Так, согласно основным принципам взаимозаменяемости вакцин в Канаде (директива Health Canada), взаимозаменяемые вакцины должны иметь одинаковые показания к применению с учетом возрастных ограничений; перечни медицинских противопоказаний; схемы применения; составы антигенов; показатели безопасности, реактогенности, иммуногенности и эффективности [9].

К вышеуказанным принципам взаимозаменяемости вакцин, по мнению авторов, необходимо добавить равную или большую продолжительность и выраженность профилактической эффективности (живые и инактивированные вакцины, анатоксины).

Состав вспомогательных веществ ИЛП порой имеет определяющее значение при решении о назначении вакцин. Так, например, генно-инженерные вакцины против вирусного гепатита В, не содержащие мертиолят, могут быть введены всем возрастным группам населения, а также беременным женщинам, тогда как такой же препарат, содержащий мертиолят, в том числе и выпускаемый тем же производителем, противопоказан детям в возрасте до 1 года и беременным. Вакцинация против гриппа детей первых трех лет жизни осуществляется только субъединичными и сплит-вакцинами, не содержащими консервант. По достижении трехлетнего возраста возможно применение и живой вакцины, к введению которой имеется большее количество противопоказаний, в отличие от инактивированного препарата.

В настоящее время в России отсутствуют какие-либо специальные нормативные положения, посвященные взаимозаменяемости вакцин.

Взаимозаменяемость ИЛП, предусмотренная в официальных руководствах и документах по иммунопрофилактике зарубежных стран, распространяется на препараты Национального календаря профилактических прививок и предусматривает возможность замены у конкретного пациента препарата, выпущенного одним производителем, на препарат аналогичного назначения, выпущенный другим производителем.

Несмотря на то, что вакцины нескольких производителей зарегистрированы по аналогичным показаниям, при их производстве могли применяться различные методы; препараты могут отличаться антигенным составом или концентрациями; в составе могут быть разные адъюванты, конъюгированные белки, стабилизаторы и консерванты. Важно отметить, что все лиофилизированные вакцины должны быть восстановлены только теми растворителями, которые рекомендованы производителем. Все вышеописанные факторы влияют на возможность взаимозаменяемости вакцин.

Понятие взаимозаменяемости применимо только в отношении вакцин, не различающихся между собой по показателям эффективности (иммунологической, профилактической, эпидемиологической) и безопасности, курс иммунизации которыми включает несколько введений препарата. К таким препаратам можно отнести вакцины для профилактики вирусного гепатита В (ВГВ), для профилактики вирусного гепатита А.

Вакцина для профилактики вирусного гепатита В. Более чем тридцатилетний мировой опыт применения рекомбинантных вакцин против гепатита В показал возможность их взаимозаменяемости (равноценной замены). В соответствии с позицией ВОЗ по данному вопросу, все вакцины против ВГВ, производимые в мире, являются иммунологически сопоставимыми и могут быть взаимозаменяемыми [10]. Того же мнения придерживаются регулирующие органы здравоохранения ряда стран, которые включают информацию о взаимозаменяемости вакцин против ВГВ в руководящие документы и рекомендации по иммунопрофилактике.

Так, в соответствии с руководством Центра по контролю и профилактики заболеваний (Center for Disease Control and Prevention, CDC), а также рекомендациями по иммунизации Консультативного комитета по проблемам вакцинации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), все зарегистрированные в США вакцины против ВГВ взаимозаменяемы. Применение вакцин разных производителей в течение одного курса вакцинации не влияет на показатели иммунологической эффективности. Сроки иммунизации не должны быть нарушены по причине того, что производитель введенной ранее вакцины неизвестен или препарат определенного производителя оказывается недоступным [11–13]. При этом каждая вакцина должна вводиться в строгом соответствии с инструкцией по применению.

Согласно указаниям, содержащимся в руководствах по иммунизации Великобритании (Green Book) и Канады (Canadian Immunization Guide), для завершения курса иммунизации или ревакцинации против ВГВ могут быть использованы вакцины разных производителей, при условии их применения в рекомендуемых производителями дозах и в соответствии с утвержденными схемами введения [14, 15].

Руководством по иммунизации Австралии (Australian Immunization Handbook) не рекомендовано применение вакцин против ВГВ разных производителей в течение курса иммунизации. В то же время подобная замена допускается в том случае, когда наименование ранее введенной вакцины неизвестно [16].

В нормативных документах по иммунизации Российской Федерации отсутствуют указания о взаимозаменяемости вакцин против ВГВ. Тем не менее в руководствах и научных публикациях по вакцинопрофилактике инфекционных болезней имеются разделы о взаимозаменяемости зарегистрированных на территории России вакцин против ВГВ [17–19]. В инструкциях по применению вакцин для профилактики ВГВ Энджерикс® В (Engerix® В) и Шанвак-В указано, что эти препараты могут использоваться для завершения курса вакцинации, начатого другими вакцинами, а также для ревакцинации [20].

За рубежом для изучения взаимозаменяемости вакцин Engerix-B (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) и Recombivax HB (Merck & Co, West Point, PA) были проведены исследования среди детского населения. Новорожденным (возрастом менее недели) вводили Engerix-B, через месяц дети получали либо Engerix-B, либо Recombivax HB, в возрасте 6 месяцев – только Recombivax HB. Уровень серозащищенности в обеих группах был выше 96 % [21, 22].

В другом исследовании испытуемые получали первую и вторую вакцинацию препаратом под торговой маркой Recombivax HB, а третью – Recombivax HB или Engerix-B. Статистической разницы в концентрации HBs-антител отмечено не было [23].

В России имеются данные об опыте применения вакцин «Эувакс В» и «Комбиотех» в условиях крупной стационара. Использовались различные схемы вакцинации. В результате было отмечено, что высокая иммуногенность показана и в случае комбинации двух разных вакцин, и такая практика взаимозаменяемости вакцин против гепатита В допустима [24].

Вакцина для профилактики вирусного гепатита А. Все моновалентные вакцины для профилактики вирусного гепатита А взаимозаменяемы.

В 1998–2001 годах в странах Евросоюза проводились исследования, показавшие, что вакцины против вирусного гепатита А, адсорбированные на алюминии в качестве адъюванта, могут быть взаимозаменяемы [25–29]. В ходе сравнительного исследования было выявлено, что живая вакцина против гепатита А более иммуногенна по сравнению с алюминий-адсорбированной [30]. Также в 2004 году проводилось открытое несравнительное мультицентровое исследование, в ходе которого было выявлено, что живая вакцина может быть использована в качестве бустер-вакцинации в том случае, если в качестве первой дозы использовалась алюминий-адсорбированная вакцина [31, 32].

В России были проведены исследования по взаимозаменяемости различных вакцин против гепатита А. Согласно условиям исследования, вакцину «Аваксим» использовали в качестве бустера после первичной вакцинации вакциной «Хаврикс». Авторы делают заключение, что обе вакцины – и «Аваксим», и «Хаврикс» можно применять в качестве бустера при вакцинации против гепатита А при использовании вакцины «Хаврикс» для первичной вакцинации [33].

Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка. Контрольно-разрешительный орган Канады в отношении взаимозаменяемости вакцин для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка рекомендует для всего курса вакцинации использовать одну и ту же вакцину. Только в крайних случаях, когда невозможно точно установить и использовать оригинальный препарат, разрешается использование вакцины другого производителя. Для бустер-вакцинации возможно использование любой аналогичной вакцины [34].

В России лицензированы коклюшные вакцины, которые входят в состав комплексных отечественных и зарубежных препаратов: АКДС-вакцина, АКДС-Геп В вакцина, Бубо-Кок, Инфанрикс, Пентаксим, Тетраксим и др. [35]. В обращении имеются как цельноклеточная коклюшная вакцина, так и бесклеточные. Традиционно в нашей стране применяется цельноклеточная коклюшная вакцина АКДС. По данным ряда авторов, в эпидемиологических наблюдениях установлено, что дети, первично вакцинированные цельноклеточной коклюшной вакциной, а затем получившие бесклеточную коклюшную вакцину (БКВ), были лучше защищены от коклюша по сравнению с детьми, получившими только БКВ [36]. Начавшийся курс вакцинации цельноклеточным препаратом может быть продолжен бесклеточным, что особенно важно для детей с сильными и патологическими реакциями на АКДС, а также с противопоказаниями к вакцинации [37]. И наоборот, дети, которым начали вакцинацию БКВ, могут продолжать прививаться вакциной АКДС при невозможности дальнейшей вакцинации БКВ [38]. Однако ни в одной инструкции по применению коклюшных вакцин не указаны данные о возможностях замены.

В исследованиях, проведенных в странах Евросоюза, определяли иммуногенность адсорбированных ацеллюлярных коклюшно-дифтерийно-столбнячных вакцин, которые содержат бесклеточный коклюшный компонент (АаКДС), и цельноклеточной АКДС. В исследовании принимали участие дети в возрасте 4–6 лет, которые были вакцинированы (в 2, 4, 6 месяцев), ревакцинированы (15–20 месяцев) АаКДС и цельноклеточной АКДС. На основании результатов этого исследования было установлено,

что при использовании вакцин, отличных от первоначальных, напряженность иммунитета не снижается [39, 40].

Относительно взаимозаменяемости разных наименований АаКДС имеется ряд исследований, отвечающих на вопросы использования вакцины другого производителя для завершения курса вакцинации [41–44].

В связи с увеличением количества препаратов вакцин, в литературе стали появляться данные о результатах иммунизации, которую начинали с одного препарата, а для завершения использовали другой [45]. Так была проведена оценка иммуногенности вакцинации (в возрасте 2, 4, 6 месяцев), когда для полного курса у одного пациента применяли АаКДС под брендами Tripedia (в составе коклюшный анатоксин, филаментозный гемагглютинин, анатоксин дифтерийный, анатоксин столбнячный) и Infanrix (в составе коклюшный анатоксин, пертактин, филаментозный гемагглютинин, анатоксин дифтерийный, анатоксин столбнячный), после чего был сделан вывод, что эти вакцины могут быть при необходимости заменены в ходе курса вакцинации [46].

Отечественные ученые пришли к выводу, что в связи с использованием разных наборов антигенов разными производителями ацеллюлярной коклюшной вакцины рекомендуется проводить первичную вакцинацию из трех прививок вакциной одного производителя, а ревакцинация допускается вакциной любого производителя [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных научной литературы и документов регуляторных органов ряда стран показывает возможность замены препаратов вакцин при их использовании в соответствии с рекомендациями по графику введения и дозировкой, указанной производителем.

На основании проведенного анализа нормативно-правовой базы Российской Федерации можно сделать вывод, что в отношении возможной замены препарата, выпускаемого одним изготовителем, на препарат того же назначения, выпускаемый иным предприятием, в инструктивно-методических документах Минздрава России не определена необходимость проведения курса вакцинации препаратами, выпускаемыми одним и тем же изготовителем, для всех вакцин и анатоксинов.

Таким образом, необходимо определить понятие «взаимозаменяемость» для вакцин как «заменяемость» и распространить его на:

- возможность продолжения курса прививок у конкретного лица препаратом другого производителя;
- возможность применения вакцин аналогичного назначения, выпускаемых разными производителями.

Это позволит обеспечить минимизацию ошибок и потенциальных рисков для здоровья населения, обусловленных неоднозначной трактовкой термина «взаимозаменяемость» в отношении иммунологических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

2. Борзова М. Взаимозаменяемость биологических препаратов: фантазии или реальность? Ремедиум 2014; (9): 6–13.
3. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 4. М.: Полиграф-Плюс; 2014.
4. Chow SC, Liu JP. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 3rd ed. New York: CRC Press; 2008.
5. Озерецковский НА, Затолочина КЭ, Снегирева ИИ. Предложения по профилактике нежелательных реакций при применении иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации. Безопасность и риск фармакотерапии 2015; (2): 25–9.
6. Борисевич ИВ, Воробьева МС, Гайдера ЛА, Горбунов МА, Давыдов ДС, Игнатъев ГМ и др. Медицинские иммунобиологические препараты. Справочник. Т. 1. Вакцины. М.: Гелла-принт; 2010.
7. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Хотова ТЮ, Аляутдин РН, Озерецковский НА и др. Взаимозаменяемость вакцин. Успехи современного естествознания 2015; (8): 43–7.
8. Feldman S. Interchangeability of vaccines. Pediatric Infectious Disease Journal 2001; 20(11): 23–9.
9. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Principles of Vaccine Interchangeability. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-06-eng.php>.
10. Hepatitis B Vaccine. Position Paper WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2009; 84(40): 405–20.
11. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60(RR02): 1–60. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>.
12. CDC. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. MMWR 2006; 55(RR16): 1–25. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5516a1.htm>.
13. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D. C.: Public Health Foundation; 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>.
14. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Principles of Vaccine Interchangeability. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-06-eng.php>.
15. Salisbury D, Ramsay M, eds. Public Health England. Immunization against Infectious Diseases. Part 2: The diseases, vaccinations and vaccines. 2013. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263311/Green_Book_Chapter_18_v2_0.pdf.
16. Australian Immunization Handbook. 10th ed. Part 4.5. Hepatitis B. 2015. Available from: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>.
17. Таточенко ВК, Озерецковский НА, Федоров АМ. Иммунопрофилактика-2014 (справочник). 12-е изд. М.: ПедиатрЪ; 2014.
18. Зуева ЛП, ред. Вакцинопрофилактика в учреждениях здравоохранения. СПб; 2004.
19. Озерецковский НА, Шалунова НВ, Петручук ЕМ, Индинова ИН. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2015; (2): 87–95.
20. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
21. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999.
22. Seto D, West DJ, Gilliam RR, Ioli VA, Ferrara DK, Rich B. Antibody responses of healthy neonates to two mixed regimens of hepatitis B vaccine. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18(9): 840–2.
23. Bush LM, Moonsammy GI, Boscia J. A. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. Vaccine 1991; (9): 807–9.
24. Кузин СН. Вакцинопрофилактика гепатита В: успехи и проблемы. Вакцинация 2001; 3(15). Available from: <http://medi.ru/doc/15b1504.htm>.
25. Connor BA, Phair J, Sack D, McEniry D, Hornick R, Banerjee D, et al. Randomised, double-blind study in healthy adults to assess the boosting effect of Vagta or Havrix after a single dose of Havrix. Clin Infect Dis. 2001; 32(3): 396–401.
26. Zuckerman JN, Kirkpatrick CT, Huang M. Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim (160 AU) as compared with Havrix (1440 EL. U) as a booster following primary immunization with Havrix (1440 EL. U) against hepatitis A. J Travel Med. 1998; 5(1): 18–22.
27. Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, South-Paul JE, Smith JA, Cruess D, et al. Randomised, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. Vaccine 2000; 19(7/8): 743–50.
28. Holzer BR, Hatz C, Schmidt-Sissolak D, Gluck R, Althaus B, Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomised controlled trial. Vaccine 1996; 14(10): 982–6.
29. Holzer BR, Hatz C, Schmidt-Sissolak D, Gluck R, Althaus B, Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomised controlled trial. Vaccine 1997; 15(2): 230–6.
30. Just M, Berger R, Dreschler H, Brantschen S, Gluck R. A single vaccination with an inactivated hepatitis A liposome vaccine induces protective antibodies after only two weeks. Vaccine 1992; 10(11): 737–9.
31. Loutan L, Bovier P, Althaus B, Gluck R. Inactivated virosome hepatitis A vaccine. Lancet 1994; 343(8893): 322–4.
32. Beck B, Hatz C, Loutan L, Steffen R. Immunogenicity of booster vaccination with a virosomal hepatitis A vaccine after primary immunization with an aluminium-adsorbed hepatitis A vaccine. J Travel Med. 2004; 11(4): 201–7.
33. Сабанин ЮВ, Кузин СН. Характеристика вакцины «Аваксим» по данным отечественной и зарубежной литературы. Вакцинация 2005; (2). Available from: <http://medi.ru/doc/15b3903.htm>.
34. Public Health Agency of Canada. National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide. Principles of Vaccine Interchangeability. 2013. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/>.
35. Медуницын НВ. Медицинские иммунологические препараты: справочник. Т. 2. М.: Гелла-Принт; 2010.
36. Чупринина РП, Алексеева ИА, Обухов ЮИ, Соловьев ЕА. Эффективность иммунопрофилактики коклюша комбинированными вакцинами, содержащими цельноклеточную или бесклеточную коклюшную вакцину. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2014; (4): 4–13.
37. Бабаченко ИВ. Современные представления об иммуногенности и профилактической эффективности бесклеточных АКДС-вакцин на основе комплекса антигенов коклюшной палочки. Вопросы современной педиатрии 2005; 4(2): 87–91.
38. Федоров АМ, Таточенко ВК. Бесклеточная вакцина против коклюша – новый этап в борьбе с этой инфекцией. Вопросы современной педиатрии 2005; 4(2): 87–91.
39. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, Rennels MB, Englund JA, Yerg DE, et al. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. Pediatrics 2000; 105(1): e11.
40. Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM, Decker MD, et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. Pediatrics 1997; 100(5): 772–88.
41. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). MMWR 2002; 51: RR-2.
42. Feldman S. Interchangeability of vaccines. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 23–9.
43. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to Bordetella pertussis. Vaccine 1998; 16: 1907–16.
44. Taranger J, Trollfors B, Bergfors E, Knutsson N, Sundh V, Lagergerd T, et al. Mass vaccination of children with pertussis toxoid: Decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1004–9.
45. Wirsing von Konig CH, Herden P, Palitzsch D, Schneeweiss B, Bier N. Immunogenicity of acellular pertussis vaccines using two vaccines for primary immunization. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 757–9.
46. Greenberg DP, Pickering LK, Senders SD, Bissey JD, Howard RA, Blatter MM, et al. Interchangeability of 2 diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in infancy. Pediatrics 2002; 109: 666–72.
47. Таточенко ВК. Комбинированные вакцины. Вакцинация 2008; (5–6): 3–7.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.
Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.
Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.
Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.
Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Снегирева Ирина Илларионовна; Snegirevall@expmed.ru

MODERN APPROACHES TO VACCINES INTERCHANGEABILITY

I. I. Snegireva, K. E. Zatolochina, M. A. Darmostukova,
 R. N. Alyautdin, B. K. Romanov

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

Abstract: Research findings demonstrate the possibility of replacing the vaccines, when used in accordance with the recommended dosage and administration schedule specified by the manufacturer. Control and regulatory authorities in many countries publish recommendations on how to proceed in case of the need to replace a vaccine with a similar one. However, in Russia there are no special normative documents regulating interchangeability of vaccines. It is necessary to define the concept of «interchangeability» of a vaccine as «changeability» and extend it to the possibility of continuing immunization course in a specific patient using a drug from a different manufacturer and the possibility of using vaccines with similar therapeutic indications produced by various manufacturers.

Key words: interchangeability; vaccine; toxoid; immunobiological products; vaccination.

For citation: Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. Modern approaches to vaccine interchangeability. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 3–8.

REFERENCES

1. Federal Law of Russian Federation of 22.12.2014 № 429-FZ, «On Amendments to the Federal Law «On Circulation of Medicines» (in Russian).
2. Borzova M. Interchangeability of biological medicines: fantasy or reality? Remedium 2014; (9): 6–13 (in Russian).
3. Mironov AN, ed. Guidance on the examination of medicines. V. 4. Moscow: Poligraf-Plus; 2014 (in Russian).
4. Chow SC, Liu JP. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 3rd ed. New York: CRC Press; 2008.
5. Ozeretskovsky NA, Zatolochina KE, Snegireva II. Proposals for the prevention of adverse events when using immunobiological drugs in the Russian Federation. Bezopasnost i risk farmakoterapii 2015; (2): 25–9 (in Russian).
6. Borisevich IV, Vorobieva MS, Gayderova LA, Gorbunov MA, Davydov DS, Ignatiev GM et al. Medical immunobiological preparations. Directory. V. 1. Vaccines. Moscow: Gella-print; 2010 (in Russian).
7. Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Khotova TYu, Alyautdin RN, Ozeretskovsky NA. et al. Vaccine Interchangeability. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya 2015; (8): 43–7 (in Russian).
8. Feldman S. Interchangeability of vaccines. Pediatric Infectious Disease Journal 2001; 20(11): 23–9.
9. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Principles of Vaccine Interchangeability. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-06-eng.php>.
10. Hepatitis B Vaccine. Position Paper WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2009; 84(40): 405–20.
11. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60(RR02): 1–60. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/r6002a1.htm>.
12. CDC. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. MMWR 2006; 55(RR16): 1–25. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/r5516a1.htm>.
13. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D. C.: Public Health Foundation; 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>.
14. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Principles of Vaccine Interchangeability. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-06-eng.php>.
15. Salisbury D, Ramsay M, eds. Public Health England. Immunization against Infectious Diseases. Part 2: The diseases, vaccinations and vaccines. 2013. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263311/Green_Book_Chapter_18_v2_0.pdf.
16. Australian Immunization Handbook. 10th ed. Part 4.5. Hepatitis B. 2015. Available from: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>.
17. Tatochenko VK, Ozeretskovsky NA, Fedorov AM. Immunoprophylaxis 2014 (reference). 12th ed. Moscow: Pediatr; 2014 (in Russian).
18. Zueva LP, ed. Preventive vaccination in health facilities. St. Petersburg; 2004 (in Russian).
19. Ozeretskovsky NA, Shalunova NV, Petruchuk EM, Indikova IN. Vaccinoprophylaxis of viral hepatitis B. Epidemiologiya i vaksino profilaktika 2015; (2): 87–95 (in Russian).
20. State register of medicines. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
21. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999.
22. Seto D, West DJ, Gilliam RR, Ioli VA, Ferrara DK, Rich B. Antibody responses of healthy neonates to two mixed regimens of hepatitis B vaccine. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18(9): 840–2.

23. Bush LM, Moonsammy GI, Boscia A. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine* 1991; (9): 807–9.
24. Kuzin SN. Vaccinoprophylaxis of Hepatitis B: successes and challenges. *Vaktsinatsiya* 2001; 3(15). Available from: <http://medi.ru/doc/15b1504.htm> (in Russian).
25. Connor BA, Phair J, Sack D, McEniry D, Hornick R, Banerjee D, et al. Randomised, double-blind study in healthy adults to assess the boosting effect of Vqta or Havrix after a single dose of Havrix. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(3): 396–401.
26. Zuckerman JN, Kirkpatrick CT, Huang M. Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim (160 AU) as compared with Havrix (1440 EL. U) as a booster following primary immunization with Havrix (1440 EL. U) against hepatitis A. *J Travel Med*. 1998; 5(1): 18–22.
27. Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, South-Paul JE, Smith JA, Cruess D, et al. Randomised, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine* 2000; 19(7/8): 743–50.
28. Holzer BR, Hatz C, Schmidt-Sissolak D, Gluck R, Althaus B, Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomised controlled trial. *Vaccine* 1996; 14(10): 982–6.
29. Holzer BR, Hatz C, Schmidt-Sissolak D, Gluck R, Althaus B, Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomised controlled trial. *Vaccine* 1997; 15(2): 230–6.
30. Just M, Berger R, Dreschler H, Brantschen S, Gluck R. A single vaccination with an inactivated hepatitis A liposome vaccine induces protective antibodies after only two weeks. *Vaccine* 1992; 10(11): 737–9.
31. Loutan L, Bovier P, Althaus B, Gluck R. Inactivated virosome hepatitis A vaccine. *Lancet* 1994; 343(8893): 322–4.
32. Beck B, Hatz C, Loutan L, Steffen R. Immunogenicity of booster vaccination with a virosomal hepatitis A vaccine after primary immunization with an aluminium-adsorbed hepatitis A vaccine. *J Travel Med*. 2004; 11(4): 201–7.
33. Sabanin YuV, Kuzin SN. Features of vaccine «Avaxim» according to domestic and foreign literature. *Vaktsinatsiya* 2005; (2). Available from: <http://medi.ru/doc/15b3903.htm>.
34. Public Health Agency of Canada. National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide. Principles of Vaccine Interchangeability. 2013. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/>.
35. Medunitsyn NV. Medical immunobiological preparations: a handbook. V. 2. Moscow: Gella-Print; 2010.
36. Chuprinina RP, Alekseeva IA, Obukhov Yul, Soloviev EA. The effectiveness of immunization pertussis combination vaccines containing whole-cell or acellular pertussis vaccine. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* 2014; (4): 4–13 (in Russian).
37. Babachenko IV. Current concepts of immunogenicity and prophylactic efficacy of acellular DTP vaccines based on complex antigens *Pertussis coli*. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2005; 4(5): 35–41 (in Russian).
38. Fedorov AM, Tatochenko VK. Acellular pertussis vaccine – a new stage in the fight against this infection. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2005; 4(2): 87–91 (in Russian).
39. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, Rennels MB, Englund JA, Yerg DE, et al. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. *Pediatrics* 2000; 105(1): e11.
40. Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM, Decker MD, et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. *Pediatrics* 1997; 100(5): 772–88.
41. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002; 51: RR-2.
42. Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 23–9.
43. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998; 16: 1907–16.
44. Taranger J, Trollfors B, Bergfors E, Knutsson N, Sundh V, Lagergerd T, et al. Mass vaccination of children with pertussis toxoid: Decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 1004–9.
45. Wirsing von Konig CH, Herden P, Palitzsch D, Schneeweiss B, Bier N. Immunogenicity of acellular pertussis vaccines using two vaccines for primary immunization. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 757–9.
46. Greenberg DP, Pickering LK, Senders SD, Bissey JD, Howard RA, Blatter MM, et al. Interchangeability of 2 diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 666–72.
47. Tatochenko VK. Combination vaccines. *Vaktsinatsiya* 2008; (5–6): 3–7 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Snegireva II. Head of the Department for Expert Evaluation of Adverse Effects of Medical Immunobiological Products of the Centre for Expert Evaluation of Drug Safety. Candidate of Medical Sciences.

Zatolochina KE. Head of the Department for Research and Analysis of the Centre for Expert Evaluation of Drug Safety. Candidate of Medical Sciences.

Darmostukova MA. Senior Scientific Researcher of the Department for Expert Evaluation of the Safety of Medical Immunobiological Products of the Centre for Expert Evaluation of Drug Safety.

Alyautdin RN. Director of the Centre for Expert Evaluation of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences, Professor.

Romanov BK. Deputy Director-General for Scientific Work. Doctor of Medical Sciences.

Типовые инструкции по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов: анализ современных документов, регулирующих их подготовку

М. В. Журавлева^{1,2}, В. Г. Кукес^{1,2}, Ю. В. Олефир¹, Б. К. Романов¹, А. Б. Прокофьев^{1,2},
С. Ю. Сереброва^{1,2}, Г. И. Городецкая^{1,2}, В. В. Архипов^{1,2}, Н. Б. Лазарева²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119991, Москва, Россия

Статья поступила 24.08.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Подготовлен обзор современной нормативно-правовой базы и проектов нормативных документов, регулирующих порядок обращения взаимозаменяемых лекарственных препаратов применительно к типовым инструкциям по медицинскому применению; всего проанализировано более 70 документов. В результате анализа установлено, что в определениях терминов есть два похожих, но отличающихся понятия: воспроизведенный лекарственный препарат и взаимозаменяемый лекарственный препарат. Воспроизведенный лекарственный препарат не обязательно является взаимозаменяемым. Определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов осуществляется путем экспертизы при государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения. Установлены различия в нормативных требованиях Российской Федерации и ряда стран СНГ, ЕС, касающиеся вопросов подготовки и содержания Типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов. Отмечена необходимость учитывать не только сопоставимость биоэквивалентности как эквивалент взаимозаменяемости лекарственных препаратов, но и характеристику вспомогательных веществ, установление терапевтической эквивалентности по результатам доклинических и клинических исследований. Выявленные различия являются основой для дальнейшей гармонизации нормативно-правового регулирования в области формирования Типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: типовая инструкция по медицинскому применению; взаимозаменяемые лекарственные препараты; нормативно-правовые документы; вспомогательные вещества; доклинические исследования; клинические исследования; обращение лекарственных средств.

Библиографическое описание: Журавлева МВ, Кукес ВГ, Олефир ЮВ, Романов БК, Прокофьев АБ, Сереброва СЮ, Городецкая ГИ, Архипов ВВ, Лазарева НБ. Типовые инструкции по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов: анализ современных документов, регулирующих их подготовку. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 9–14.

1. АНАЛИЗ ДЕЙСТВУЮЩЕЙ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ, РЕГУЛИРУЮЩЕЙ ПОРЯДОК ОБРАЩЕНИЯ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ТИПОВЫМ ИНСТРУКЦИЯМ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Авторами проведен анализ нормативных документов Российской Федерации, государств-членов ЕАЭС, ЕС, США, других государств и международных организаций, регулирующих порядок обращения лекарственных средств применительно к Типовым инструкциям по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов (ТИМПВЛП) [1, 6, 19].

В России основным законом, регулирующим все основные процессы, связанные с лекарственным препаратом (ЛП), от создания химической молекулы до процесса завершения «жизненного цикла» и ухода из обращения, является Федеральный закон Российской Федерации от 16.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1, 4]. К сфере регулирования этого закона относятся правоотношения,

связанные с обращением лекарственных средств (ЛС), включающие основные этапы обращения лекарственного средства от этапа разработки до этапа уничтожения ЛС.

В нормативной документации при определении терминов есть два похожих, но отличающихся понятия: воспроизведенный ЛП и взаимозаменяемый ЛП. Определения и того, и другого понятия содержатся в статье 4 Федерального закона (раздел «Основные понятия») [2, 4].

«Воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями» (пункт 12) [2, 3].

«Взаимозаменяемый лекарственный препарат — лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в

отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения» (пункт 12.3).

В законе эти понятия разделены [1, 2]. То есть воспроизведенный ЛП не обязательно является взаимозаменяемым (хотя может им быть) и наоборот.

Определение «взаимозаменяемый лекарственный препарат» введено Федеральным законом Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», который вступил в силу с 1 июля 2015 г. В этом же документе устанавливается порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов [1, 4].

Определение референтного препарата приводится в этой же статье: «референтный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 настоящего Федерального закона <...> в отношении лекарственных средств для медицинского применения, в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата» [6, 16].

Таким образом, определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов можно охарактеризовать как сравнение референтного и взаимозаменяемого лекарственных препаратов и установление на основании такого сравнения их эквивалентности. Данное сравнение осуществляется путем экспертизы, проводимой в процессе государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения [19].

2. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ДОКУМЕНТОВ ПО ФОРМИРОВАНИЮ РЕЕСТРА ТИПОВЫХ ИНСТРУКЦИЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Федеральным законом Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» были внесены изменения в статью 18 [4].

В статью 5 «Полномочия федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств» добавлен пункт 22, касающийся Реестра типовых инструкций по медицинскому применению. Данная статья предписывает формирование Реестра, в ней также определено, что ответственность за это возлагается на Министерство здравоохранения Российской Федерации, и в ближайшее время появятся новые нормативно-правовые акты по данному разделу регулирования [11].

Необходимо отметить, что со стороны ФАС поступали предложения, касающиеся обсуждения вопроса о том, что инструкция взаимозаменяемого ЛП не должна превосходить инструкцию референтного ЛП [5]. Приводятся примеры, когда у взаимоза-

меняемого ЛП прописано больше показаний, меньше побочных эффектов и т.п. Это также необходимо учитывать при формировании ТИМПВЛП.

Согласно документу «Предложения ФАС по развитию конкуренции на рынках лекарственных средств на 2015–2016 годы», который создан в конце 2014 г., на январь 2018 г. намечена реализация следующих предложений:

- принятие приказа Минздрава России о реестре типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов;

- введение требований унификации инструкций по медицинскому применению, установление автоматического внесения изменений во все аналогичные препараты при изменении данных о противопоказаниях и побочных эффектах одного из взаимозаменяемых лекарственных средств.

Для формирования структуры ТИМПВЛП важно провести анализ всех существующих положений в действующих нормативно-правовых документах, которые определяют правила терминологической принадлежности ЛП к категории «взаимозаменяемый ЛП» [6, 7, 10].

Так, Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.10.2015 г. № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» (вместе с «Правилами определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения») [2] вводятся «Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».

Взаимозаменяемость лекарственного препарата определяется в процессе его государственной регистрации на основании сравнения с референтным лекарственным препаратом по параметрам, определенным Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», при проведении комиссией экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» экспертизы качества лекарственного средства или экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата.

Определение взаимозаменяемости биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (биоаналога) осуществляется с учетом полученных по результатам проведения клинических исследований данных об отсутствии у него клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности по сравнению с референтным лекарственным препаратом [12, 18].

Вывод о взаимозаменяемости (невзаимозаменяемости) лекарственного препарата оформляется в виде приложения к заключению комиссии экспертов по форме, утверждаемой Минздравом России.

Определен круг лекарственных препаратов, на которые действие Правил не распространяется (в том числе референтные лекарственные препараты, лекарственные растительные препараты, гомеопатические лекарственные препараты), а, следовательно, для данной категории ЛП не будет соответствовать ТИМПВЛП [2, 4].

Важным для анализа в рамках создания ТИМПВЛП является документ «Решение о состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств-участников СНГ» [5, 7].

Совет глав государств Содружества Независимых Государств в том числе решил:

«Правительствам государств-участников СНГ при развитии рынка лекарственных средств и совершенствовании его регулирования учитывать выводы и предложения, содержащиеся в Докладе, обратив особое внимание на формирование необходимых регуляторных правил и решение вопроса взаимозаменяемости лекарственных средств» [5, 7].

В Докладе представлены предложения, касающиеся взаимозаменяемых ЛП:

- установить нормативными актами единообразие содержания инструкций воспроизведенных и оригинальных лекарственных препаратов, автоматическое внесение изменений в инструкции по медицинскому применению всех аналогичных препаратов при изменении данных о противопоказаниях и побочных эффектах одного из взаимозаменяемых лекарственных средств, а также создание номенклатуры лекарственных форм, позволяющей их унифицировать, и введение требований регистрации стандартных дозировок;

- обеспечить информирование врачебного сообщества, государственных заказчиков и граждан о взаимозаменяемых лекарственных средствах, а также установление обязательных требований к выписке рецептов на рецептурных бланках по международным непатентованным наименованиям, позволяющим пациентам осуществлять выбор между несколькими взаимозаменяемыми лекарственными препаратами по наилучшей цене.

В документе особым пунктом прописано, что необходимо «установить нормативными актами единообразие содержания инструкций воспроизведенных и оригинальных лекарственных препаратов», выделено требование «обеспечить информирование врачебного сообщества, государственных заказчиков и граждан о взаимозаменяемых лекарственных средствах, а также установление обязательных требований к выписке рецептов на рецептурных бланках по международным непатентованным наименованиям».

Указанные данные необходимо учесть при формировании ТИМПВЛП и составлении Реестра. В данном документе особенно подчеркивается, что в настоящее время процедура приведения инструкций по медицинскому применению воспроизведенных лекарственных препаратов в соответствие с инструкциями по медицинскому применению оригинальных лекарственных препаратов присутствует только в Армении и Украине. Необходимо также отметить, что в разных странах, в том числе государствах-членах ЕАЭС, используется различная терминология для воспроизведенных, оригинальных, референтных лекарственных препаратов [13, 17, 18].

3. ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА ПРОЕКТОВ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ПОДГОТОВКИ ТИПОВЫХ ИНСТРУКЦИЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Взаимозаменяемость лекарственных препаратов для медицинского применения определяется в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.

В настоящее время Минздравом России разработан проект Постановления Правительства Российской Федерации «Об утверждении Правил определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов

для медицинского применения» [2]. Согласно данному проекту, определение взаимозаменяемости проводится для всех впервые регистрируемых в Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в Российской Федерации до 1 июля 2015 г., за исключением:

- референтных лекарственных препаратов;
- лекарственных растительных препаратов;
- гомеопатических лекарственных препаратов;
- лекарственных препаратов, которые разрешены для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет и в отношении которых невозможно проведение исследования их биоэквивалентности.

Вышеуказанным проектом предусмотрено определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов в следующих случаях:

- при проведении государственной регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации;
- при внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат для медицинского применения, при наличии заявления об определении взаимозаменяемости, поданного держателем или владельцем регистрационного удостоверения на лекарственный препарат для медицинского применения.

Следует отметить, что в соответствии со статьей 3 Федерального закона Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ, с 1 июля 2015 г. на ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России возлагается функция определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных до дня вступления в силу указанного Федерального закона [1]. Данная функция будет осуществляться при проведении экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения в части экспертизы качества лекарственного средства и/или экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения на основании задания соответствующего уполномоченного федерального органа исполнительной власти до 31 декабря 2017 г.

Кроме того, в пункте 5 статьи 3 Федерального закона Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ установлено, что уполномоченный федеральный орган исполнительной власти обязан выдать федеральному государственному бюджетному учреждению по проведению экспертизы лекарственных средств задание на 2015–2017 гг. по определению взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных до 1 июля 2015 г.

Информация о взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения подлежит включению в государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 г.

Важное значение для формирования ТИМПВЛП будут иметь положения, которые отражены в Проекте наиболее полного и детального содержания по вопросу требований и нормативной базы к ТИМПВЛП [14, 15].

Таким документом является Распоряжение Совета Евразийской экономической комиссии № 187

от 29.12.2015 г. «О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» [8, 9].

Этот документ носит технический характер. В документе указано: «Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения (далее — ОХЛП) содержит официальную информацию о лекарственном препарате для медицинского применения, предназначенную для медицинских работников в целях правильного назначения лекарственного препарата и контроля за его применением».

В данном документе описываются требования, как должна выглядеть общая характеристика ЛП, а инструкция уже составляется на основе ОХЛП.

В Проекте представлен «Шаблон общей характеристики лекарственного препарата» (Приложение 10), а также подробно описано, какая информация, что именно и как должно быть указано в каждом разделе.

ОХЛП является основным источником информации для медицинских работников о безопасном и эффективном использовании лекарственного препарата. Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш, далее — ЛВ) лекарственного препарата составляется в соответствии с ОХЛП.

Упоминаний о реестре в документе нет, однако указано, что сведения о лекарственном препарате вносятся в единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Союза.

Проводя анализ нормативно-правовой базы действующих документов и документов, которые находятся в стадии Проекта, необходимо выделить следующее: инструкция воспроизведенного ЛП (дженерика) должна соответствовать инструкции референтного (оригинального) препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение современной нормативно-правовой базы по вопросу о создании ТИМПВЛП позволяет сделать вывод о необходимости дальнейшего тщательного анализа документов, гармонизации требований и положений в рамках ЕАЭС, необходимости дальнейшего проведения научного обеспечения при формировании основных положений и содержания «Шаблона» при подготовке ТИМПВЛП. Отмечена необходимость придерживаться параметрической системы взаимозаменяемости, где будут учитываться не только сопоставимость биоэквивалентности как эквивалент взаимозаменяемости ЛП, но и ряд других признаков (в том числе характеристика вспомогательных веществ, установление терапевтической эквивалентности по результатам доклинических и клинических исследований и др.). Важное значение при работе над составлением требований к ТИМПВЛП и созданием «шаблона» имеет полное соблюдение требований нормативно-правовой базы, которое позволит отразить в ТИМПВЛП положения, подтверждающие фармацевтическую, фармакокинетическую, терапевтическую эквивалентность взаимозаменяемых лекарственных препаратов [16, 17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.10.2015 г. № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».
3. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
5. Перечень поручений Председателя Правительства Российской Федерации от 01.07.2014 г. № ДМ-П36-4825.
6. Хельсинская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».
7. Заседание Экономического совета СНГ от 17.06.2015 г. № 66, Санкт-Петербург. Решение Экономического совета СНГ «О состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств-участников СНГ». Доклад «О состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств-участников СНГ».
8. Распоряжение Коллегии Евразийской Экономической Комиссии от 29.12.2015 г. № 187. О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения».
9. Распоряжение Коллегии Евразийской Экономической Комиссии от 29.12.2015 года № 187 «Шаблон общей характеристики лекарственного препарата». Приложение № 10 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.
10. Методические рекомендации «Подготовка текста инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата». ФГУ «НЦЭСМП» Росздравнадзора; 2009.
11. Справочник РЛС. Раздел «Аптечка для проверки взаимодействия». Available from: www.rlsnet.ru.
12. Отделенов ВА, Новакова АН, Карасев АВ, Яшина ЛП, Паюшкин СА, Сычев ДА и др. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре. Клиническая фармакология и терапия 2012; (5): 81–5.
13. Interactions checker. Available from: www.drugs.com.
14. Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 г. № 748н «Об утверждении порядка выдачи разрешений на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения».
15. Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 г. № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».
16. Березовская ИВ, Гуськова ТА, Дурнев АД. Методические рекомендации по изучению безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов. Биомедицина 2011; (3): 78–80.
17. Береговых ВВ, Мешковский АП. Нормирование фармацевтического производства. М.: Ремедиум; 2001.
18. Жердев ВП, Колыванов ГБ, Литвин АА, Сариев АК. Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможное решение. Экспериментальная и клиническая фармакология 2003; (2): 60–4.
19. Коношкова АН, Савченко АЮ, Давыдова КС, Раменская ГВ, Кулес ВГ. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA. Ремедиум 2011; (5): 54–7.

ОБ АВТОРАХ

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

Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Кукес Владимир Григорьевич. Руководитель научного направления, академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.

Прокофьев Алексей Борисович. Директор Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств

и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Городецкая Галина Ивановна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии.

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

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Лазарева Наталья Борисовна. Профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Журавлева Марина Владимировна; mvzhuravleva@mail.ru

STANDARD INSTRUCTIONS FOR MEDICAL USE OF INTERCHANGEABLE DRUGS: ANALYSIS OF MODERN REGULATORY DOCUMENTS

M. V. Zhuravleva^{1,2}, V. G. Kukes^{1,2}, Yu. V. Olefir¹, B. K. Romanov¹, A. B. Prokofiev^{1,2},
S. Yu. Serebrova^{1,2}, G. I. Gorodetskaya^{1,2}, V. V. Arkhipov^{1,2}, N. B. Lazareva²

¹ Federal State Budgetary Institution

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

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

Abstract: The article presents a review of modern regulatory and legal framework and draft regulatory documents on circulation of interchangeable drugs with regard to standard instructions for medical use. The analysis included more than 70 documents. There are two slightly different notions in this field: a generic drug and an interchangeable drug. A generic drug is not necessarily an interchangeable drug. The interchangeability of a drug is determined during pre-marketing evaluation. Some differences concerning normative requirements to the content of standard instructions for interchangeable drugs have been observed when comparing the regulatory framework of Russia, CIS countries and the EU. It is necessary to look not only at bioequivalence as an equivalent of interchangeability, but also take into account characteristics of excipients, and therapeutic equivalence based on preclinical and clinical trial results. The analysis of differences in regulatory documents can form the basis for further harmonization of requirements to instructions for medical use of interchangeable drugs.

Key words: standard instruction for medical use; interchangeable drugs; regulatory and legal framework; excipients; preclinical studies; clinical trials; circulation of medicines.

For citation: Zhuravleva MV, Kukes VG, Olefir YuV, Romanov BK, Prokofiev AB, Serebrova SYu, Gorodetskaya GI, Arkhipov VV, Lazareva NB. Standard instructions for medical use of interchangeable drugs: analysis of modern regulatory documents. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 9–14.

REFERENCES

1. Federal Law of 22.12.2014, № 429-FZ «On Amendments to the Federal Law № 61-FZ «On Circulation of Medicines» (in Russian).
2. Decree of Government of the Russian Federation of 28.10.2015, № 1154 «On the procedure for determining the interchangeability of drugs for medical use» (in Russian).
3. Federal Law of 21.11.2011, № 323-FZ «On the bases of the health care of citizens in the Russian Federation» (in Russian).
4. Federal Law of 12.04.2010, № 61-FZ «On Circulation of Medicines» (in Russian).
5. The list of assignments of Chairman of the Government of the Russian Federation of 01.07.2014, № DM-P36 – 4825 (in Russian).
6. Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical Principles for Medical Research with human as a subject» (in Russian).
7. The meeting of the CIS Economic Council of 17.06.2015, № 66, St. Petersburg. The decision of the CIS Economic Council «On the state of competition in product markets medicines CIS member states». The report «On the state of competition in product markets medicines CIS member states» (in Russian).
8. The order of the Board of the Eurasian Economic of 29.12.2015, № 187. On the draft decision of the Council of the Eurasian Economic Commission «On approval of requirements for medical application of drugs and the general characteristics of drugs for medical use» (in Russian).
9. The order of the Board of the Eurasian Economic Commission of 29.12.2015, № 187 «Template general characteristics of the drug». The application № 10 to the Requirements for instructions on medical use of the drug and the general characteristics of the drug for medical use (in Russian).
10. Guidelines «Preparing text for medical use of the drug instructions». FGU «NCESMP»; 2009 (in Russian).
11. Handbook RLS. Section «Medicine chest to test the interaction». Available from: www.rlsnet.ru (in Russian).

12. Otdelenov VA, Novakova AN, Karasev AV, Yashina LP, Payuschik SA, Sychev DA, et al. Evaluation of the frequency of potentially significant drug interactions in patients with polypharmacy in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2012; (5): 81–5 (in Russian).
13. Interactions checker. Available from: www.drugs.com.
14. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia of 26.08.2010 № 748n «On approval of the issuance of permits to conduct clinical studies of a drug for medical use» (in Russian).
15. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia of 26.08.2010 № 757n «On approval of the procedure of monitoring the safety of medicinal products for medical use, registration of adverse events, serious adverse reactions, unexpected adverse reactions in the use of drugs for medical use» (in Russian).
16. Berezovskaya IV, Guskova TA, Durnev AD. Guidelines for security studies of generic drugs. *Biomeditsina* 2011; (3): 78–80 (in Russian).
17. Beregovykh VV, Meshkovskiy AP. Rationing pharmaceutical production. Moscow: Remedium; 2001 (in Russian).
18. Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK. Harmonization of bioequivalence studies of drugs: problems and their possible solution. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2003; (2): 60–4 (in Russian).
19. Konyushkova AN, Savchenko AY, Davydova KS, Ramenskaya GV, Kukes VG. Review of the requirements for bioequivalence studies of generic drugs. *FDA Requirements. Remedium* 2011; (5): 54–7 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Zhuravleva MV. Deputy director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kukes VG. Head of the scientific direction. Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, professor.

Olefir YuV. Director-General. Doctor of Medical Sciences.

Romanov BK. Deputy Director-General for the scientific work. Doctor of Medical Sciences.

Prokofiev AB. Director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Serebrova SYu. Chief researcher of the Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Gorodetskaya GI. Researcher of the Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center.

Arkhipov VV. Head of the Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center.

Doctor of Medical Sciences, professor.

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

Lazareva NB. Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propaedeutics. Doctor of Medical Sciences.

Альтернативный метод оценки содержания примесей в антимикробных препаратах

С. И. Кулешова, Т. И. Пшеничных, Е. П. Симонова

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

Статья поступила 08.07.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Показана возможность проведения испытания методом хроматографии в тонком слое сорбента с последующей оценкой ТСХ-хроматограмм с помощью спектроденситометра для определения примесей в таблетках ципрофлоксацина. При использовании хроматографических пластинок НРТС silica gel 60F₂₅₄, подвижной фазы дихлорметан:метанол:аммиак:ацетонитрил (30:40:20:10) получены хроматограммы, позволяющие количественно оценить содержание этилендиаминового аналога ципрофлоксацина в лекарственной форме «таблетки». Полученные результаты статистически согласуются с данными, определенными валидированной методикой. Предложенный метод дает возможность подтверждать результаты определения идентифицированной примеси при получении значений, не соответствующих заявленным нормам.

Ключевые слова: ципрофлоксацин; этилендиаминовый аналог ципрофлоксацина; хроматография в тонком слое сорбента; метод спектроденситометрии; ТСХ-хроматограммы.

Библиографическое описание: Кулешова СИ, Пшеничных ТИ, Симонова ЕП. Альтернативный метод оценки содержания примесей в антимикробных препаратах. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 15–19.

Проблеме оценки качества препарата по содержанию родственных примесей в лекарственных средствах (ЛС) уделяется большое внимание в отечественных и международных руководствах и стандартах [1–4]. Учитывая, что наличие возможных примесей в лекарственных препаратах может оказывать негативное воздействие, в том числе тератогенное, мутагенное, канцерогенное, на принимающих такие препараты больных, методы, используемые для определения содержания примесей конкретных ЛС, должны обеспечивать достоверность получаемых результатов. Наиболее распространенными методами определения специфических примесей в ЛС в настоящее время являются хроматографические методы: хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). В антимикробных ЛС в качестве основного метода определения примесей действующих веществ ведущими фармакопеями рекомендован метод ВЭЖХ [5, 6]. Тем не менее, разработка альтернативных методов позволит обеспечить дополнительную оценку результатов, получаемых рутинным методом, что особенно важно при получении значений по содержанию специфических примесей, выходящих за нормируемые пределы спецификации; кроме того, дополнительные методы могут использоваться при аттестации фармакопейных стандартных образцов для более полной оценки степени их чистоты.

Цель работы — проанализировать возможность определения идентифицированных примесей ципрофлоксацина методом ТСХ с количественной ТСХ-хроматограммой методом спектроденситометрии.

Метод ТСХ в настоящее время является одним из широко распространенных методов оценки качества ЛС, он экспрессивен и более экономичен, чем метод

ВЭЖХ. Прямые спектрофотометрические измерения опытных веществ непосредственно на пластинках позволяют определять их количества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны субстанция ципрофлоксацина, производства Аарти Драгс Лимитед, Индия и таблетки ципрофлоксацина, «Ципробай®», 250 мг», производства «Байер Шеринг Фарма АГ», Германия.

Ципрофлоксацин (1-циклопропид-6-фтор-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты) — высокоактивное соединение, обладающее широким спектром антибактериального действия. Препараты ципрофлоксацина характеризуются высоким клиническим эффектом и прочно вошли в медицинскую практику. Основным продуктом деградации ципрофлоксацина является его этилендиаминовый аналог (примесь С по Европейской фармакопее), нормируемый в субстанциях и в таблетках, при этом допустимое количество этой примеси в таблетках выше, чем в субстанциях: «не более 0,5 %» и «не более 0,2 %» соответственно [5–7].

Аналогичные нормы приведены в большинстве нормативных документов на зарегистрированные в Российской Федерации ЛС ципрофлоксацина. Кроме этилендиаминового аналога в субстанции ципрофлоксацина нормируются следующие идентифицированные примеси: фторхинолоновой кислоты (примесь А) и дефторципрофлоксацина (примесь В), декарбоксиципрофлоксацина (примесь Е) и 7-хлор-6-пиперазинил аналога ципрофлоксацина (примесь D). Фторхинолоновая кислота определяется методом ТСХ, остальные соединения — методом ВЭЖХ, норма для всех известных примесей приведена: «не более 0,2 %» [5–7].

Ведомости НЦЭСМП. Октябрь – декабрь 2016. № 4

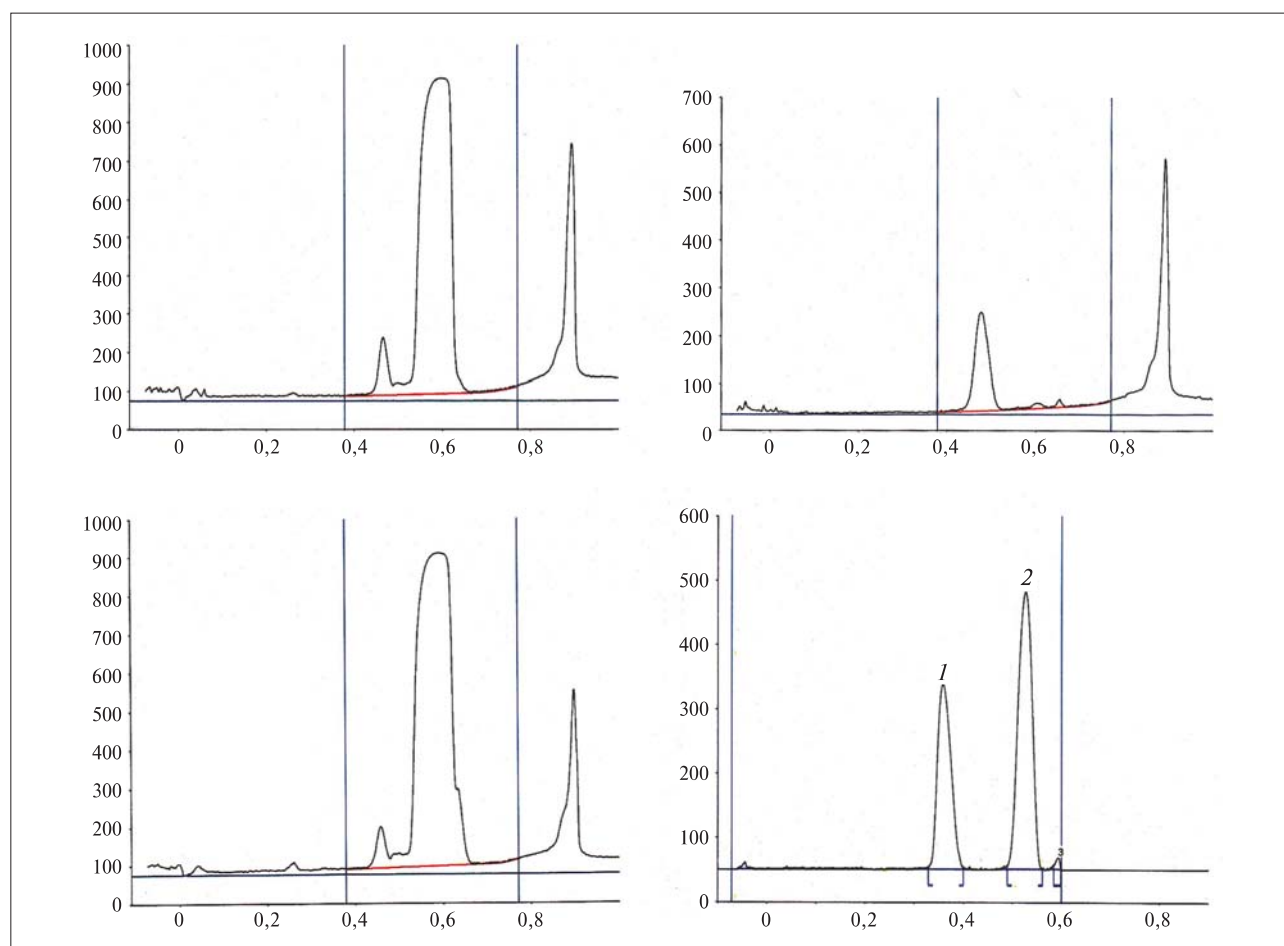


Рис. 3. Спектры поглощения зон адсорбции на хроматограммах: 1) раствора 1 таблеток ципрофлоксацина, 2) раствора 3 субстанции ципрофлоксацина гидрохлорида, 3) раствора 8 стандартного образца этилендиаминового аналога ципрофлоксацина, 4) раствора 9 для проверки разделительной способности

для проверки разделительной способности — 75 мкг ципрофлоксацина и 0,75 мкг примеси С представлены на рисунке 1. Этилендиаминовый аналог нанесен на пластинку в количестве, соответствующем их предельному содержанию в таблетках. При просмотре в УФ-свете при длине волны 365 нм на хроматограмме раствора 1 и раствора 3 обнаружены четко различимые зоны адсорбции этилендиаминового аналога, которые характеризуются подвижностью со значением R_f — 0,46, соответствующим R_f примеси С на хроматограмме раствора 8.

Кроме примеси С на хроматограммах растворов таблеток и растворов субстанции наблюдаются пятна примесей с R_f — 0,26, R_f — 0,33, идентифицировать которые не представляется возможным ввиду отсутствия веществ-свидетелей.

Оценку разделительной способности оценивали по параметру R_{st} как менее зависимому от колебаний условий проведения испытаний. Показатель R_{st} рассчитывали по отношению R_f примеси С к R_f ципрофлоксацина. Среднее значение из пяти независимых определений на хроматограммах, полученных в разные дни, составило 0,72 (RSD — 1,24 %).

Предел обнаружения этилендиаминового аналога в приведенных условиях хроматографирования ус-

тановлен на уровне 0,15 мкг или 0,1 % от концентрации ципрофлоксацина в исследуемых растворах.

Содержание примесей при визуальной детекции можно определить только полуколичественно путем сравнения величин и интенсивности окрашивания зон адсорбции. Поэтому следующий этап нашей работы заключался в снятии спектров отражения на приборе «TLC Scanner 4» в максимуме поглощения ципрофлоксацина в воде 278 нм. Определение максимума поглощения ципрофлоксацина и его примеси С представлено на рисунке 2. Показано, что

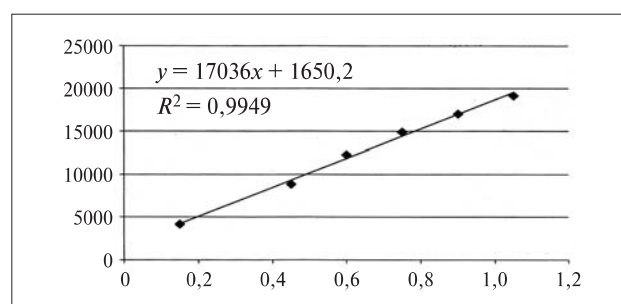


Рис. 4. Графическое представление линейности. Ось абсцисс — количество этилендиаминового аналога в зонах адсорбции, мкг. Ось ординат — площади пиков этилендиаминового аналога

максимум поглощения зон адсорбции как ципрофлоксацина, так и его этилендиаминового аналога близки и отличаются незначительно, для основного соединения максимум поглощения при длине волны 278 нм, для примеси — 276 нм. Типичные спектры поглощения представлены на рисунке 3. Анализ полученных спектров показал, что пик примеси С четко идентифицируется при сканировании хроматограмм испытуемых растворов (1) и (3) и сопоставим по положению с аналогичным пиком на хроматограмме раствора стандартного образца этилендиаминового аналога. Содержание примеси С рассчитывали только в таблетках ципрофлоксацина по общепринятой формуле с учетом площадей пиков и концентраций испытуемых растворов и раствора стандартного образца примеси. Определение количественного содержания данной примеси в субстанции ципрофлоксацина не представилось возможным из-за недостаточного количества экспериментальных данных. Предварительно проведена оценка линейности методики путем установки зависимости между содержанием примеси С в зонах адсорбции и площадями пиков, рассчитанных по спектрам поглощения. Установлено, что коэффициент корреляции 0,9949 в диапазоне от 0,15 мкг до 1,5 мкг, что соответствует от 0,1 % до 0,7 %. Графическое представление линейности — на рисунке 4.

Количественной оценкой ТСХ-хроматограмм получены следующие результаты: 0,19 % среднее из трех определений (0,16 %; 0,18 %; 0,22 %), стандартное отклонение 0,031 при уровне значимости 0,05.

Полученные результаты сравнили с данными, определенными ранее методом ВЭЖХ с использованием валидированной методики: среднее значение 0,20 % (0,18 %; 0,20 %; 0,22 %) стандартное отклонение 0,028 при уровне значимости 0,05. При проверке различий средних величин с помощью двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента сопоставимость полученных результатов подтверждена [8].

Таким образом, метод спектроденситометрии для оценки ТСХ-хроматограмм позволяет количественно оценить содержание идентифицированных примесей, в частности этилендиаминового аналога, полученные результаты согласуются с экспериментальными данными, определенными валидированной методикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. Т. 1–3. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
2. ICH, Q3B(R). Impurities in Drug Products (Nov. 2003).
3. FDA, Guidance for Industry — ANDAs: Impurities in Drug Substances (Rockville, MD, Jan. 2005).
4. ICH, Q3A(R). Impurities in New Drug Substances (Feb. 2003).
5. European Pharmacopoeia. 8th ed.
6. United States Pharmacopoeia. USP 40-NF 35. Nov 1 2016, May 1 2017. Available from: <http://www.usp.org/usp-nf/development-process/publication-comment-schedule>.
7. British Pharmacopoeia; 2016. Available from: <http://pharmacopoeia.com/BP2016>.
8. Рекомендации по межгосударственной стандартизации «Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки». РМГ 61–2003. М.; 2010.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
 Кулешова Светлана Ивановна. Начальник лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. биол. наук.
 Пшеничных Татьяна Ивановна. Эксперт 2-й категории лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
 Симонова Елена Павловна. Ведущий эксперт лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Кулешова Светлана Ивановна; Kuleshova@expmed.ru

ALTERNATIVE METHOD FOR DETERMINING IMPURITIES IN ANTIMICROBIAL MEDICINES

S. I. Kuleshova, T. I. Pshenichnykh, E. P. Simonova

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

Abstract: The article investigates the possibility of using thin-layer chromatography and spectrodensitometer analysis of TLC-chromatograms to determine impurities in ciprofloxacin tablets. HPTLC silica gel 60F₂₅₄ chromatographic plates and the mobile phase dichloromethane:methanol:ammonia:acetonitrile (30:40:20:10) were used to obtain chromatograms that enabled quantitative determination of ciprofloxacin ethylenediamine analogue in the tablet dosage form. The results of testing were consistent with the data obtained by a validated method. The proposed method makes it possible to determine an identified impurity if the data obtained from tests do not comply with the specification.

Key words: ciprofloxacin; ciprofloxacin ethylenediamine analogue; thin-layer chromatography (TLC); spectrodensitometry; TLC-chromatograms.

For citation: Kuleshova SI, Pshenichnykh TI, Simonova EP. Alternative method for determining impurities in antimicrobial medicines. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 15–19.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. V. 1–3. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
2. ICH, Q3B(R). Impurities in Drug Products (Nov. 2003).
3. FDA, Guidance for Industry — ANDAs: Impurities in Drug Substances (Rockville, MD, Jan. 2005).
4. ICH, Q3A(R). Impurities in New Drug Substances (Feb. 2003).
5. European Pharmacopoeia. 8th ed.
6. United States Pharmacopoeia. USP 40-NF 35. Nov 1 2016, May 1 2017. Available from: <http://www.usp.org/usp-nf/development-process/publication-comment-schedule>.
7. British Pharmacopoeia; 2016. Available from: <http://pharmacopoeia.com/BP2016>.
8. Recommendations on interstate standardization «Indicators of precision, accuracy, preciseness of the quantitative chemical analysis techniques. Evaluation methods». RMG 61–2003. Moscow; 2010 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Kuleshova SI. Head of the Laboratory of antibiotics of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality.

Candidate of Biological Sciences.

Pshenichnykh TI. 2nd professional category expert of the Laboratory of antibiotics of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality.

Simonova EP. Leading expert of the Laboratory of antibiotics of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality.

Биологические механизмы естественной цитопротекции — перспективное направление создания новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии

М. В. Покровский¹, В. В. Гуреев¹, Е. Г. Ступакова², О. Е. Анциферова¹,
Т. И. Локтева¹, Л. А. Жилинкова³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Белгород, Россия

² Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной Перинатальный Центр», 305005, Курск, Россия

³ Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет», 305029, Курск, Россия

Статья поступила 17.02.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Преэклампсия является частым и опасным заболеванием беременных, не имеющим тенденции к снижению. В приведенной статье описывается патогенез преэклампсии в соответствии с последними исследованиями. Одним из перспективных направлений создания лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии может быть активация биологических процессов цитопротекции, возникающих при ишемическом прекондиционировании. Приведены данные экспериментальных исследований и клинические наблюдения, которые позволяют обосновать перспективность указанного направления.

Ключевые слова: преэклампсия; эндотелиальная дисфункция; ишемическое прекондиционирование; фармакологическое прекондиционирование; цитопротекция.

Библиографическое описание: Покровский МВ, Гуреев ВВ, Ступакова ЕГ, Анциферова ОЕ, Локтева ТИ, Жилинкова ЛА. Биологические механизмы естественной цитопротекции — перспективное направление создания новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 20–27.

Преэклампсия является одним из самых частых и опасных заболеваний, встречающихся в акушерской практике. По данным разных авторов частота данной патологии колеблется от 6 до 20 % [1–5]. Летальность при преэклампсии достигает 25 % среди всех случаев материнской смертности [3], преждевременные роды наблюдаются в 20–30 % случаев. Перинатальная заболеваемость составляет 56 %, а перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную, достигая 12 % [6].

Этиологические аспекты развития преэклампсии в научных кругах по-прежнему вызывают жаркие дискуссии. Существует несколько теорий развития гестоза: иммунная, теория дезадаптации, ишемии плаценты, гормональная, токсического воздействия, наследственная и т.д. [6–8].

В отношении патогенеза преэклампсии хоть и остается большое количество белых пятен, но определены основные его положения, а все вновь открываемые сведения скорее дополняют полноту патологических событий. Признано, что его ключевым патогенетическим звеном является генерализованная дисфункция эндотелия [9–11].

Выделяют несколько возможных причин, приводящих к нарушению функции эндотелия.

1. Нарушение ангиогенеза и апоптоза в плаценте. Многие авторы при морфологическом исследовании плаценты описывают специфическую гистологическую картину, заключающуюся в диспропорциях развития ее пограничного участка между материнской и

плодными частями [12–14]. Происходит неполная инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии матери. Уровень зрелости самих спиральных артерий при преэклампсии не достигает уровня нормальной беременности. В результате спиральные артерии сохраняют эндотелий, эластический слой и средний мышечный слой. Увеличенное пространство между кровотоками в спиральных артериях и ворсинами хориона, а также сохранившаяся способность самих спиральных артерий к вазоконстрикции приводят к ишемии трофобласта и повышению проницаемости фетоплацентарного барьера [14–16].

Гуморальные факторы, образовавшиеся в ответ на ишемию, а также, возможно, антигены плода, прошедшие через фетоплацентарный барьер с повышенной проницаемостью, при попадании в организм матери провоцируют накопление в плазме асимметричного диметиларгинина (ADMA), развитие генерализованной эндотелиальной дисфункции, вторичных ишемических явлений и оксидативного стресса [7, 11, 17, 18]. Перечисленные патологические явления ведут к снижению выработки NO, который является не только вазодилататором, но и опосредует действие и образование факторов роста эндотелия и подавляет апоптоз в плаценте. Таким образом, происходит замыкание порочного круга: дисангиогенез провоцирует недостаток NO, недостаток NO усугубляет дисангиогенез.

2. Накопление в крови беременных женщин метилированных аналогов L-аргинина — асимметрич-

ного диметиларгинина (ADMA) и монометиларгинина (MMA), являющихся эндогенными ингибиторами эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [19]. NO является мощным сосудорасширяющим фактором, и его недостаток приводит к нарушению вазодилатации. Современные данные свидетельствуют о повышении в материнской плазме концентрации ADMA у женщин с преэклампсией. Многие авторы данное явление считают предшественником преэклампсии [21–23].

3. В патогенезе гестоза нашел свое место и оксидативный стресс [7, 24–26]. Увеличение свободных радикалов и снижение активности антиоксидантных систем может возникать не только как следствие вышеописанных процессов, но и самостоятельно на фоне воздействия внешних факторов. Химически активное соединение — NO легко вовлекается в патологические реакции с образованием пероксинитритов, что снижает его биодоступность и способствует запуску вышеописанных причин эндотелиальной дисфункции или их усугублению по принципу порочного круга. Свободнорадикальное повреждение клеточных структур и недостаток NO приводят также к усилению апоптоза в плаценте, что, несомненно, усиливает дисангиогенез.

Немаловажным фактором является то, что окислительный стресс снижает активность DDAH [27, 28]. Это приводит, как отмечалось выше, к накоплению в крови ADMA и MMA. Таким образом, мы наблюдаем замыкание следующего порочного круга: окислительный стресс усугубляет эндотелиальную дисфункцию, эндотелиальная дисфункция усиливает ишемию и приводит к большему образованию перекисных радикалов.

Существует целый ряд факторов, которые могут служить параллельными путями реализации патологических процессов или замыкания порочных кругов. При ишемии плаценты определяется повышенное содержание эндотелина-1 (ET-1), фактора некроза опухоли (TNF- α) и других провоспалительных интерлейкинов, которые снижают выработку NO [7, 28–30].

В течение всей нормально протекающей беременности в крови определяется повышенное содержание ренина, но чувствительность к нему снижена. При преэклампсии наблюдается повышение чувствительности. Хотя механизмы этого явления до конца не ясны, вовлечение в патологический процесс ренин-ангиотензиновой системы привлекает внимание ряда авторов [31, 32].

Повышенная концентрация гомоцистеина в плазме на ранних сроках беременности коррелирует с более высокой степенью вероятности преэклампсии и задержкой внутриутробного развития [33, 34]. В эксперименте было показано, что во время беременности происходит повышение чувствительности сосудистой стенки к гомоцистеину [35]. Предположительно, это может быть следствием нарушения функции активного центра NO-синтазы — тетрагидробиптерина вследствие окислительного стресса, что приводит к угнетению вазодилатации, вызываемой оксидом азота [35].

Описанная далеко не полная схема патогенеза показывает, что данное заболевание связано с возникновением нескольких порочных кругов, обязательными звеньями которых являются нарушение функции эндотелия или ишемические повреждения. Это определяет сложность этиопатогенетического объяснения данного заболевания и необходимость

комплексного подхода к его лечению, объясняет однородную клинику преэклампсии при различных этиологических факторах. Другими словами, наличия одного ярко выраженного фактора может быть достаточно для запуска сложных патофизиологических событий, приводящих к клинической картине преэклампсии. Однако намного чаще данное заболевание развивается на фоне полного благополучия или слабовыраженных провоцирующих факторов. В данном случае, по всей видимости, играет роль комплексное их действие и взаимопотенцирование, интегральная сумма которых при достижении определенного уровня приводит к развитию этой патологии.

Одним из перспективных направлений для поиска путей профилактики и лечения преэклампсии являются биологические механизмы естественной цитопротекции и системные реакции, возникающие в ответ на короткие эпизоды ишемии-реперфузии. Под механизмами естественной цитопротекции подразумевается комплекс защитных биологических процессов, протекающих при ишемическом преколонизировании.

История открытия и изучения ишемического преколонизирования насчитывает более 20 лет [36, 37]. В общепринятом понимании это двухфазное явление заключается в увеличении устойчивости к ишемии ткани или органа после кратковременного эпизода ишемии-реперфузии. Во время ранней фазы («классическое» или «раннее преколонизирование») происходит выделение целого ряда гуморальных факторов (триггеров): аденозин, брадикинин, опиоиды, свободные радикалы и др. [38–40]. Во время отсроченной фазы ишемического преколонизирования происходит активация генома. Включается индукция синтеза оксида азота, супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов, а также белков теплового шока, которые вовлечены в стабилизацию цитоскелета [40, 41]. Конечным итогом сложных внутриклеточных процессов является открытие K^{+}_{ATP} каналов, что приводит к уменьшению проницаемости мембран для Ca^{2+} [40].

В первые годы основные исследования проводились в направлении изучения изменений в органе, непосредственно подвергнутому ишемическому преколонизированию (прямое или классическое преколонизирование). Коротким эпизодам ишемии-реперфузии подвергались органы, на которых проводилось оперативное вмешательство, или органы, подготавливаемые для трансплантации. Данный вариант воспроизведения ишемического преколонизирования имеет ряд существенных недостатков: возможность проведения только интраоперационно, увеличение общей длительности оперативного вмешательства и т.д.

Воспроизведение коротких эпизодов ишемии-реперфузии после возникновения патологического явления получило название «ишемическое постколонизирование». Применение его в клинической практике представляется наиболее вероятным, но по силе выраженности защитного эффекта ишемическое постколонизирование уступает ишемическому преколонизированию [42].

Ишемия является одним из наиболее сильных и универсальных стимулов в организме. Ишемическое повреждение одного органа не может не отражаться на состоянии соседних органов и вызывает перестройку в функционировании различных систем це-

лого организма. Поэтому ишемическое прекондиционирование нужно рассматривать не как четко ограниченное топографически явление, а как комплекс защитных реакций, затрагивающих различные системы организма в целом. Эти обстоятельства и данные о механизмах реализации защитных процессов ишемического прекондиционирования, полученные при проведении исследований, дали предпосылку для использования наряду с прямым ишемическим прекондиционированием — дистантного ишемического прекондиционирования [42–45]. Оно заключается в том, что после воспроизведения коротких эпизодов ишемии-реперфузии в одном органе (конечность) происходит активация защитных механизмов цитопротекции в других органах (сердце) [44–47]. Именно поэтому в последнее время все больший интерес вызывают исследования не только локальных явлений после эпизода ишемии-реперфузии или его влияния на реологию и тромбообразующие свойства крови [43, 48], но и явлений в соседних органах [43, 47, 49–52]. Реализация данного явления осуществляется за счет гуморальных факторов и изменения активности различных отделов нервной системы [40].

В последнее время в источниках литературы появились данные о сравнительном исследовании эффективности прямого и дистантного прекондиционирования. И хотя результаты проведенных исследований противоречивы, очевидно, что дистантное ишемическое прекондиционирование имеет ряд преимуществ перед прямым ишемическим прекондиционированием, заключающихся не только в удобстве и простоте исполнения, но в наличии системного положительного ответа со стороны других органов и систем [45, 53].

Оригинальным вариантом дистантного ишемического прекондиционирования является гипоксическое прекондиционирование [54, 55]. В данном случае воспроизводится тотальная гипоксия всего организма. Соответственно, гипоксии подвергаются и орган мишень, и отдаленные ткани. Несмотря на то, что подавляющее большинство экспериментальных исследований с использованием гипоксического прекондиционирования появилось только в последние годы, имеются исследования по его использованию в профилактике и лечении заболеваний у людей, проводившиеся намного раньше [54]. Однако, по всей видимости, данная форма лечебных мероприятий будет иметь больше ограничений по сравнению с другими.

Всем известно положительное влияние физических упражнений на здоровье человека. В последних исследованиях было показано, что при выполнении физических упражнений происходит активация внутриклеточных и системных защитных механизмов, как и при коротких эпизодах ишемии-реперфузии [53]. С одной стороны, опубликованные результаты этих исследований частично объясняют механизмы положительных эффектов физических упражнений, с другой — еще больше актуализируют необходимость систематических занятий физической культурой. Для запуска биологических процессов естественной цитопротекции при физических упражнениях большую роль играет длительность и интенсивность нагрузки, как при ишемическом прекондиционировании — длительность ишемического стимула [40, 53], т.е. стимул должен быть достаточным для их активации.

При реализации защитных механизмов биологических процессов, активируемых короткими эпизодами ишемии-реперфузии, происходит вовлечение большого количества внутри- и внеклеточных структур: ионных каналов, внутриклеточных мессенджеров, гуморальных факторов, рецепторных комплексов, ферментов и др. [47, 56–63]. Теоретически, любой из них может быть воспроизведен *in vitro* или являться точкой приложения действия фармакологического агента. Поэтому, с накоплением экспериментальных данных и клинических наблюдений, эволюционно-предопределенным стало появление фармакологического прекондиционирования [64–67]. Использование фармакологических агентов может быть как в режиме прекондиционирования, так и посткондиционирования [67].

В экспериментальных исследованиях при моделировании АДМА-подобной преэклампсии были показаны положительные эффекты коротких эпизодов ишемии-реперфузии, важным моментом которых является активация K^{+}_{ATP} каналов [68–73]. Использование фармакологических препаратов с прекондиционирующими эффектами также приводило к коррекции морфофункциональных нарушений при АДМА-подобной преэклампсии, а активация K^{+}_{ATP} каналов является одним из ключевых моментов [74, 75]. В клинической практике описаны данные о положительных эффектах нормобарической гипокситерапии, которую можно рассматривать как гипоксическое прекондиционирование, при профилактике и лечении преэклампсии, что также свидетельствует о перспективности выбранного направления [11].

Приведенные выше результаты экспериментов и клинические данные свидетельствуют о перспективности направления создания лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии, механизм действия которых будет реализовываться через активацию защитных биологических процессов, протекающих при ишемическом прекондиционировании.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Материнская смертность. Информационный бюллетень № 348. Май 2012 г. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/index.html>.
- Колгушкина ТН. Гестоз (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение): метод. Рекомендации. Минск: МГМИ; 2000.
- Шувалова МП, Фролова ОГ, Ратушняк СС, Гребенник ТК, Гусева ЕВ. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности. Акушерство и гинекология 2014; (1): 81–7.
- Резникова ЛБ. Эндотелиопротекторная активность производных ГАМК при экспериментальном гестозе: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2013.
- Федеральная служба государственной статистики. Available from: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/.
- Савельева ГМ, Шалина РИ, Панина ОБ, Курцер МА. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaco-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. Front Physiol. 2014; (5): 372.
- Scioscia M, Karumanchi SA, Goldman-Wohl D, Robillard PY. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome in preeclampsia: an alternative viewpoint. J Reprod Immunol. 2015. pii: S0165-0378(15)00027-3. doi: 10.1016/j.jri.2015.01.009.
- Зайнулина МС. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе. Журнал акушерства и женских болезней 1997; (3): 18–22.

10. Гуреев ВВ. Эндотелиальная дисфункция — центральное звено в патогенезе гестоза. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация 2012; 4(123): 5–12.
11. Блошинская ИА. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и нарушения микроциркуляции при беременности, осложненной гестозом и влияние на них нормобарической гипокситерапии: дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск: 2003.
12. Pereira RD, De Long NE, Wang RC, Yazdi FT, Holloway AC, Raha S. Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:814543. doi: 10.1155/2015/814543.
13. Verlohren S, Geusens N, Morton J, Verhaegen I, Hering L, Herse F, et al. Inhibition of trophoblast-induced spiral artery remodeling reduces placental perfusion in rat pregnancy. *Hypertension* 2010; 56(2): 304–10.
14. Ducray JF, Naicker T, Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156(1): 29–34.
15. van Oppenraaij RHF, Bergen NE, Duvekot JJ, de Krijger RR, Hop Ir WCJ, Steegers EAP, et al. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia. *Reprod Sci.* 2011; 18(6): 586–93.
16. Wang QJ, Song BF, Zhang YH, Ma YY, Shao QQ, Liu J, et al. Expression of RGC32 in human normal and preeclamptic placentas and its role in trophoblast cell invasion and migration. *Placenta* 2015; 36(4): 350–6.
17. Блошинская ИА. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза. Российский вестник акушера-гинеколога 2003; (4): 7–10.
18. Сидорова ИС. Гестоз: учебное пособие. М.: Медицина; 2003.
19. Böger RH, Diemert A, Schwedhelm E, Lüneburg N, Maas R, Hecher K. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(1): 1–13.
20. Alpoim PN, Godoi LC, Freitas LG, Gomes KB, Dusse LM. Assessment of L-arginine asymmetric 1 dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia. *Nitric Oxide* 2013; (1): 81–2.
21. Augustine MS, Rogers LK. Measurement of arginine metabolites: regulators of nitric oxide metabolism. *Curr Protoc Toxicol.* 2013. doi: 10.1002/0471140856.tx1716s58.
22. Noorbakhsh M, Kianpour M, Nematbakhsh M. Serum levels of asymmetric dimethylarginine, vascular endothelial growth factor, and nitric oxide metabolite levels in preeclampsia patients. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013. doi: 10.1155/2013/104213.
23. Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. The relation of maternal serum eNOS, NOSTRIN and ADMA levels with aetiopathogenesis of preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(1): 26–32.
24. Micle O, Muresan M, Antal L. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J Med Life* 2012; 5(1): 68–73.
25. Крукиер ИИ. Процессы радикалообразования в плаценте при плацентарной недостаточности. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; (4): 6–8.
26. Хецуриани Т. Роль оксигенного стресса и $\sigma 1$ -рецепторов в развитии преэклампсии и ее патогенетическое лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тбилиси: 2006.
27. Bouras G, Deteros S, Tousoulis D, Giannopoulos G, Chatzis G, Tsounis D, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem.* 2013; 13(2): 180–200.
28. Yi-Ping Leng, Ni Qiu, Wei-jin Fang, Mei Zhang, Zhi-Min He. Involvement of increased endogenous asymmetric dimethylarginine in the hepatic endoplasmic reticulum stress of type 2 diabetic rats. doi: 10.1371/journal.pone.0097125.
29. Ariza AC, Bobadilla NA, Halhali A. Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia. *Rev Invest Clin.* 2007; 59(1): 48–56.
30. Guibourdenche J, Leguy MC, Tsatsaris V. Biology and markers of preeclampsia. *Ann Biol Clin.* 2013; 71: 79–87.
31. Blois SM, Dechend R, Barrientos G, Staff AC. A potential pathophysiological role for galectins and the renin-angiotensin system in preeclampsia. *Cell Mol Life Sci.* 2015; 72(1): 39–50.
32. Thomason J, Reyes M, Allen SR, Jones RO, Beeram MR, Kuehl TJ, et al. Elevation of (Pro)Renin and (Pro)Renin Receptor in Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2015; 28(10): 1277–84.
33. Wang J, Cui Y, Ge J, Ma M. Folic acid supplementation attenuates hyperhomocysteinemia-induced preeclampsia-like symptoms in rats. *Neural Regen Res.* 2012; 7(25): 1954–9.
34. Pérez-Sepúlveda A, Espaca-Perrot PP, Fernández XB, Ahumada V, Bustos V, Arraztoa JA, et al. Levels of key enzymes of methionine-homocysteine metabolism in preeclampsia. *Biomed Res Int.* 2013. 2013:731962. doi: 10.1155/2013/731962.
35. Powers RW, Gandley RE, Lykins DL, Roberts JM. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice. *Hypertension* 2004; 44: 327–33.
36. Щербакоева ЕС, Дунаева АР, Загидуллин НШ. Ишемическое preconditionирование в клинике внутренних болезней и сосудистой хирургии. Медицинский вестник Башкортостана 2014; 9(1): 118–23.
37. Карпова ЭС, Котельникова ЕВ, Лямина НП. Ишемическое preconditionирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. Российский кардиологический журнал 2012; 4(96): 104–8.
38. Griecsová L, Farkašová V, Gáblovský I, Khandelwal VK, Bernátová I, Tatarková Z, et al. Effect of maturation on the resistance of rat hearts against ischemia. Study of potential molecular mechanisms. *Physiol Res* 2015 Dec 15. [Epub ahead of print].
39. Morris CF, Tahir M, Arshid S, Castro MS, Fontes W. Reconciling the IPC and Two-Hit Models: Dissecting the Underlying Cellular and Molecular Mechanisms of Two Seemingly Opposing Frameworks. *J Immunol Res.* 2015. doi: 10.1155/2015/697193.
40. Allemen RJ, Stewart LM, Tsang AM, Brown DA. Why Does Exercise «Trigger» Adaptive Protective Responses in the Heart? Dose Response. 2015 Jan-Mar; 13(1). doi: 10.2203/dose-response.14–023. Allemen.
41. Veighey K, Macallister RJ. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. *Cardiol Res Pract.* 2012. 2012:620681. doi: 10.1155/2012/620681.
42. Kocman EA, Ozatik O, Sahin A, Guney T, Kose AA, Dag I, et al. Effects of ischemic preconditioning protocols on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res.* 2015; 193(2): 942–52.
43. Lanza GA, Stazi A, Villano A, Torrini F, Milo M, Laurito M. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Platelet Activation Induced by Coronary Procedures. *Am J Cardiol.* 2016; 117(3): 359–65.
44. Kierulf-Lassen C, Kristensen ML, Birn H, Jespersen B, Nørregaard R. No Effect of Remote Ischemic Conditioning Strategies on Recovery from Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Protective Molecular Mediators. *PLoS One.* 2015 Dec 31; 10(12): e0146109. doi: 10.1371/journal.pone.0146109. eCollection 2015.
45. Damous LL, da Silva SM, Carbonel AA, Simões MJ, Baracat EC, Montero EF. Progressive Evaluation of Apoptosis, Proliferation, and Angiogenesis in Fresh Rat Ovarian Autografts Under Remote Ischemic Preconditioning. *Reprod Sci.* 2015 Dec 16. pii: 1933719115620493. [Epub ahead of print].
46. Deng QW, Xia ZQ, Qiu YX, Wu Y, Liu JX, Li C, et al. Clinical benefits of aortic cross-clamping versus limb remote ischemic preconditioning in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res.* 2015; 193(1): 52–68.
47. Баутин АЕ, Галагудза ММ, Даченко СВ, Ташханов ДМ, Маричев АО, Баканов АЮ и др. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на течение периоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана. Анестезиология и реаниматология 2014; (3): 11–7.
48. Галлямов НВ. Ишемическое preconditionирование и дистанционное ишемическое preconditionирование у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией и их влияние на агрегацию тромбоцитов: дис. ... канд. мед. наук. Казань: 2009.
49. Маслов ЛН, Колар Ф, Криг Т. Дистантное ишемическое preconditionирование. Успехи физиологических наук 2009; (4): 64–78.
50. Björnsson B, Winbladh A, Bojmar L, Sundqvist T, Gullstrand P, Sandström P. Conventional, but not remote ischemic preconditioning, reduces iNOS transcription in liver ischemia/reperfusion. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(28): 9506–12.
51. Morris CFM, Tahir M, Arshid S, Castro MS, Fontes W. Reconciling the IPC and Two-Hit Models: Dissecting the Underlying Cellular and Molecular Mechanisms of Two Seemingly Opposing Frameworks. *J Immunol Res.* 2015. doi: 10.1155/2015/697193.

52. Sandanger O, Gao E, Ranheim T, Bliksoen M, Kaasboll OJ, Alfsnes K, et al. NLRP3 inflammasome activation during myocardial ischemia reperfusion is cardioprotective. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 469(4): 1012–20.
53. Johnsen J, Pryds K, Salman R, Lofgren B, Kristiansen SB, Botker HE. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection. *Basic Res Cardiol* 2016; 111(2): 10.
54. Нарыжная НВ, Маслов ЛН, Вычужанова ЕА, Семенцов АС, Подоксенов ЮК, Портниченко АГ и др. Влияние гипоксического preconditionирования на показатели стресс-реакции у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2015; 159(4): 439.
55. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effects of remote ischemic preconditioning in high-risk patients undergoing cardiac surgery (Remote Impact): a randomized controlled trial. *CMAJ* 2015; 313(21): 2133–41.
56. Saxena S, Shukla D, Bansal A. Expression of Monocarboxylate Transporter Isoforms in Rat Skeletal Muscle Under Hypoxic Preconditioning and Endurance Training. *High Alt Med Biol*. 2016; 17(1): 32–42.
57. Zhao R, Feng J, He G. Hypoxia increases Nrf2-induced HO-1 expression via the PI3K/Akt pathway. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21: 385–96.
58. Zhai X, Lin H, Chen Y, Chen X, Shi J, Chen O, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning ameliorates hypoxia-ischemia brain damage by activating Nrf2 expression in vivo and in vitro. *Free Radic Res*. 2016; 4: 1–34.
59. Liu D, Liu X, Zhou T, Yao W, Zhao J, Zheng Z, et al. IRE1-RACK1 axis orchestrates ER stress preconditioning-elicited cytoprotection from ischemia/reperfusion injury in liver. *J Mol Cell Biol*. 2016; 8(2): 144–56.
60. Hong S, Ahn JY, Cho GS, Kim IH, Cho JH, Ahn JH, et al. Monocarboxylate transporter 4 plays a significant role in the neuroprotective mechanism of ischemic preconditioning in transient cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2015; 10(10): 1604–11.
61. Zhang M, Gong JX, Wang JL, Jiang MY, Li L, Hu YY, et al. P38 MAPK Participates in the Mediation of GLT-1 Up-regulation During the Induction of Brain Ischemic Tolerance by Cerebral Ischemic Preconditioning. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan 5. [Epub ahead of print].
62. Ji K, Xue L, Cheng J, Bai Y. Preconditioning of H2S inhalation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by induction of HSP70 through PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *Brain Res Bull*. 2016; 121: 68–74.
63. Fang XZ, Huang TF, Wang CJ, Ge YL, Lin SY, Zhang Y. Preconditioning of physiological cyclic stretch attenuated HMGB1 expression in pathologically mechanical stretch-activated A549 cells and ventilator-induced lung injury rats through inhibition of IL-6/STAT3/SOCS3. *Int Immunopharmacol*. 2015; 31: 66–73.
64. Ávalos R, Martínez-Sanz R, Jiménez JJ, Iribarren JL, Montoto J, Lacruz A, et al. Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with poor ejection fraction. preliminary results. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10(Suppl 1): A310. doi: 10.1186/1749–8090–10-S1-A310.
65. Behnenburg F, Dorsch M, Huhn R, Mally D, Heinen A, Hollmann MW. Impact of Mitochondrial Ca²⁺-Sensitive Potassium (mBKCa) Channels in Sildenafil-Induced Cardioprotection in Rats. *PLoS One*. 2015 Dec 15; 10(12): e0144737. doi: 10.1371/journal.pone.0144737.
66. Ansley DM, Raedschelders K, Choi PT, Wang B, Cook RC, Chen DD. Propofol cardioprotection for on-pump aortocoronary bypass surgery in patients with type 2 diabetes mellitus (PRO-TECT II): a phase 2 randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*. 2016; 63(4): 442–5.
67. Li W, Jia D. Pharmacological preconditioning and postconditioning with nicorandil attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial necrosis and apoptosis in hypercholesterolemic rats. *Exp Ther Med*. 2015; 10(6): 2197–205.
68. Гуреев ВВ, Покровский МВ, Корокин МВ, Покровская ТГ, Гудырев ОС, Кочкаров ВИ и др. ADMA-eNOS-детерминированные пути фармакологической коррекции гестоза. Белгород: Издательство БелГУ; 2014.0
69. Гуреев ВВ. Исследование роли дистантного ишемического preconditionирования в коррекции морфофункциональных нарушений короткими эпизодами ишемии-реперфузии в условиях ADMA-подобного гестоза. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2012; (3): 5–9.
70. Гуреев ВВ. Роль inos в коррекции эндотелиальной дисфункции при адма-подобном гестозе короткими эпизодами ишемии-реперфузии в эксперименте. *Фундаментальные исследования* 2012; (8)2: 298–301.
71. Гуреев ВВ. Роль АТФ-зависимых K⁺ каналов в коррекции эндотелиальной дисфункции при адма-подобном гестозе короткими эпизодами ишемии-реперфузии в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования* 2012; (5). Available from: <http://www.science-education.ru/105-7053>.
72. Гуреев ВВ, Покровский МВ, Должинов АА, Алехин СА, Должикова ИН, Гуреева ЕГ и др. Коррекция дистантным ишемическим preconditionированием эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобном экспериментальном гестозе. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация* 2012; 4(123): 128–34.
73. Gureev VV, Alehin SA, Pokrovskiy MV, Dolghikov AA, Korokin MV, Gudyrev OS, et al. Remote Ischemic Preconditioning Correction in ADMA-Like Gestosis Model. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2014; 5(5): 1095–8.
74. Гуреев ВВ, Жилинкова ЛА, Ступакова ЕГ. Коррекция эндотелиальной дисфункции никорандилом, тетрагидробиоптерином и резвератролом при моделировании экспериментального гестоза. *Фундаментальные исследования* 2015; (1): 58–62.
75. Гуреев ВВ, Алехин СА, Должинов АА, Мостовой АС. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2012; (1): 14–9.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Российская Федерация, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.
 Покровский Михаил Владимирович. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук, проф.
 Гуреев Владимир Владимирович. Доцент кафедры фармакологии, канд. мед. наук.
 Анциферова Оксана Евгеньевна. Аспирант кафедры фармакологии.
 Локтева Татьяна Ивановна. Аспирант кафедры фармакологии.

Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной Перинатальный Центр». Российская Федерация, 305005, Курск, Вячеслава Клыкова проспект, 100.
 Ступакова Елена Геннадьевна. Врач-ординатор.

Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет». Российская Федерация, 305029, Курск, ул. Карла Маркса, 53.
 Жилинкова Людмила Анатольевна. Доцент кафедры информационных систем и естественнонаучных дисциплин, канд. тех. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Гуреев Владимир Владимирович; gureev@bsu.edu.ru

BIOLOGICAL MECHANISMS OF NATURAL CYTOPROTECTION — A PROMISING TREND IN THE DEVELOPMENT OF NEW MEDICINES AIMED AT PREVENTION AND TREATMENT OF PREECLAMPSIA

M. V. Pokrovsky¹, V. V. Gureev¹, E. G. Stupakova², O. E. Antsiferova¹, T. I. Lokteva¹, L. A. Zhilinkova³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
«Belgorod State National Research University», 308014, Belgorod, Russia

² Regional Budget Institution of Health «Regional Perinatal Center»,
305005, Kursk, Russia

³ Kursk Institute of Social Education (Branch) «Russian State Social University»,
305029, Kursk, Russia

Abstract: Preeclampsia is a frequent and dangerous disease in pregnancy which has shown no decrease in incidence. The article describes preeclampsia pathogenesis as reported in recent studies. A promising trend in the development of new medicines aimed at prevention and treatment of preeclampsia is the activation of biological processes of cytoprotection which arise during ischemic preconditioning. The article cites experimental and clinical data that help to justify the good potential of this area of research.

Key words: preeclampsia; endothelial dysfunction; ischemic preconditioning; pharmacological preconditioning; cytoprotection.

For citation: Pokrovsky MV, Gureev VV, Stupakova EG, Antsiferova OE, Lokteva TI, Zhilinkova LA. Biological mechanisms of natural cytoprotection — a promising trend in the development of new medicines aimed at prevention and treatment of preeclampsia. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 20–27.

REFERENCES

- WHO. Maternal mortality. Newsletter № 348. May 2012 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/index.html> (in Russian).
- Kolgushkina TN. Preeclampsia (etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment): method. Recommendation. Minsk: MGMI; 2000.
- Shuvalova MP, Frolova OG, Ratushnyak SS, Grebennik TK, Guseva EV. Pre-eclampsia and eclampsia as a cause of maternal mortality. *Akusherstvo i ginekologiya* 2014; (1): 81–7 (in Russian).
- Reznikova LB. Endothelioprotective activity of GABA derivatives in experimental gestosis. Dr. Med. Sci [dissertation]. Volgograd; 2013 (in Russian).
- The Federal State Statistics Service. Available from: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (in Russian).
- Savelieva GM, Shalina RI, Panina OB, Kurtser MA. Obstetrics: a textbook. Moscow: GEOTAR Media; 2011 (in Russian).
- Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaco-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014; (5): 372.
- Scioscia M, Karumanchi SA, Goldman-Wohl D, Robillard PY. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome in preeclampsia: an alternative viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2015. pii: S0165-0378(15)00027-3. doi: 10.1016/j.jri.2015.01.009.
- Zainulina MS. Endothelial dysfunction and its markers in preeclampsia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 1997; (3): 18–22 (in Russian).
- Gureev VV. Endothelial dysfunction — a central element in the pathogenesis of preeclampsia. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* 2012; 4(123): 5–12 (in Russian).
- Bloschinskaya IA. The functional state of the vascular endothelium and microcirculation disorders in pregnancy complicated by preeclampsia and the effects of normobaric hypoxic therapy. Dr. Med. Sci [dissertation]. Khabarovsk: 2003 (in Russian).
- Pereira RD, De Long NE, Wang RC, Yazdi FT, Holloway AC, Raha S. Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:814543. doi: 10.1155/2015/814543.
- Verloren S, Geusens N, Morton J, Verhaegen I, Hering L, Herse F, et al. Inhibition of trophoblast-induced spiral artery remodeling reduces placental perfusion in rat pregnancy. *Hypertension* 2010; 56(2): 304–10.
- Ducray JF, Naicker T, Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156(1): 29–34.
- van Oppenraaij RHF, Bergen NE, Duvekot JJ, de Krijger RR, Hop Ir WCJ, Steegers EAP, et al. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia. *Reprod Sci.* 2011; 18(6): 586–93.
- Wang QJ, Song BF, Zhang YH, Ma YY, Shao QQ, Liu J, et al. Expression of RGC32 in human normal and preeclamptic placentas and its role in trophoblast cell invasion and migration. *Placenta* 2015; 36(4): 350–6.
- Bloschinskaya IA. The role of the main vasoactive factors of the vascular endothelium in the development of preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2003; (4): 7–10 (in Russian).
- Sidorova IS. Preeclampsia. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).
- Böger RH, Diemert A, Schwedhelm E, Lønborg N, Maas R, Hecher K. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(1): 1–13.
- Alpoim PN, Godoi LC, Freitas LG, Gomes KB, Dusse LM. Assessment of L-arginine asymmetric 1 dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia. *Nitric Oxide* 2013; (1): 81–2.
- Augustine MS, Rogers LK. Measurement of arginine metabolites: regulators of nitric oxide metabolism. *Curr Protoc Toxicol.* 2013. doi: 10.1002/0471140856.tx1716s58.
- Noorbakhsh M, Kianpour M, Nematbakhsh M. Serum levels of asymmetric dimethylarginine, vascular endothelial growth factor, and nitric oxide metabolite levels in preeclampsia patients. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013. doi: 10.1155/2013/104213.
- Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. The relation of maternal serum eNOS, NOSTRIN and ADMA levels with aetiopathogenesis of preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(1): 26–32.
- Micle O, Muresan M, Antal L. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J Med Life* 2012; 5(1): 68–73.
- Krukier II. The processes of radical formation in the placenta during placental insufficiency. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2004; (4): 6–8 (in Russian).
- Khetsuriani T. Role of oxygenic stress and $\sigma 1$ -receptors in the development of pre-eclampsia and its pathogenetic treatment. Dr. Med. Sci [thesis]. Tbilisi: 2006 (in Russian).
- Bouras G, Deteoro S, Tousoulis D, Giannopoulos G, Chatzis G, Tsonis D, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem.* 2013; 13(2): 180–200.
- Yi-Ping Leng, Ni Qiu, Wei-jin Fang, Mei Zhang, Zhi-Min He. Involvement of increased endogenous asymmetric dimethylarginine in the hepatic endoplasmic reticulum stress of type 2 diabetic rats. doi: 10.1371/journal.pone.0097125.
- Ariza AC, Bobadilla NA, Halhali A. Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia. *Rev Invest Clin.* 2007; 59(1): 48–56.
- Guibourdenche J, Leguy MC, Tsatsaris V. Biology and markers of preeclampsia. *Ann Biol Clin.* 2013; 71: 79–87.

31. Blois SM, Dechend R, Barrientos G, Staff AC. A potential pathophysiological role for galectins and the renin-angiotensin system in preeclampsia. *Cell Mol Life Sci*. 2015; 72(1): 39–50.
32. Thomason J, Reyes M, Allen SR, Jones RO, Beeram MR, Kuehl TJ, et al. Elevation of (Pro)Renin and (Pro)Renin Receptor in Preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2015; 28(10): 1277–84.
33. Wang J, Cui Y, Ge J, Ma M. Folic acid supplementation attenuates hyperhomocysteinemia-induced preeclampsia-like symptoms in rats. *Neural Regen Res*. 2012; 7(25): 1954–9.
34. Pérez-Sepúlveda A, Espaca-Perrot PP, Fernández XB, Ahumada V, Bustos V, Arraztoa JA, et al. Levels of key enzymes of methionine-homocysteine metabolism in preeclampsia. *Biomed Res Int*. 2013. 2013;731962. doi: 10.1155/2013/731962.
35. Powers RW, Gandley RE, Lykins DL, Roberts JM. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice. *Hypertension* 2004; 44: 327–33.
36. Shcherbakova ES, Dunaeva AR, Zagidullin NSh. Ischemic preconditioning in internal medicine and vascular surgery. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2014; 9(1): 118–23 (in Russian).
37. Karpov ES, Kotelnikova EV, Lyamina NP. Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in patients with cardio-rehabilitation programs with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2012; 4(96): 104–8 (in Russian).
38. Griecsová L, Farkašová V, Gáblovský I, Khandelwal VK, Bernátová I, Tatarková Z, et al. Effect of maturation on the resistance of rat hearts against ischemia. Study of potential molecular mechanisms. *Physiol Res* 2015 Dec 15. [Epub ahead of print].
39. Morris CF, Tahir M, Arshid S, Castro MS, Fontes W. Reconciling the IPC and Two-Hit Models: Dissecting the Underlying Cellular and Molecular Mechanisms of Two Seemingly Opposing Frameworks. *J Immunol Res*. 2015. doi: 10.1155/2015/697193.
40. Alleman RJ, Stewart LM, Tsang AM, Brown DA. Why Does Exercise «Trigger» Adaptive Protective Responses in the Heart? Dose Response. 2015 Jan-Mar; 13(1). doi: 10.2203/dose-response.14–023.Alleman
41. Veighey K, Macallister RJ. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. *Cardiol Res Pract*. 2012. 2012;620681. doi: 10.1155/2012/620681.
42. Kocman EA, Ozatik O, Sahin A, Guney T, Kose AA, Dag I, et al. Effects of ischemic preconditioning protocols on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2015; 193(2): 942–52.
43. Lanza GA, Stazi A, Villano A, Torrini F, Milo M, Laurito M. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Platelet Activation Induced by Coronary Procedures. *Am J Cardiol*. 2016; 117(3): 359–65.
44. Kierulf-Lassen C, Kristensen ML, Birn H, Jespersen B, Nørregaard R. No Effect of Remote Ischemic Conditioning Strategies on Recovery from Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Protective Molecular Mediators. *PLoS One*. 2015 Dec 31; 10(12): e0146109. doi: 10.1371/journal.pone.0146109. eCollection 2015.
45. Damous LL, da Silva SM, Carbonel AA, Simões MJ, Baracat EC, Montero EF. Progressive Evaluation of Apoptosis, Proliferation, and Angiogenesis in Fresh Rat Ovarian Autografts Under Remote Ischemic Preconditioning. *Reprod Sci*. 2015 Dec 16. pii: 1933719115620493. [Epub ahead of print].
46. Deng QW, Xia ZQ, Qiu YX, Wu Y, Liu JX, Li C, et al. Clinical benefits of aortic cross-clamping versus limb remote ischemic preconditioning in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res*. 2015; 193(1): 52–68.
47. Bautin AE, Galagudza MM, Datsenko SV, Tashkhanov DM, Marichev AO, Bakanov AU, et al. Effect of ischemic preconditioning on the distant during the perioperative period in isolated aortic valve replacement. *Anesthesiologiya i reanimatologiya* 2014; (3): 11–7 (in Russian).
48. Gallyamov NV. Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning in healthy subjects and patients with stable angina, and their effect on platelet aggregation. *Dr. Med. Sci [dissertation]*. Kazan; 2009 (in Russian).
49. Maslov LN, Kolar F, Krig T. Distant ischemic preconditioning. *Uspehi fiziologicheskikh nauk* 2009; (4): 64–78 (in Russian).
50. Björnsson B, Winblad A, Bojmar L, Sundqvist T, Gullstrand P, Sandström P. Conventional, but not remote ischemic preconditioning, reduces iNOS transcription in liver ischemia/reperfusion. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(28): 9506–12.
51. Morris CFM, Tahir M, Arshid S, Castro MS, Fontes W. Reconciling the IPC and Two-Hit Models: Dissecting the Underlying Cellular and Molecular Mechanisms of Two Seemingly Opposing Frameworks. *J Immunol Res*. 2015. doi: 10.1155/2015/697193.
52. Sandanger O, Gao E, Ranheim T, Bliksoen M, Kaasboll OJ, Alfsnes K, et al. NLRP3 inflammasome activation during myocardial ischemia reperfusion is cardioprotective. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 469(4): 1012–20.
53. Johnsen J, Pryds K, Salman R, Lofgren B, Kristiansen SB, Botker HE. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection. *Basic Res Cardiol* 2016; 111(2): 10.
54. Naryzhnaya NV, Maslov LN, Vychuzhanova EA, Sementsov AS, Podksenov YuK, Portnichenko AG, et al. Effect of hypoxic preconditioning on the indicators of stress reaction in rats. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2015; 159(4): 439 (in Russian).
55. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effects of remote ischemic preconditioning in high-risk patients undergoing cardiac surgery (Remote Impact): a randomized controlled trial. *CMAJ* 2015; 313(21): 2133–41.
56. Saxena S, Shukla D, Bansal A. Expression of Monocarboxylate Transporter Isoforms in Rat Skeletal Muscle Under Hypoxic Preconditioning and Endurance Training. *High Alt Med Biol*. 2015 Dec 30. [Epub ahead of print].
57. Zhao R, Feng J, He G. Hypoxia increases Nrf2-induced HO-1 expression via the PI3K/Akt pathway. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21: 385–96.
58. Zhai X, Lin H, Chen Y, Chen X, Shi J, Chen O, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning ameliorates hypoxia-ischemia brain damage by activating Nrf2 expression in vivo and in vitro. *Free Radic Res*. 2016; 4: 1–34.
59. Liu D, Liu X, Zhou T, Yao W, Zhao J, Zheng Z, et al. IRE1–RACK1 axis orchestrates ER stress preconditioning-elicited cytoprotection from ischemia/reperfusion injury in liver. *J Mol Cell Biol*. 2016; 8(2): 144–56.
60. Hong S, Ahn JY, Cho GS, Kim IH, Cho JH, Ahn JH, et al. Monocarboxylate transporter 4 plays a significant role in the neuroprotective mechanism of ischemic preconditioning in transient cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2015; 10(10): 1604–11.
61. Zhang M, Gong JX, Wang JL, Jiang MY, Li L, Hu YY, et al. P38 MAPK Participates in the Mediation of GLT-1 Up-regulation During the Induction of Brain Ischemic Tolerance by Cerebral Ischemic Preconditioning. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan 5. [Epub ahead of print].
62. Ji K, Xue L, Cheng J, Bai Y. Preconditioning of H2S inhalation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by induction of HSP70 through PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *Brain Res Bull*. 2016; 121: 68–74.
63. Fang XZ, Huang TF, Wang CJ, Ge YL, Lin SY, Zhang Y. Preconditioning of physiological cyclic stretch attenuated HMGB1 expression in pathologically mechanical stretch-activated A549 cells and ventilator-induced lung injury rats through inhibition of IL-6/STAT3/SOCS3. *Int Immunopharmacol*. 2015; 31: 66–73.
64. Ávalos R, Martínez-Sanz R, Jiménez JJ, Iribarren JL, Montoto J, Lacruz A, et al. Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with poor ejection fraction. preliminary results. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10(Suppl 1): A310. doi: 10.1186/1749–8090–10-S1-A310.
65. Behnenburg F, Dorsch M, Huhn R, Mally D, Heinen A, Hollmann MW. Impact of Mitochondrial Ca²⁺ Sensitive Potassium (mBKCa) Channels in Sildenafil-Induced Cardioprotection in Rats. *PLoS One*. 2015 Dec 15; 10(12): e0144737. doi: 10.1371/journal.pone.0144737.
66. Ansley DM, Raedschelders K, Choi PT, Wang B, Cook RC, Chen DD. Propofol cardioprotection for on-pump aortocoronary bypass surgery in patients with type 2 diabetes mellitus (PRO-TECT II): a phase 2 randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*. 2016; 63(4): 442–5.
67. Li W, Jia D. Pharmacological preconditioning and postconditioning with nicorandil attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial necrosis and apoptosis in hypercholesterolemic rats. *Exp Ther Med*. 2015; 10(6): 2197–205.
68. Gureev VV, Pokrovsky MV, Korokin MV, Pokrovskaya TG, Gudyrev OS, Kochkarev VI, et al. ADMA-eNOS-deterministic ways of pharmacological correction of preeclampsia. *Belgorod: Izdatelstvo BelGU*; 2014 (in Russian).
69. Gureev VV. Investigation of the role of ischemic preconditioning in the distant correction of morphological and functional disturbances by

- short episodes of ischemia-reperfusion in the condition of ADMA-like preeclampsia. Kursk scientific-practical bulletin «Chelovek i ego zdorovie» 2012; (3): 5–9 (in Russian).
70. Gureev VV. Inos role in the correction of endothelial dysfunction in preeclampsia ADMA-like short episodes of ischemia-reperfusion in the experiment. Fundamentalnye issledovaniya 2012; (8)2: 298–301 (in Russian).
 71. Gureev VV. The role of ATP-sensitive K⁺ channels in the correction of endothelial dysfunction in preeclampsia ADMA-like short episodes of ischemia-reperfusion in the experiment. Sovremennye problem nauki i obrazovaniya 2012; (5). Available from: <http://www.science-education.ru/105-7053> (in Russian).
 72. Gureev VV, Pokrovsky MV, Dolzhikov AA, Alekhin SA, Dolzhikova IN, Gureeva EG, et al. Correction of ischemic preconditioning distant endothelial dysfunction in ADMA-like experimental gestosis. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta 2012; 4(123): 128–34.
 73. Gureev VV, Alehin SA, Pokrovskiy MV, Dolzhikov AA, Korokin MV, Gudyrev OS, et al. Remote Ischemic Preconditioning Correction in ADMA-Like Gestosis Model. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences 2014; 5(5): 1095–8 (in Russian).
 74. Gureev VV, Zhilinkova LA, Stupakova EG. Nikorandil tetrahydrobiopterin and resveratrol correction of endothelial dysfunction in modeling experimental preeclampsia. Fundamentalnye issledovaniya 2015; (1): 58–62 (in Russian).
 75. Gureev VV, Alekhin SA, Dolzhikov AA, Mostovoy AS. Correction of ADMA-like preeclampsia in the experiment. Kursk scientific-practical bulletin «Chelovek i ego zdorovie» 2012; (1): 14–9 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod State National Research University», Pobedy street 85, Belgorod 308014, Russian Federation.

Pokrovsky MV. Head of the Department of Pharmacology. Doctor of Medical Sciences, professor.

Gureev VV. Associate professor of the Department of Pharmacology. Candidate of Medical Sciences.

Antsiferova OE. Graduate student of the Department of Pharmacology.

Lokteva TI. Graduate student of the Department of Pharmacology.

Regional Budget Institution of Health «Regional Perinatal Center», Vyacheslava Klykova avenue 100, Kursk 305005, Russian Federation.

Stupakova EG. Doctor intern.

Kursk Institute of Social Education (Branch) «Russian State Social University», Karl Marx street 53, Kursk 305029, Russian Federation.

Zhilinkova LA. Assistant professor of information systems and scientific disciplines. Candidate of Technical Sciences.

Определение активности ферментов метаболизма лекарственных средств — перспектива использования в клинической практике

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

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования Первый Московский
государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 24.03.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Одной из распространенных проблем современной медицины является риск возникновения нежелательных реакций при приеме различных лекарственных средств. Причины развития таких реакций могут быть разными, однако чаще всего они возникают из-за повышенной или пониженной активности системы ферментов метаболизма ксенобиотиков, в основе которой лежит система изоферментов цитохрома P450 (также известная как CYP). В настоящее время разработан ряд различных методик, позволяющих оценить активность данной системы у конкретного пациента. Авторами были изучены основные методы определения активности ферментов метаболизма лекарственных средств, подходы к их внедрению в клиническую практику и перспективы их использования с целью персонализации фармации и рационализации фармакотерапии.

Ключевые слова: цитохром P450; CYP; фенотипирование; персонализированная медицина; фармакотерапия.

Библиографическое описание: Смирнов ВВ, Егоренков ЕА, Красных ЛМ, Василенко ГФ, Раменская ГВ. Определение активности ферментов метаболизма лекарственных средств — перспектива использования в клинической практике. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 28–32.

Лекарственные препараты представляют собой мощное оружие в руках врачей, предназначенное для лечения всевозможных заболеваний. Однако помимо непосредственно полезного для человека фармакологического эффекта, у многих людей вследствие приема препаратов проявляются различные побочные эффекты, которые в некоторых случаях могут не представлять особой важности и опасности, но в других могут серьезно повлиять на жизнь пациента и процесс лечения.

С момента становления фармакотерапии и клинической фармакологии, одной из наиболее острых проблем является обеспечение максимальной безопасности при приеме лекарственных препаратов. Существует большое число разновидностей нежелательных реакций, которые на практике проявляются у пациента различными неблагоприятными (вплоть до фатальных) явлениями как на уровне отдельного органа, так и на уровне систем органов и организма в целом.

В большинстве случаев возникновение нежелательных реакций связано с изменением фармакокинетики лекарственных средств (ЛС).

Нередко фармакокинетические параметры, связанные с процессами всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС, для одного и того же препарата варьируют у различных пациентов. Причиной этого явления являются врожденные или приобретенные отклонения в синтезе или работе ферментов печени, непосредственно отвечающих за метаболизм ЛС.

Соответственно, при повышенной или пониженной активности ферментов метаболизма наблюдаются отличия фармакокинетических параметров от

ожидаемых, что может привести как к отсутствию фармакологического эффекта (при повышенной активности), так и к нежелательным реакциям (при пониженной). Таким образом, проблема определения активности ферментов метаболизма ЛС является актуальной, и методики определения активности могут оказать помощь врачам в минимизации риска возникновения нежелательных реакций.

В данной статье описаны методики определения активности соответствующих изоферментов метаболизма и их применение в клинической практике с целью корректировки дозирования ЛС и рационализации фармакотерапии.

ЦИТОХРОМ P450 КАК ОСНОВНАЯ СИСТЕМА МЕТАБОЛИЗМА ЛС

Цитохром P450, в литературе часто обозначаемый CYP, представляет собой группу ферментов, которые осуществляют не только метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A₂, простациклина I₂). Впервые цитохром P450 идентифицировали Klingenberg и Garfincell в микросомах печени крысы в 1958 г. Филогенетические исследования показали, что цитохромы P450 появились в живых организмах около 3,5 миллиардов лет назад. Цитохром P450 является гемопротеином, т.е. содержит гем.

Наибольшее количество цитохрома P450 находится в гепатоцитах. Однако изоферменты цитохрома P450 можно обнаружить и в других органах: кишечнике, почках, легких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте, миокарде. Важнейшим свойством

цитохрома P450 является способность метаболизировать практически все известные химические соединения. Наиболее важной реакцией при этом является гидроксилирование [1].

Цитохром P450 имеет множество изоформ — изоферментов, которых на данный момент выделено более 1000. Изоферменты цитохрома P450 по классификации Nebert (1987) принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства, а последние, в свою очередь, на подсемейства. Таким образом, на сегодняшний день насчитывается около 36 семейств и 29 подсемейств. У каждого изофермента CYP имеются своя роль в процессе метаболизма ксенобиотиков и свой специфический субстрат [2].

Несмотря на все обилие существующих ферментов метаболизма, непосредственно в метаболизме лекарственных средств главную роль играют не более 10 изоферментов CYP, при этом данные изоферменты отвечают за метаболизм практически всех известных лекарственных средств, а именно 95 % [1–3]. Так, например, вклад одного из изоферментов, CYP3A4, в общие процессы метаболизма составляет 35 %, при этом он метаболизирует лекарственные средства различных фармакологических групп. Остальные изоферменты имеют более узкий набор специфических веществ-субстратов, однако процент их вклада в метаболизм также значителен. Например, вклад изофермента CYP2C9, ответственного за метаболизм многих непрямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических лекарственных средств, составляет около 12 %; вклад изофермента CYP2D6, отвечающего за метаболизм некоторых трициклических антидепрессантов и ингибиторов обратного захвата серотонина, — 16 %.

Таким образом, для определения активности ферментов метаболизма лекарственных средств необходимо выбрать те изоферменты, которые вносят наибольший вклад в эти процессы.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА *IN VIVO*

Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС наиболее часто являются причиной аналогичных различий в фармакокинетике, а, следовательно, в фармакологическом ответе. Основные параметры метаболизма ЛС зависят от генетически детерминированной активности того фермента, которым этот препарат метаболизируется. Помимо этого, скорость биотрансформации также зависит от некоторых внешних факторов, таких как возраст, пол, пищевой рацион, табакокурение и др.

Существует два основных подхода к изучению активности ферментов биотрансформации в организме:

- генотипирование — «косвенный» метод определения активности фермента метаболизма ЛС на основании изучения его гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- фенотипирование — «прямой» метод определения активности того или иного фермента метаболизма ЛС по фармакокинетике его специфического субстрата («маркерного» субстрата) и его метаболита.

За последние два десятилетия благодаря разработке метода ПЦР стало возможным выявлять и диагностировать различные мутации в генах, ответственных за синтез ферментов метаболизма ксенобиотиков, которые могут существенно влиять на

активность ферментов, нарушая работу системы метаболизма ксенобиотиков. Метод генотипирования позволяет на основе генетической информации получить ферментативный «портрет» конкретного человека. Ряд фармакогенетических исследований позволил снизить риск возникновения нежелательных реакций вследствие передозировки препаратами с узким терапевтическим окном, как, например, варфарин, некоторые психоактивные ЛС и др. [4].

Основными недостатками генотипического метода определения активности изоферментов CYP является то, что данные об активности собираются без учета влияния окружающих факторов на организм. Поскольку генетическая информация не меняется во времени, то и активность ферментов, определяемая методом генотипирования, не меняется во времени. Таким образом, данные генотипирования необходимо подтверждать изучением активности ферментов метаболизма в реальном, текущем времени [5].

Субстратная специфичность определенных ферментов метаболизма ЛС позволила разработать методы их фенотипирования. Активность того или иного фермента метаболизма определяется по фармакокинетике его специфического субстрата, называемого «маркерным» субстратом, путем измерения его концентрации и концентрации его метаболита в плазме крови или в моче. На основании этих данных рассчитывается так называемый «метаболический» индекс, равный отношению концентрации ЛС к концентрации его метаболита, который непосредственно дает информацию об активности соответствующего фермента метаболизма [6].

Фенотипирование позволяет, изучая динамику концентрации ЛС одновременно с их метаболитами, определить, связано ли значительное отклонение концентрации ЛС в крови у пациента (от средних терапевтических значений) с изменениями на стадии всасывания лекарственного препарата или на стадии его метаболизма. Изучение концентрации метаболитов ЛС позволяет ответить на вопрос, в какой степени изменение фармакологического эффекта после приема ЛС в различное время суток связано с изменением активности ферментов или функциональной активности органов и систем. Фенотипирование позволяет анализировать возможность взаимодействия нескольких ЛС при их совместном применении за счет перекрестного увеличения или уменьшения активности различных ферментов метаболизма. Помимо прочего, фенотипирование позволяет определить степень влияния отдельных пищевых продуктов, напитков, курения и прочих внешних факторов на активность изоферментов цитохрома P450 [7, 8].

Таким образом, наиболее полную и информативную картину активности изоферментов цитохрома P450 предоставляет метод фенотипирования. Авторами был разработан ряд фенотипических методик определения активности различных изоферментов CYP (как совместно нескольких изоферментов, так и по отдельности).

УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ МЕТОДИКА ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2C9 («ЛОЗАРТАНОВЫЙ ТЕСТ») И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Изофермент CYP2C9 принимает участие в метаболизме многих ЛС разных фармакологических групп: нестероидные противовоспалительные препа-

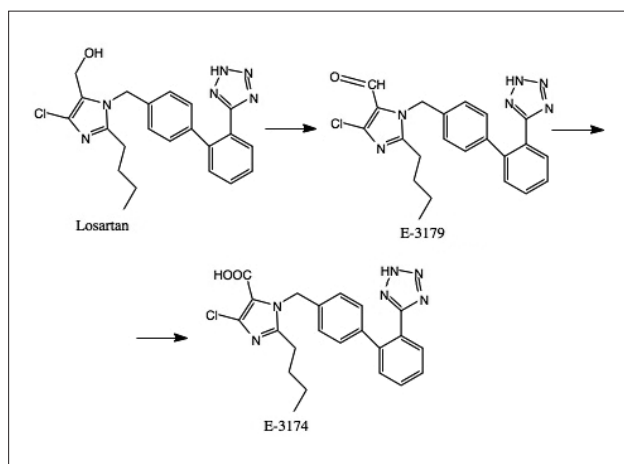


Рис. 1. Метаболизм лозартана под действием CYP2C9

раты (НПВП), антикоагулянты, пероральные гипогликемические средства и др. Число «медленных» метаболизаторов по этому изоферменту составляет примерно 1–3 % среди европейцев и 5 % среди россиян, что обуславливает возникновение нежелательных реакций у этих людей по причине данной особенности их организма [4].

В качестве вещества-субстрата данного изофермента был выбран лозартан — лекарственное средство, диуретик, ингибитор рецепторов ангиотензина II типа. Данный препарат был выбран в связи с его относительной дешевизной, безопасностью и возможностью максимально точно определить его концентрацию в биожидкостях организма. В процессе метаболизма (рис. 1) под действием изофермента CYP2C9 лозартан превращается в свой метаболит — лозартановую кислоту, или E-3174 [9].

Важную роль в метаболизме лозартана играет также изофермент CYP3A4, метаболизируя некоторую долю лозартана, поэтому судить об активности CYP2C9 лишь по метаболическому индексу пары лозартан/E-3174 неверно; необходимо также определить активность изофермента CYP3A4 и провести корректировку расчетов. Для определения активности изофермента CYP3A4 используется кортизол, являющийся эндогенным веществом-субстратом данного изофермента. Кортизол под влиянием CYP3A4 метаболизируется в 6-β-гидроксикортизол [10, 11].

Была разработана методика совместного количественного определения вышеперечисленных веществ в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Разработанная методика была валидирована по основным параметрам биоаналитических методик: селективность, линейность, точность и прецизионность.

Данная методика определения активности изофермента CYP2C9 была апробирована на добровольцах, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАН. В исследовании приняли участие 16 пациентов обоего пола в возрасте от 18–67 лет. Пациенты были разделены на 2 группы. Одна группа получала в сопутствующем лечении нифедипин и ловастатин. Вторая — только ловастатин.

Нифедипин — гипотензивный препарат, производное 1,4-дигидропиридина, антагонист ионов

кальция — является характерным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4. Связываясь с белками плазмы практически полностью (94–99 %), он метаболизируется изоферментом CYP3A4 с появлением активных метаболитов. Данное ЛС очень часто используют в исследованиях, связанных с изучением активности каких-либо изоферментов цитохрома P450, если необходимо снизить активность CYP3A4 [1, 12].

Ловастатин — гиполипидемическое средство из группы статинов, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Является пролекарством, поскольку имеет в своей структуре закрытое лактоновое кольцо, которое после поступления в организм гидролизует. Подвергается интенсивному метаболизму при «первичном прохождении» через печень, окисляясь до нескольких метаболитов, часть из которых фармакологически активна. Основным ферментом в этих протекающих реакциях является изофермент CYP2C9 [13].

Последовательность отбора образцов проб мочи у пациентов. Первый отбор проб проводили в момент поступления пациента в стационар до начала фармакотерапии. Вечером накануне исследования пациент принимал таблетку лозартана (доза 50 мг), запивая одним стаканом воды. Утром (не менее 8 ч после приема лозартана) проводили сбор утренней мочи. Отбирали порцию объемом 5 мл. До начала анализа допускается замораживание и хранение при температуре минус 15 °С. Второй отбор проводили по той же методике через 2 недели после начала лечения.

Концентрации лозартана и его метаболита, кортизола и его метаболита в моче определяли методом ВЭЖХ на приборе «Agilent 1200» с масс-спектрометрическим детектором 6120 («Agilent», США) методом абсолютной калибровки.

Пациенты получали сопутствующую терапию различными ЛС, что могло повлиять на результаты хроматографирования. Но в связи с тем, что масс-спектрометрический анализ является селективным, то наличие других ЛС в моче не повлияло на результаты хроматографического анализа.

Данные об усредненных значениях максимальной концентрации лозартана, E-3174, кортизола и 6-β-гидроксикортизола приведены в таблице 1.

На основе полученных значений концентраций были рассчитаны метаболические индексы для каждого из пациентов (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов первой группы, принимавших нифедипин и ловастатин, значение метаболического индекса (отношение концентрации метаболита к концентрации вещества) уменьшилось как у кортизола, так и у лозартана, что говорит о снижении активности обоих изоферментов CYP3A4 и CYP2C9.

У пациентов второй группы, принимавших только ловастатин, значение метаболического индекса лозартана уменьшилось без понижения значения данного индекса у кортизола, что говорит об ингибировании только CYP2C9. В это же время изофермент CYP3A4 обладал такой же активностью и мог с большей долей вероятности участвовать в метаболизме лозартана, что еще раз доказывает необходимость одновременного изучения активности обоих изоферментов при исследовании активности изофермента CYP2C9 у конкретного пациента.

На основании данных результатов была проведена корректировка дозирования ЛС с целью поддер-

Таблица 1

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛОЗАРТАНА, Е-3174, КОРТИЗОЛА И 6-β-ГИДРОКСИКОРТИЗОЛА У ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППЫ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ

Группа	До лечения, концентрация, нг/мл				После лечения, концентрация, нг/мл			
	Лозартан	Е-3174	Кортизол	6-β-гидроксикортизол	Лозартан	Е-3174	Кортизол	6-β-гидроксикортизол
1	1967,58±265,81	3126,31±514,00	12,04±2,09	52,83±9,54	1015,33±210,66	1261,76±187,46	31,14±8,37	41,50±8,66
2	1582,64±288,20	3316,11±401,78	25,58±10,09	61,00±9,90	1083,79±352,06	1199,31±359,97	17,79±1,90	59,29±9,96

Таблица 2

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИНДЕКС Е-3174/ЛОЗАРТАН (МИ-1) И 6-β-ГИДРОКСИКОРТИЗОЛ/КОРТИЗОЛ (МИ-2) У ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППЫ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ

Группа	До лечения		После лечения	
	МИ-1	МИ-2	МИ-1	МИ-2
1	1,98±0,69	4,64±0,54	0,89±0,10	1,54±0,39
2	2,33±0,39	3,56±0,65	1,40±0,21	3,52±0,58

жения терапевтической концентрации на постоянном уровне и обеспечения продолжительного фармакологического эффекта используемых препаратов. Таким образом, были обеспечены рациональность и безопасность проводимой фармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из важнейших ролей в обеспечении безопасности и эффективности назначаемой фармакотерапии, ее рационализации является определение активности ферментов метаболизма, непосредственно влияющих на фармакокинетические параметры ЛС и риск возникновения нежелательных реакций. С учетом актуальности данной проблемы, в последнее время разрабатывается большое число методик определения активности изоферментов CYP разными методами с применением соответствующего оборудования. Результаты исследований показали, что использование усовершенствованной авторами методики фенотипического определения активности изофермента CYP2C9 с применением ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором дает возможность точно, быстро и безопасно получать всю необходимую информацию об активности метаболизма у отдельного пациента, и на основе полученной информации врач сможет скорректировать дозировку назначаемого препарата. Это позволит сделать фармакотерапию более безопасной, рациональной, поможет снизить риск возникновения нежелательных реакций и сэкономить средства на их ликвидацию.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Смирнов Валерий Валерьевич. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.
Красных Людмила Михайловна. Начальник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.
Василенко Галина Федоровна. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес ВГ. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.
2. Кулес ВГ, Бочков НП, ред. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЭОТАР; 2007.
3. Hedgecoe AM. Terminology and the construction of scientific disciplines: the case of pharmacogenomics. Science, technology and human values 2003; 28: 513–37; Hedgecoe A. The politics of personalized medicine — pharmacogenetics in the clinic. Cambridge University Press; 2004.
4. Hucum BT, White JR, Heck JW, Thirumaran RK, Moyer N, Newman R, Ashcraft K. Cytochrome P450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing. Am J Health Syst Pharm. 2016; 73(2): 61–7.
5. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. Mol Diagn Ther. 2013; 17(3): 165–84.
6. Khojasteh SC, Prabhu S, Kenny JR, Halladay JS, Lu AY. Chemical inhibitors of cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes: a re-evaluation of P450 isoform selectivity. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2011; 36(1): 1–16.
7. Emoto C, Murayama N, Rostami-Hodjegan A, Yamazaki H. Methodologies for investigating drug metabolism at the early drug discovery stage: prediction of hepatic drug clearance and P450 contribution. Curr Drug Metab. 2010; 11(8): 678–85.
8. Spaggiari D, Geiser L, Daali Y, Rudaz S. A cocktail approach for assessing the in vitro activity of human cytochrome P450s: an overview of current methodologies. J Pharm Biomed Anal. 2014; 101: 221–37.
9. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. Clin Pharmacol Ther. 1995; 58(6): 641–9.
10. Stearns RA, Chakravarty PK, Chen R, Chiu SH. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. Drug Metab Dispos. 1995; 23(2): 207–15.
11. Yun CH, Lee HS, Lee H, Rho JK, Jeong HG, Guengerich FP. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174. Drug Metab Dispos. 1995; 23(2): 207–15.
12. Choi JS, Choi I, Choi DH. Effects of nifedipine on the pharmacokinetics of repaglinide in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by nifedipine. Pharmacol Rep. 2013; 65(5): 1422–30.
13. Zong H, Zhuge B, Lu X, Huo X, Fang H, Song J, Sun J. Characterization of a novel cytochrome P450 from Amycolatopsis sp. CGMCC1149 for hydroxylation of lovastatin. Biotechnol Appl Biochem. 2015; 62(1): 9–16.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Егоренков Евгений Андреевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Красных Людмила Михайловна; lkrasnykhLM59@mail.ru

DETERMINATION OF THE ACTIVITY OF DRUG-METABOLIZING ENZYMES — THE PROSPECTS FOR THEIR USE IN CLINICAL PRACTICE

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

¹ Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»

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

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

Abstract: One of the common issues of modern medicine is the risk of adverse drug effects when administering certain medicines. The causes of these effects may be various, but they mostly occur because of increased or decreased activity of xenobiotic-metabolizing enzymes, based on cytochrome P450 isoenzyme system (also known as CYP). For the date there is a number of different ways to determine the activity of the mentioned system in specific patient. The authors have studied the basic methods of determining the activity of drug-metabolizing enzymes and the approaches to their introduction into clinical practice, as well as the prospects of using them for the purpose of personalization of pharmacy and pharmacotherapy rationalization.

Key words: cytochrome P450; CYP; phenotyping; personalized therapy; pharmacotherapy.

For citation: Smirnov VV, Egorenkov EA, Krasnykh LM, Vasilenko GF, Ramenskaya GV. Determination of the activity of drug-metabolizing enzymes — the prospects for their use in clinical practice. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 28–32.

REFERENCES

1. Kukes VG. The metabolism of medicines: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reafarm; 2004 (in Russian).
2. Kukes VG, Bochkov NP, eds. Clinical pharmacogenetics. Moscow: GEOTAR; 2007 (in Russian).
3. Hedgecoe AM. Terminology and the construction of scientific disciplines: the case of pharmacogenomics. Science, technology and human values 2003; 28: 513–37; Hedgecoe A. The politics of personalized medicine — pharmacogenetics in the clinic. Cambridge University Press; 2004.
4. Hocum BT, White JR, Heck JW, Thirumaran RK, Moyer N, Newman R, Ashcraft K. Cytochrome P450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing. Am J Health Syst Pharm. 2016; 73(2): 61–7.
5. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. Mol Diagn Ther. 2013; 17(3): 165–84.
6. Khojasteh SC, Prabhu S, Kenny JR, Halladay JS, Lu AY. Chemical inhibitors of cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes: a re-evaluation of P450 isoform selectivity. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2011; 36(1): 1–16.
7. Emoto C, Murayama N, Rostami-Hodjegan A, Yamazaki H. Methodologies for investigating drug metabolism at the early drug discovery stage: prediction of hepatic drug clearance and P450 contribution. Curr Drug Metab. 2010; 11(8): 678–85.
8. Spaggiari D, Geiser L, Daali Y, Rudaz S. A cocktail approach for assessing the in vitro activity of human cytochrome P450s: an overview of current methodologies. J Pharm Biomed Anal. 2014; 101: 221–37.
9. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. Clin Pharmacol Ther. 1995; 58(6): 641–9.
10. Stearns RA, Chakravarty PK, Chen R, Chiu SH. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. Drug Metab Dispos. 1995; 23(2): 207–15.
11. Yun CH, Lee HS, Lee H, Rho JK, Jeong HG, Guengerich FP. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174. Drug Metab Dispos. 1995; 23(2): 207–15.
12. Choi JS, Choi I, Choi DH. Effects of nifedipine on the pharmacokinetics of repaglinide in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by nifedipine. Pharmacol Rep. 2013; 65(5): 1422–30.
13. Zong H, Zhuge B, Lu X, Huo X, Fang H, Song J, Sun J. Characterization of a novel cytochrome P450 from Amycolatopsis sp. CGMCC1149 for hydroxylation of lovastatin. Biotechnol Appl Biochem. 2015; 62(1): 9–16.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

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

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

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

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

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

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

Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных эпилепсией, паркинсонизмом и шизофренией

М. В. Батурина¹, Г. И. Мамцева³, О. И. Боев¹, В. Б. Яровицкий¹, Е. В. Грудина²,
В. А. Батулин¹, О. В. Бородин², В. П. Тельбух³, С. Н. Руденко⁴, М. В. Батулин³

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, Ставрополь, Россия

² ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», 355042, Ставрополь, Россия

³ ООО НПО «Иммунотэкс», 355008, Ставрополь, Россия

⁴ ГУ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»,
355008, Ставрополь, Россия

Статья поступила 25.04.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Определяли содержание в плазме крови IgG аутоантител к белку S-100 человека, к NMDA-рецепторам и к дофаминовым рецепторам 2-го типа у 13-ти больных эпилепсией с вторично-генерализованными судорожными приступами, 16 — паркинсонизмом, 33 — шизофренией в возрасте 18–78 лет. Все обследованные — мужчины. Уровень антител к S-100 у больных паркинсонизмом был близок к нормальным значениям, повышен у больных эпилепсией и повышен у 59 % больных шизофренией. При этом у 41 % больных шизофренией уровни аутоантител к белку S-100 были в пределах нормальных величин. Уровень аутоантител к NMDA рецепторам был умеренно повышен у больных паркинсонизмом и заметно повышен у больных эпилепсией. У 45 % больных шизофренией наблюдалось значительное увеличение аутоантител к NMDA рецепторам, у остальных содержание антител было нормальным. Уровень аутоантител к дофаминовым рецепторам у больных паркинсонизмом был нормальным, а у больных эпилепсией был заметно повышен. У 21 % больных шизофренией уровень аутоантител к дофаминовым рецепторам был нормальным, у 79 % больных наблюдалось выраженное повышение уровня аутоантител. У больных шизофренией высокий уровень антител к дофаминовым рецепторам совпадал с высоким содержанием аутоантител к S-100.

Ключевые слова: аутоантитела; белок S-100; NMDA-рецепторы; дофаминовые рецепторы; паркинсонизм; эпилепсия; шизофрения.

Библиографическое описание: Батурина МВ, Мамцева ГИ, Боев ОИ, Яровицкий ВБ, Грудина ЕВ, Батулин ВА, Бородин ОВ, Тельбух ВП, Руденко СН, Батулин МВ. Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных эпилепсией, паркинсонизмом и шизофренией. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 33–35.

В последние годы образование аутоантител к белкам различных тканей организма человека и животных рассматривается как естественный процесс [1–3]. С другой стороны, нарастание уровней аутоантител может быть свидетельством повреждения тканей и развития иммунного ответа на эти изменения, что, как полагают, может с успехом использоваться для ранней диагностики формирующегося патологического процесса [4–6]. Обсуждается возможность применения такого диагностического подхода для прогнозирования и оценки эффективности лекарственной терапии [1, 2, 5]. Активно проводится изучение аутоиммунных реакций при различных заболеваниях центральной нервной системы. Показано, что при ишемическом инсульте наряду с увеличением в крови больных уровня белка S-100 уже в первые часы после повреждения ткани мозга наблюдается увеличение титров аутоантител к S-100 [5]. При различных заболеваниях (эпилепсии, энцефалите) определяют высокое содержание в плазме крови аутоантител к NMDA рецепторам [7, 8]. Представлялось интересным комплексно оценить изменение уровней аутоантител к S-100, к NMDA рецепторам и к дофаминовым (DA2) рецепторам у больных эпилепсией, паркинсонизмом и шизофренией, поскольку можно предполагать вовлеченность этих образований в патологический процесс при данных заболеваниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 62 пациента в период ухудшения в течении заболевания до начала интенсификации лечения. Из них: 13 — больные симптоматической эпилепсией с вторично-генерализованными судорожными приступами, 16 — паркинсонизмом, 33 — шизофренией. Возраст варьировал от 18 до 78 лет. Все обследованные — мужчины. Определяли содержание в плазме крови IgG аутоантител к белку S-100 человека, к NMDA-рецепторам и к дофаминовым рецепторам 2-го типа (DA2). Определение уровня аутоантител проводилось с помощью тест-системы разработанной в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Данная тест-система предназначена для определения уровня IgG антител (Ед/мл) к белку S-100 человека, к NMDA-рецепторам и к DA2 рецепторам.

Методика основана на иммунологической реакции между антителами в сыворотке пациентов и антигенами S-100, NMDA-рецепторов и DA2 рецепторов (использовались человеческие рекомбинантные антигены: глутаматный рецептор N-Methyl-D-Aspartate 2A (GRIN2A), дофаминовый D2-рецептор (DRD2), S100 Calcium Binding Protein A1, производитель Cloud-Clone Corp., США), иммобилизованными на поверхности лунок пластикового планшета «Greiner» (Германия), с дальнейшей детекцией образовавшегося иммунного комплекса с помощью пероксидазного

конъюгата МКАТ к иммуноглобулину IgG человека. Ферментативную активность определяли по изменению окраски хромогенной смеси. Результаты анализа регистрировались при помощи фотометра вертикального сканирования при длине волны 450 нм. Нормальные показатели IgG антител рассматривались в пределах до 10 Ед/мл (ранее значения были установлены при обследовании 100 здоровых доноров).

Полученные данные подвергались статистическому анализу для определения значимости различий с контрольной группой с использованием критерия Стьюдента и/или Манна-Уитни. Различия рассматривались как статистически достоверные при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение уровня аутоантител к белку S-100 показало, что у больных паркинсонизмом содержание антител существенно не отличалось от нормальных значений (до 10 Ед/мл). У 62 % больных нормальные значения были несколько превышены. В среднем уровень антител составил $12,8 \pm 1,0$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка) Ед/мл.

В свою очередь, у всех больных эпилепсией значения уровней аутоантител к белку S-100 было выше в 2 раза, чем в контрольной группе здоровых доноров. Средние значения у них составили $22,1 \pm 1,1$ Ед/мл.

У больных шизофренией повышение уровня аутоантител к S-100 было обнаружено не у всех пациентов. В целом по группе этих больных средние значения составляли $15,8 \pm 2,5$ Ед/мл. Превышение нормальных значений наблюдалось у 59 % больных. При этом повышение уровня аутоантител было заметным и составляло у этих пациентов $23,3 \pm 3,1$ Ед/мл. У 41 % больных шизофренией содержание аутоантител к S-100 укладывалось в нормальные значения (до 10 Ед/мл).

При определении уровней аутоантител к NMDA рецепторам у 19 % больных паркинсонизмом их содержание не выходило за пределы нормы. У остальных пациентов наблюдалось достоверное повышение титров аутоантител. У этих больных средние значения содержания аутоантител к NMDA рецепторам в среднем составили $24,6 \pm 1,8$ Ед/мл. В целом по группе больных паркинсонизмом средние значения составляли $21,3 \pm 2,3$ Ед/мл.

У больных эпилепсией увеличение титров аутоантител к NMDA рецепторам было более четким. Нарастание уровня антител наблюдалось у всех больных эпилепсией. Средние значения аутоантител к NMDA рецепторам составляли $27,5 \pm 4,4$ Ед/мл.

У части больных шизофренией (46 %) наблюдалось значительное увеличение титра аутоантител к NMDA рецепторам — $51,1 \pm 5,9$ Ед/мл. У остальных больных содержание антител было в пределах нормы ($5,1 \pm 0,9$ Ед/мл).

Уровень аутоантител к DA2 рецепторам у больных паркинсонизмом оказался близким к нормальным величинам — $13,6 \pm 1,4$ Ед/мл. В свою очередь,

содержание аутоантител к DA2 рецепторам у больных эпилепсией было заметно повышено у 70 % обследованных больных и в среднем по группе составило $23,1 \pm 2,6$ Ед/мл.

У 21 % больных шизофренией уровень аутоантител к DA2 рецепторам был в пределах нормальных величин — до 10 Ед/мл ($3,45 \pm 1,2$ Ед/мл). У 79 % больных наблюдалось заметное повышение уровня аутоантител к DA2 рецепторам ($41,2 \pm 7,4$ Ед/мл).

Важно подчеркнуть, что у больных шизофренией высокий уровень антител к DA2 рецепторам совпадал с высоким содержанием аутоантител к S-100. При проведении корреляционного анализа был установлена высокая положительная связь между уровнями антител к S-100 и к DA2 ($r = 0,85$; $p < 0,05$). Наблюдалась также слабая взаимосвязь уровня аутоантител к S-100 с содержанием антител к NMDA рецепторам ($r = 0,309$).

Таким образом, определение уровня аутоантител к белку S-100, NMDA рецепторам и к DA2 рецепторам может быть полезным для оценки характера повреждения центральной нервной системы при различных заболеваниях и позволит более детально изучить патогенез этих болезней. Очевидна целесообразность создания тест-систем для определения уровней аутоантител и их клинического внедрения. Несомненно, это позволит повысить качество диагностики и даст возможность мониторировать формирование эффекта лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайчик АШ, Полетаев АБ, Чурилов ЛП. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестник Санкт-Петербургского университета 2013; 2(11): 3–16.
2. Полетаев АБ. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош; 2010.
3. Полетаев АБ, Морозов СТ, Ковалев ИЕ. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина; 2002.
4. Мамцева ГИ, Батурин ВА, Нерсисянц ЗВ. Диагностическая значимость определения уровня антител к миозину при кардиомиопатиях. Российский аллергологический журнал 2012; (1): 195–6.
5. Полетаев АБ. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы. Вестник МЕДСИ 2011; (13): 14–21.
6. Сепиашвили РИ, Кимова МВ, Калинина ЕВ, Мартынов ЛА, Костюшев ДС, Shoenfeld Y, Сучнов СВ. Антитела как молекулярные инструменты в диагностике рассеянного склероза. Аллергология и иммунология 2010; 11(3): 243–9.
7. Глоба ОВ. Биологические факторы развития судорожных пароксизмов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
8. Федонюк ВП, Покровская ЛА, Чепур СВ, Варлашова МБ. Экспериментальный поиск и разработка препаратов, предназначенных для купирования судорожного синдрома химической этиологии. В кн.: Материалы Российской научной конференции «Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». СПб; 2001. С. 421–2.
9. Бойко АС, Пожидаев ИВ, Черевко НА, Иванова СА. Полиморфизмы гена NMDA-рецептора у больных шизофренией с tardивной дискинезией. Фундаментальные исследования 2015; (1): 231–4.

ОБ АВТОРАХ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

Батурина Мария Владимировна. Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Боев Олег Игоревич. И.о. заведующего кафедрой психиатрии, канд. мед. наук.

Яровицкий Владимир Борисович. Доцент кафедры психиатрии, канд. мед. наук.

Батурин Владимир Александрович. Заведующий кафедрой клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии». Российская Федерация, 355042, Ставрополь, ул. 50 лет ВЛКСМ, 50/2.

Грудина Екатерина Владимировна. Заведующая клинико-диагностической лабораторией, канд. биол. наук.

Бородин Ольга Викторовна. Врач-невролог.

ООО НПО «Иммунотэкс». Российская Федерация, 355008, Ставрополь, ул. Гражданская, 9.
Мамцева Галина Ивановна. Научный сотрудник, канд. биол. наук.
Тельбух Валерия Павловна. Заведующая иммунологическим отделением, канд. мед. наук.
Батурин Михаил Владимирович. Директор, канд. физ.-мат. наук.

ГУ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи». Российская Федерация, 355008, Ставрополь, ул. Семашко, 1.
Руденко Светлана Николаевна. Главный epileptолог.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Батурина Мария Владимировна; stav.clin.pharm@mail.ru

THE STUDY OF NEUROTROPIC AUTOANTIBODY LEVELS IN PATIENTS WITH EPILEPSY, PARKINSON'S DISEASE AND SCHIZOPHRENIA

M. V. Baturina¹, G. I. Mamtseva³, O. I. Boev¹, V. B. Yarovitsky¹, E. V. Grudina², V. A. Baturin¹,
O. V. Borodina², V. P. Telbuh³, S. N. Rudenko⁴, M. V. Baturin³

¹ Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia

² Center of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, 355042, Stavropol, Russia

³ «Immunotex», 355008, Stavropol, Russia

⁴ Stavropol Regional Clinical Center of specialized types of medical care, 355008, Stavropol, Russia

Abstract: The blood plasma IgG autoantibodies to human protein S-100, to NMDA-receptors and to dopamine receptor type 2 were determined in 13 epilepsy patients with secondary generalized seizures, 16 — in Parkinson patients, 33 — in schizophrenia patients at the age of 18–78. All the enrollees were male. The level of antibodies to S-100 in patients with Parkinson's was close to normal, it was increased in epilepsy patients and in 59 % of schizophrenia patients. Herewith, in 41 % of schizophrenia patients the levels of autoantibodies to protein S-100 were within normal range. The level of autoantibodies to NMDA-receptors was moderately increased in patients with Parkinson's and noticeably increased in patients with epilepsy. 45 % of patients with schizophrenia showed a significant increase in NMDA receptor autoantibodies, the others — had normal levels of antibodies. The level of autoantibodies to dopamine receptors in patients with Parkinson's was normal, and in patients with epilepsy it was significantly increased. In 21 % of patients with schizophrenia the level of autoantibodies to dopamine receptors was normal and in 79 % of patients had significantly increased level of autoantibodies. In patients with schizophrenia high levels of antibodies to dopamine receptors overlapped with high levels of autoantibodies to S-100.

Key words: antibodies; protein S-100; NMDA-receptors; dopamine receptors; Parkinsonism; epilepsy; schizophrenia.

For citation: Baturina MV, Mamtseva GI, Boev OI, Yarovitsky VB, Grudina EV, Baturin VA, Borodina OV, Telbuh VP, Rudenko SN, Baturin MV. The study of neurotropic autoantibody levels in patients with epilepsy, Parkinson's disease and schizophrenia. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 33–35.

REFERENCES

1. Zaychik AS, Poletaev AB, Churilov LP. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine. Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta 2013; 2(11): 3–16 (in Russian).
2. Poletaev AB. Physiological Immunology (natural autoantibodies and nanomedicine problems). Moscow: Miklos; 2010 (in Russian).
3. Poletaev AB, Morozov ST, Kovalev IE. Regulatory metasystem. Immune-neuroendocrine regulation of homeostasis. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian).
4. Mamtseva GI, Baturin VA, Nersisyan ZV. Diagnostic value of determining the level of antibody to the myosin with cardiomyopathies. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal 2012; (1): 195–6 (in Russian).
5. Poletaev AB. Antibodies to the antigens of the nervous tissue and pathology of the nervous system. Vestnik MEDSI 2011; (13): 14–21 (in Russian).
6. Sepiashvili RI, Kimova MV, Kalinaeva EV, Martynov LA, Kostyushev DS, Shoenfeld Y, Suchkov SV. Antibodies as molecular tools in the diagnosis of multiple sclerosis. Allergologiya i immunologiya 2010; 11(3): 243–9 (in Russian).
7. Globa OV. Biological factors of spasmodic paroxysms in children. Cand. Med. Sci [thesis]. Moscow; 1998 (in Russian).
8. Fedonyuk VP, Pokrovskaya LA, Chepur SV, Varlashova MB. Experimental search and development of drugs intended for the relief of seizures of chemical etiology. In: Proceedings of the Russian scientific conference «Medical aspects of radiation and chemical safety». St. Petersburg; 2001. P. 421–2 (in Russian).
9. Boyko AS, Pozhidaev IV, Cherevko NA, Ivanova SA. Polymorphisms of NMDA-receptor gene in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. Fundamentalnye issledovaniya 2015; (1): 231–4 (in Russian).

AUTHORS

Stavropol State Medical University, Mira street 310, Stavropol 355017, Russian Federation.

Baturina MV. Associate professor of the Department of clinical pharmacology. Candidate of Medical Sciences.

Boev OI. Acting head of the Department of psychiatry. Candidate of Medical Sciences.

Yarovitsky VB. Associate professor of the Department of psychiatry. Candidate of Medical Sciences.

Baturin VA. Head of the Department of clinical pharmacology. Doctor of Medical Sciences, professor.

LLC «Centre of clinical pharmacology and pharmacotherapy», 50 let VLKSM street 50/2, Stavropol 355042, Russian Federation.

Grudina EV. Head of clinical and diagnostic laboratory. Candidate of Biological Sciences.

Borodina OV. Neurologist.

LLC Scientific and Production Association «Immunotex», Grazhdanskaya street 9, Stavropol 355008, Russian Federation.

Mamtseva GI. Scientific researcher. Candidate of Biological Sciences.

Telbuh VP. Head of the Immunological department. Candidate of Medical Sciences.

Baturin MV. Director. Candidate of Physical and Mathematical Sciences.

Stavropol Regional Clinical Center of specialized types of medical care, Semashko street 1, Stavropol 355008, Russian Federation.

Rudenko SN. Chief epileptologist.

Возможности применения адаптивного дизайна в клинических исследованиях препаратов «next-in-class»

Н. В. Востокова^{1,2}, Ю. А. Трахтенберг¹, Е. А. Смолярчук², А. А. Свистунов²

¹ ООО «ИФАРМА», 143026, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 11.10.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Изучена возможность оптимизации методологии клинических исследований лекарственных препаратов «next-in-class» путем внедрения адаптивного дизайна. Препараты «next-in-class» — это оригинальные защищенные патентом препараты, действующие на известные биомешины и по структуре и механизму действия напоминающие уже существующие успешно зарекомендовавшие себя препараты. Результаты клинических исследований II–III фазы представлены на примере трех лекарственных препаратов различных фармакологических классов: ингибитор ДПП-4 (сахарный диабет 2 типа), ингибитор Ха фактора (профилактика ВТЭ) и ННИОТ (ВИЧ-инфекция). В исследованиях был применен адаптивный «бесшовный» двухэтапный дизайн. Во всех исследованиях тестировалась гипотеза неуступающей эффективности (non-inferiority) по сравнению с препаратами стандартной терапии. Благодаря применению адаптивного дизайна для ингибитора ДПП-4 в рамках одного исследования последовательно изучены эффективность и безопасность двух режимов лечения (моно- и комбинированная терапии); для ингибитора Ха фактора и ННИОТ на первом этапе исследования подобрана оптимальная доза, а на втором — оценены ее эффективность и безопасность. Для всех исследуемых препаратов была успешно доказана неуступающая эффективность по сравнению с существующими стандартами терапии. Путем внедрения адаптивного дизайна оптимизирована программа клинических исследований препаратов «next-in-class».

Ключевые слова: адаптивный дизайн; лекарственные препараты; препараты «next-in-class»; гипотеза неуступающей эффективности (non-inferiority); клинические исследования II–III фазы.

Библиографическое описание: Востокова НВ, Трахтенберг ЮА, Смолярчук ЕА, Свистунов АА. Возможности применения адаптивного дизайна в клинических исследованиях препаратов «next-in-class». Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 36–41.

Одним из целевых направлений развития российской фармацевтической промышленности на 2013–2020 годы является разработка следующих в классе препаратов (препараты «next-in-class» или «me-too») [1, 2]. Это оригинальные защищенные патентом препараты, действующие на известные биомешины и по структуре и механизму действия напоминающие уже существующие успешно зарекомендовавшие себя препараты. В отличие от разработки инновационных лекарственных средств с новым механизмом действия, разработку препарата «next-in-class» можно отнести к малорисковым R&D стратегиям, в первую очередь благодаря более высокой предсказуемости его эффектов у человека (по аналогии с препаратами той же группы), а также в связи с возможностью достижения большей эффективности и/или безопасности путем «доработки» оригинальной молекулы на этапе синтеза кандидата. Кроме того, данные проекты менее затратны и могут быть проведены в более сжатые сроки. Тем не менее, классическим подходом к разработке препаратов «next-in-class» является повторение клинической программы инновационного лекарства, что зачастую требует не меньших инвестиционных вложений и не позволяет значительно снизить стоимость выводимых на рынок препаратов-аналогов [3].

Таким образом, перед фармразработчиками стоит задача эффективного планирования программы клинических исследований препаратов «next-in-class» с целью обеспечения их приемлемой стоимости и скорейшего вывода на рынок.

АДАПТИВНЫЙ ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Внедрение адаптивного дизайна является одним из инновационных подходов, который позволяет проводить клинические исследования более эффективно (в более короткие сроки, с включением меньшего числа пациентов и т.п.) или повышать вероятность демонстрации эффекта препарата. В таких исследованиях предварительно запланирована возможность модифицировать какой-либо аспект дизайна или гипотезы на основании промежуточного анализа полученных данных [4–6].

Существующий в мире интерес к методологии адаптивного дизайна со стороны индустрии обусловлен в первую очередь потенциальной возможностью оптимизировать разработку препаратов по сравнению с классическим неадаптивным подходом [7]. Адаптивный инновационный подход может привести к более эффективному получению данных, повышению вероятности успеха в достижении целей исследования и улучшению понимания эффектов исследуемого препарата. Регуляторные органы разных стран также разделяют интерес к преимуществам адаптивного дизайна, однако выражают беспокойство по поводу некоторых аспектов такого подхода, в первую очередь в отношении возможного увеличения риска искажений и системных ошибок (bias) и, как следствие, неправильной интерпретации результатов исследований. Кроме того, определенную сложность вызывает выбор статистических методик для обеспечения целостности и достоверности данных в таких исследованиях [5, 6]. Тем не менее, тща-

тельно спланированные клинические исследования, включающие элементы адаптивного дизайна с предварительно запланированной модификацией изучаемых параметров на основании промежуточного анализа данных, могут повысить эффективность самих исследований и минимизировать риск получения ошибочных результатов. Адаптивный дизайн может стать ключом для решения проблемы оптимизации сроков и ресурсов, затрачиваемых при разработке препаратов «next-in-class».

Целью работы была оптимизация методологии клинических исследований лекарственных препаратов «next-in-class» путем внедрения адаптивного дизайна. В задачи работы входила разработка адаптивных дизайнов и проведение исследований II–III фазы в различных терапевтических областях в рамках программы клинической разработки данных ЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2012–2016 гг. в рамках программы трансфера технологий при финансировании Министерством промышленности и торговли были проведены клинические исследования трех лекарственных препаратов (ЛП):

- Госоглиптин — ингибитор ДПП-4 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа;
- Тиарексабан — прямой ингибитор Ха фактора свертывания с целью профилактики венозной тромбозии (ВТЭ) в ортопедии;
- Элпивирин — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Указанные ЛП являются следующими представителями в своих фармакологических классах. Для каждого препарата было разработано и проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II–III фазы с целью регистрации в Российской Федерации.

Во всех трех клинических исследованиях был применен адаптивный «бесшовный» двухэтапный дизайн. В исследовании ингибитора ДПП-4 с помощью двухстадийного анализа была оценена эффективность и безопасность сначала монотерапии исследуемым препаратом (этап 1), а затем комбинированной терапии с Метформином (этап 2). В исследованиях ингибитора Ха фактора и ННИОТ на первом этапе на основании предварительного анализа проводился подбор оптимальной дозы; далее в исследование были включены дополнительные пациенты для оценки эффективности и безопасности выбранной дозы исследуемого препарата.

В исследованиях Госоглиптина и Элпивирин в качестве контроля использовались зарегистрированные в Российской Федерации ЛП тех же фармакологических классов: Вилдаглиптин из группы ингибиторов ДПП-4, Эфавиренз из группы ННИОТ; в исследовании Тиарексабана использовался Эноксапарин — низкомолекулярный гепарин, применяемый для профилактики ВТЭ в ортопедии.

Для оценки эффективности исследуемых ЛП тестировалась гипотеза неуступающей эффективности (non-inferiority) по сравнению с препаратами сравнения. Анализ проводился в общей популяции пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого ЛП и имеющих хотя бы одну оценку первичной конечной точки после исходной (MITT); в данную популяцию входили пациенты обоих этапов исследования.

Промежуточный анализ был предусмотрен в исследованиях Тиарексабана и Элпивирин — с целью выбора оптимальной дозы, в исследовании Госоглиптина — для оценки режима монотерапии.

Основные особенности дизайна и статистические параметры исследований представлены в таблице 1, а также на рисунках 1 и 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

SRX-1374-02 — «Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности Госоглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с Метформином по сравнению с Вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с Метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших лекарственной терапии» [8].

В исследование было включено 299 пациентов, подписавших информированное согласие: 149 пациентов в группу Госоглиптина и 150 пациентов в группу Вилдаглиптина. Промежуточный анализ данных, полученных от пациентов на неделе 12 исследования (этап монотерапии), показал, что в группе Госоглиптина снижение HbA1c составило минус 0,93 %, а в группе Вилдаглиптина минус 1,03 %. Разница между группами была минимальная (0,1 %), и Госоглиптин не уступал по эффективности препарату сравнения (правая граница 95 % ДИ левее 0,4 %), что было ожидаемо для препаратов с одинаковым механизмом действия.

После недели 12 тем пациентам, которые не достигли целевых показателей гликемии, был добавлен Метформин, и они продолжили лечение еще 24 недели (этап комбинированной терапии). После завершения исследования был проведен анализ первичной конечной точки. На неделе 36 снижение HbA1c в группе Госоглиптина составило минус 1,29 %, а в группе Вилдаглиптина минус 1,35 %. Разница между группами осталась минимальной (0,06 %), и Госоглиптин не уступал по эффективности препарату сравнения (правая граница 95 % ДИ левее 0,4 %). Таким образом, была установлена неуступающая эффективность Госоглиптина как в режиме монотерапии, так и в наиболее распространенной комбинации с Метформином.

CV-TRX-01 — «Многоцентровое рандомизированное пилотное клиническое исследование для подбора оптимальных дозировок и оценки безопасности и эффективности прямого ингибитора Ха фактора Тиарекса по сравнению с Эноксапарином в качестве средства профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при протезировании коленного сустава» [9].

На первом этапе в исследование было включено 92 пациента, подписавших информированное согласие, в том числе по 23 пациента в группы Тиарексабана, назначаемого в дозах 50 мг и 150 мг (соответственно), 22 пациента в группу Тиарексабана, назначаемого в дозе 100 мг, и 24 пациента в группу Эноксапарина, назначаемого в дозе 40 мг подкожно. По данным промежуточного анализа, в группах Тиарексабана 100 мг и 150 мг число ВТЭ не превышало максимально допустимый уровень, при этом Тиарексабан в дозе 100 мг продемонстрировал самый низкий риск кровотечений, что является важнейшим параметром безопасности у данной группы пациентов.

Таким образом, доза 100 мг была выбрана Комитетом по мониторингу данных для изучения на втором этапе.

После включения дополнительных 108 пациентов и завершения исследования был проведен анализ первичной конечной точки. Тиарексабан 100 мг не уступал по эффективности Эноксапарину, его преимущество составило 8,4 % (левая граница 95 % ДИ

правее минус 5 %). Данные эффективности Тиарексабана, полученные в этом исследовании, сопоставимы с данными других представителей группы прямых ингибиторов Ха фактора свертывания.

HIV-VM1500-04 — «Международное многоцентровое рандомизированное частично слепое клиническое исследование эффективности, безопасности и

Таблица 1

ОСОБЕННОСТИ ДИЗАЙНА И СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

	Госоглиптин	Тиарексабан	Элпивирин
Номер протокола	SRX-1374-02	CV-TRX-01	HIV-VM1500-04
Фаза	III	II	II–III
Номер и дата РКИ	№ 136 от 01 марта 2013 г.	№ 485 от 01 августа 2013 г.	№ 219 от 21 апреля 2014 г.
Дизайн	Многоцентровое открытое рандомизированное	Многоцентровое частично заслепленное (по дозам) рандомизированное	Многоцентровое частично заслепленное (по дозам) рандомизированное
Вид адаптации	Бесшовный дизайн для двух схем лечения	Бесшовный дизайн II–III фазы	Бесшовный дизайн II–III фазы
Этап 1	- Цель — оценка эффективности и безопасности монотерапии - Группы: Госоглиптин/Вилдаглиптин - ПКТ ΔHbA1c (H12-H0) $\alpha = 0,025$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $\text{CO} = 1,1$, $\delta = 0,4$ % (95 % ДИ) $n = 300$ (1:1)	- Цель — подбор дозы по предварительным данным эффективности и безопасности - Группы: Тиарексабан 50, 100 и 150 мг / Эноксапарин - ПКТ % ВТЭ (H6) $\alpha = 0,05$ % (двусторонняя), мощность 80 % - MiniMax модель Саймона, $p_0 = 60$ %, $p_1 = 85$ %, $r \leq 4/20$ $n = 80$ (1:1:1:1)	- Цель — подбор дозы по предварительным данным эффективности и безопасности - Группы: Элпивирин 20 и 40 мг / Эфавиренз - ПКТ % <400 копий/мл (H12) $\alpha = 0,05$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $p_0 = 80$ %, $p_1 = 90$ %, $\delta = 15$ % (95 % ДИ)
Промежуточный анализ и адаптация	- Открытый - Возможность досрочного прекращения исследования при неудаче промежуточного анализа - Изменение исходного дизайна или статистических параметров по результатам промежуточного анализа не предусмотрено	- Расслепленный - Выбор дозы по решению КМД - Изменение исходного дизайна или статистических параметров по результатам промежуточного анализа не предусмотрено	- Расслепленный - Выбор дозы по решению КМД - Изменение исходного дизайна или статистических параметров по результатам промежуточного анализа не предусмотрено
Этап 2	- Цель — оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии - Госоглиптин + Метформин / Вилдаглиптин + Метформин - ПКТ ΔHbA1c (H36-H0) $\alpha = 0,025$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $\text{CO} = 1,1$, $\delta = 0,4$ % (95 % ДИ)	- Цель — оценка эффективности и безопасности выбранной дозы - Группы: Тиарексабан 100 мг / Эноксапарин - ПКТ % ВТЭ (H6) $\alpha = 0,025$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $\delta = 5$ % (95 % ДИ)	- Цель — оценка эффективности и безопасности выбранной дозы - Группы: Элпивирин 20 мг / Эфавиренз - ПКТ % <50 копий/мл (H24) $\alpha = 0,025$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $p_0 = 67$ %, $p_1 = 77$ %, $\delta = 15$ % (95 % ДИ)
Дополнительный комментарий	Для контроля статистических параметров на втором этапе исследования в расчет выборки заложен увеличенный % досрочного выбывания	В качестве препарата сравнения выбран представитель другого фармацевтического класса, который в настоящее время является стандартом лечения в данной нозологии	Для промежуточного анализа выбрана суррогатная точка, позволяющая предварительно оценить ожидаемую эффективность в группах сравнения

Примечание: РКИ — разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования, ПКТ — первичная конечная точка, КМД — комитет по мониторингу данных, Н — неделя, HbA1c — гликированный гемоглобин, ВТЭ — венозное тромбоэмболическое осложнение, ДИ — доверительный интервал, CO — стандартное отклонение, p_0 — частота в группе контроля, p_1 — частота в исследуемой группе, α — уровень значимости ошибки, δ — граница неуступающей эффективности, r — максимально допустимое число случаев, n — число пациентов.

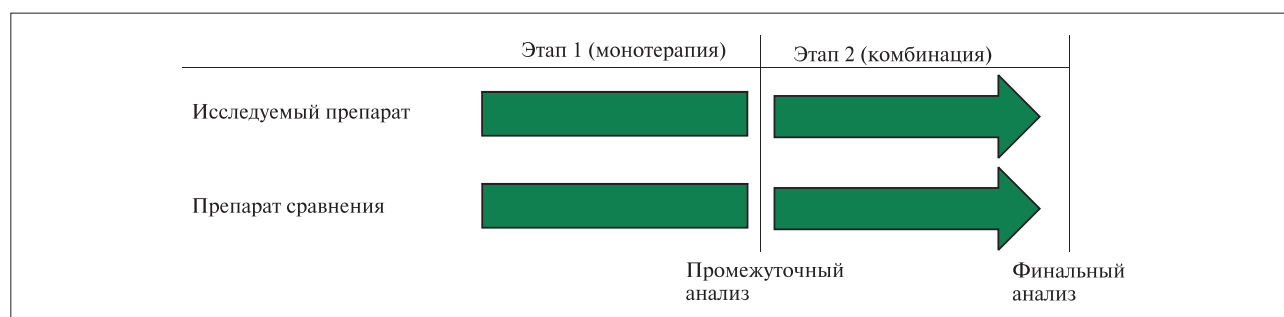


Рис. 1. Бесшовный дизайн для двух схем лечения

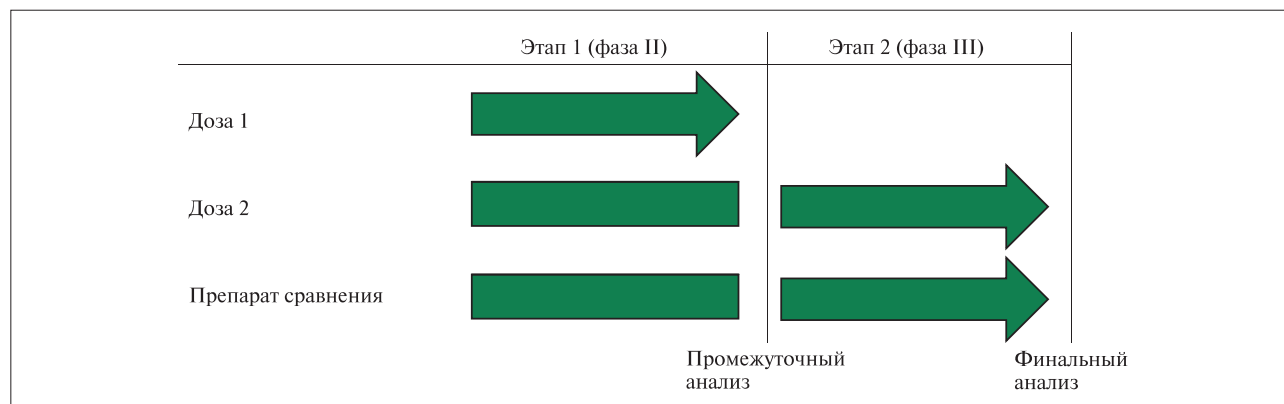


Рис. 2. Бесшовный дизайн II–III фазы

Таблица 2

SRX-1374-02, АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ НА ПЕРВОМ И ВТОРОМ ЭТАПЕ В ПОПУЛЯЦИИ МПТТ

	Параметр	Госоглиптин	Вилдаглиптин
Этап 1 Монотерапия (ингибитор ДПП-4)	n (МПТТ)	144	148
	HbA1c _{H12-H0} (CO), %	минус 0,93 (0,086)	минус 1,03 (0,084)
	ΔHbA1c [95 % ДИ], %	0,10 [минус 0, 133; 0, 342*]	
Этап 2 Комбинированная терапия (ингибитор ДПП-4 + Метформин)	n (МПТТ)	120	114
	HbA1c _{H12-H0} (CO), %	минус 1,29 (0,086)	минус 1,35 (0,089)
	ΔHbA1c [95ΔHbA1c% ДИ], %	0,06 [минус 0, 187; 0, 300*]	

* Правая граница 95 % ДИ < 0,4 — гипотеза неуступающей эффективности доказана для обоих этапов исследования.

подбора оптимальной дозировки препарата VM-1500 в сравнении с препаратом Эфавиренз на фоне стандартной базисной антиретровирусной терапии, состоящей из двух нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения» [10].

На первом этапе в исследование было включено 90 пациентов, подписавших информированное согласие, — по 30 пациентов в группы Элпивирин 20 мг, 40 мг и в группу Эфавиренза 600 мг. Промежуточный анализ показал, что в группе Элпивирин 20 мг 93,3 % пациентов достигли целевого уровня вирусной нагрузки на неделе 12, в группе Элпивирин 40 мг — 86,2 %, в группе Эфавиренза — 81,5 %. Обе дозы Элпивирин не уступали по эффективности препарату сравнения (левая граница 95 % ДИ правее минус 15 %), при этом Элпивирин в дозе 20 мг превосходил Эфавиренз более чем на 10 %. Кроме того, в группе Элпивирин 20 мг наблюдалось минимальное

число нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЦНС (частое побочное действие препаратов ННИОТ). Таким образом, доза 20 мг была выбрана Комитетом по мониторингу данных для изучения на втором этапе.

После включения в исследование дополнительных 60 пациентов и достижения всеми пациентами 24 недель лечения будет проведен анализ первичной конечной точки. Результаты исследования ожидаются до конца 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В трех проведенных клинических исследованиях была доказана неуступающая эффективность исследуемых препаратов «next-in-class» по сравнению с зарегистрированными аналогами. Тщательное планирование с учетом известных данных об эффективности и безопасности препаратов тех же классов, а также привлечение независимой экспертизы обеспечило должный уровень контроля на всех этапах исследования.

Таблица 3

CV-TRX-01, АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ НА ПЕРВОМ И ВТОРОМ ЭТАПЕ В ПОПУЛЯЦИИ МИТТ

	Параметр	Тиарексабан 50 мг	Тиарексабан 100 мг	Тиарексабан 150 мг	Эноксапарин
Этап 1 — подбор дозы	n (МИТТ)	21	21	20	22
	ВТЭ, X/Y(%)	5/21 (23,8 %)	3/21 (14,3 %)	1/20 (5,0 %)	5/22 (22,7 %)
Промежуточный анализ	ВТЭ – r	>4/20 (20,0 %) (выше макс. допустимого значения ВТЭ)	<4/20 (20,0 %) (в пределах допустимого значения ВТЭ)	<4/20 (20,0 %) (в пределах допустимого значения ВТЭ)	>4/20 (20,0 %)
	Геморрагические осложнения	9,5–14,3 % (риск кровотечений повышен)	0,0–4,8 % (минимальный риск кровотечений)	4,8–19,0 % (риск кровотечений повышен)	4,5 %
	Решение КМД	Доза не выбрана	Доза выбрана для Этапа 2	Доза не выбрана	
Этап 2 — Эффективность и безопасность выбранной дозы	n (МИТТ)		73		76
	ВТЭ, %		14/73 (19,2 %)		21/76 (27,6 %)
	ΔВТЭ [95 % ДИ]		8,45 [минус 3,01*; 19, 59]		

* Левая граница 95 % ДИ > минус 5 % (гипотеза неуступающей эффективности доказана для выбранной дозы).

Таблица 4

HIV-VM1500-04, АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ В ПОПУЛЯЦИИ МИТТ

	Параметр	Элпивирин 20 мг	Элпивирин 40 мг	Эфавиренз
Этап 1 — подбор дозы	n (МИТТ)	30	29	27
	<400 копий/мл (Н12)	28/30 (93,3 %)	25/29 (86,2 %)	22/27 (81,5 %)
	P ₁ –P ₀ [95 % ДИ]	11,85 % [минус 2, 59; 26, 92]	4,73% [минус 11, 50; 20, 83]	
Промежуточный анализ	Левая граница 95 % ДИ	>минус 15 (неуступающая эффективность, максимальная)	>минус 15 (неуступающая эффективность)	
	НЯ особого интереса (ЦНС)	8/30 (26,7 %) / 35 (снижение доли пациентов с НЯ в 2 раза, НЯ в 4 раза)	13/29 (44,8 %) / 50 (снижение доли пациентов с НЯ в 1,3 раза, НЯ в 3 раза)	16/28 (57,1 %) / 145
	Решение КМД	Доза выбрана	Доза не выбрана	

Применение адаптивного дизайна позволило оптимизировать программу клинической разработки препаратов «next-in-class» путем объединения нескольких этапов в рамках одного исследования, тем самым сократив сроки ее проведения и стоимость.

Внедрение адаптивного дизайна и других эффективных инновационных подходов позволит более рационально расходовать средства, направленные на развитие фармацевтической промышленности Российской Федерации, а также значительно сократит сроки вывода на рынок препаратов «next-in-class».

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 17.02.2011 г. № 91 «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.12.2015 г. № 1503 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на возмещение части затрат на реализацию проектов по разработке схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов».
3. Gagne JJ, Choudhry NK. How many «me-too» drugs is too many? JAMA 2011; 305(7): 711–2.
4. Heike Fell, Adaptive Design Clinical Trials, Master of Drug Regulatory Affairs. Bonn; 2014.
5. Guidance for Industry Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics, Draft Guidance, U. S. Department of Health and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February 2010. P. 1–50.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. London, 18 October 2007 (Doc. Ref. CHMP/EWP/2459/02).
7. Food and Drug Administration. Innovative/stagnation: Challenge and opportunity in the critical path to new medical products. FDA report 2004. Available from: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>.
8. Галстян КО, Недосугова ЛВ, Петунина НА, Трахтенберг ЮА, Востокова НВ, Караваева ОВ и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гоголиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 2016; 19(1): 89–96.
9. Замятин МН, Востокова НВ, Трахтенберг ЮА, Кривонос НВ, Стойко ЮМ, Загреков ВИ. и др. Тиарексабан — новый российский антикоагулянт группы ингибиторов фактора Ха. Тромбоз, гемостаз и реология 2015; 4(64): 36–44.
10. Кравченко АВ, Орлова-Морозова ЕА, Шимонова ТЕ, Козырев ОА, Нагимова ФИ, Бычко ВВ и др. Эффективность и безопасность нового отечественного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (VM-1500, элпивирин) в составе схемы антитретовирусной терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015; (5): 58–64.

ОБ АВТОРАХ

ООО «ИФАРМА». Российская Федерация, 143026, Москва, улица Нобеля, 7.

Востокова Наталья Вадимовна. Исполнительный директор.

Трахтенберг Юлия Александровна. Медицинский директор, канд. мед. наук.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Смолярчук Елена Анатольевна. Доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, канд. мед. наук.

Свистунов Андрей Алексеевич. Первый проректор — проректор по инновационной политике и международной деятельности,

д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Востокова Наталья Вадимовна; nvostoko@mail.ru

POSSIBILITIES OF ADAPTIVE DESIGN IMPLEMENTATION IN CLINICAL TRIALS OF NEXT-IN-CLASS DRUGS

N. V. Vostokova^{1,2}, Yu. A. Trakhtenberg¹, E. A. Smolyarchuk², A. A. Svistunov²

¹ IPHARMA LLC, 143026, Moscow, Russia

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

Abstract: The article investigates the possibility of streamlining the methodology of clinical studies of next-in-class drugs by implementing an adaptive design. Next-in-class drugs are original drugs with known biological targets, similar in structure and mode of action to already existing well-established innovative products. The results of phase II–III clinical trials are illustrated by three investigational products of different pharmacological classes, including a DPP-4 inhibitor (Diabetes mellitus type 2), factor Xa inhibitor (VTE prevention in orthopedic surgery), and NNRTI (HIV). A two-stage «seamless» adaptive design was developed for the clinical trials. In all the three studies the non-inferiority hypothesis was tested versus the standards of care. The adaptive design in DPP-4 inhibitor study made it possible to assess the efficacy and safety of two consecutive treatment regimens (mono- and combination therapy). The optimal doses for factor Xa inhibitor and NNRTI were selected at Stage 1, and their efficacy and safety were tested at Stage 2. The non-inferiority vs. standards of care was successfully demonstrated for all investigational products. The introduction of the adaptive design resulted in the optimization of the clinical programs of the next-in-class drugs.

Key words: adaptive design; drugs; next-in-class drugs; non-inferiority hypothesis; phase II–III clinical trials.

For citation: Vostokova NV, Trakhtenberg YuA, Smolyarchuk EA, Svistunov AA. Possibilities of adaptive design implementation in clinical trials of next-in-class drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 36–41.

REFERENCES

1. Decree of the Government of the Russian Federation, 17.02.2011, № 91 «On the federal target program «Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and beyond» (in Russian).
2. Decree of the Government of the Russian Federation, 30.12.2015, № 1503 «On approval of rules for granting subsidies from the federal budget of the Russian organizations for reimbursement of expenses for implementation of development projects similar in pharmaceuticals and improved analogues of innovative medicines» (in Russian).
3. Gagne JJ, Choudhry NK. How many «me-too» drugs is too many? JAMA 2011; 305(7): 711–2.
4. Heike Fell, Adaptive Design Clinical Trials, Master of Drug Regulatory Affairs. Bonn; 2014.
5. Guidance for Industry Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics, Draft Guidance, U. S. Department of Health and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February 2010. P. 1–50.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. London, 18 October 2007 (Doc. Ref. CHMP/EWP/2459/02).
7. Food and Drug Administration. Innovative/stagnation: Challenge and opportunity in the critical path to new medical products. FDA report 2004. Available from: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>.
8. Galstyan KO, Nedosugova LV, Petunina NA, Trakhtenberg YuA., Vostokova NV, Karavaeva OV, et al. Comparison of the novel Russian DPP-4 inhibitor gosogliptin with vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. Saharny diabet 2016; 19(1): 89–96 (in Russian).
9. Zamyatin MN, Vostokova NV, Trakhtenberg YuA, Krivonos NV, Stolyko YuM, Zagrekov VI, et al. New national anticoagulant Tiarexaban — inhibitor of Xa factor. Tromboz, gemostaz i reologiya 2015; 4(64): 36–44 (in Russian).
10. Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Shimonova TE, Kozyrev OA, Nagimova FI, Bychko VV, et al. The efficacy and safety of a new Russian HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (VM-1500, Elpivirine) as a component in an antiretroviral therapy regimen. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni 2015; (5): 58–64 (in Russian).

AUTHORS

IPHARMA LLC, Nobel street 7, Moscow 143026, Russian Federation.

Vostokova NV. Executive Director.

Trakhtenberg YuA. Medical Director. Candidate of Medical Sciences.

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

Smolyarchuk EA. Associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propaedeutics.

Candidate of Medical Sciences.

Svistunov AA. First Vice-Rector — Vice-Rector for Innovation Policy and International Activities. Doctor of Medical Sciences, professor.

Фармакологическая регуляция активности изоферментов цитохромов P450 3A4 и P450 2C9 витаминами и природными соединениями

Е. В. Ших¹, А. А. Махова², В. В. Шумянцева³, О. А. Демидова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича», Москва, Россия

Статья поступила 24.08.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Проведено исследование влияния витаминов, обладающих антиоксидантными свойствами (витамины А, Е, С), витаминов группы В (В1, В2, В6), а также витаминоподобных веществ (коэнзим Q10, таурин и L-карнитин) на ферменты первой фазы метаболизма ксенобиотиков — цитохромы P450 3A4 и P450 2C9. В экспериментах с участием информированных добровольцев показано, что витамины группы В позволяют сократить длительность терапии нестероидным противовоспалительным препаратом диклофенак и снизить ежедневную потребность в нем. Показано также положительное влияние витаминов группы В на уменьшение болевого синдрома, позволяющее сократить длительность терапии и снизить ежедневную потребность в диклофенаке. Фармакодинамические и фармакокинетические данные подтверждены в экспериментах по исследованию электрокаталитической активности цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) электрохимическими методами. Электрохимический подход для исследования каталитической активности цитохромов P450 и влияния витаминов и природных соединений на электрокатализ является чувствительным и эффективным сенсорным методом, позволяющим использовать низкие концентрации белка на электроде (до 10^{-15} моль/электрод), проводить анализ без участия белков-партнеров (цитохрома B5, НАДФН-зависимой редуктазы) и выявлять взаимодействие лекарственных препаратов в доклинических экспериментах. При сравнении влияния витаминов группы В (В1, В2, В6) в одинаковой концентрации (300 мкМ) по данным электрохимического анализа, рибофлавин (витамин В2) наиболее эффективно подавляет взаимодействие диклофенака с цитохромом P450 3A4. Витминоподобное вещество таурин, обладающее антиоксидантными свойствами, и витамины-антиоксиданты стимулировали электрохимическое восстановление цитохромов P450 3A4 и P450 2C9. Полученные данные подтверждают возможность регуляции фармакокинетических параметров и выраженности фармакодинамического эффекта с помощью влияния витаминов на активность цитохромов P450 3A4 (CYP3A4) и P450 2C9 (CYP2C9).

Ключевые слова: цитохром P450 3A4; цитохром P450 2C9; диклофенак; антиоксиданты; электрохимия; ферментные электроды; витамины А, С, Е; витамины группы В; взаимодействие.

Библиографическое описание: Ших ЕВ, Махова АА, Шумянцева ВВ, Демидова ОА. Фармакологическая регуляция активности изоферментов цитохромов P450 3A4 и P450 2C9 витаминами и природными соединениями. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 42–47.

Одним из важных методов в персонализированной медицине является контроль в курсе лечения коррекции дозы лекарственного препарата (ЛП) с учетом индивидуальных особенностей пациента. Фармакогенетические тесты позволяют выявлять риск побочных действий ряда ЛП (например, антикоагулянт варфарин), персонализированно менять, корректировать дозы лекарства. Индивидуальная реакция на данный ЛП обусловлена полиморфизмом генов, кодирующих цитохром CYP2C9, а также витамин К-эпоксиредуктазу (VKORC1) [1, 2]. Фирма «Roche» разработала генетические тесты на основе микроэррейной техники (Ampliphip CYP450) [3] для геномных прогнозирований.

Несмотря на информативность фармакогенетических тестов, их результаты не позволяют влиять на активность ферментов, метаболизирующих ЛП, поэтому необходимо развивать другой подход, основанный на регуляции активности ферментов с помощью биологически активных соединений. Ранее нами было показано, что витамины группы В влияют на

каталитическую активность цитохрома P450 3A4: тиамин (витамин В1) и рибофлавин (витамин В2) ингибируют, а пиридоксин (витамин В6) стимулирует электровосстановление этого гемопротеина, но также ингибирует метаболизм диклофенака [4, 5].

Цитохромы P450 играют огромную роль в метаболизме эндогенных соединений: этот класс ферментов метаболизирует приблизительно 75 % всех ЛП. Среди 57 цитохромов P450 человека 5 основных форм (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5) осуществляют приблизительно 95 % реакций биотрансформации [3, 6, 7]. Цитохромы P450 3A4 и P450 2C9 являются наиболее активными участниками метаболизма применяемых ЛП. Необходимость изучения индуцирующих свойств ранее не исследованных химических соединений определяется функциональной значимостью цитохромов P450 в детоксикации разнообразных ксенобиотиков. Исследование спектра соединений, которые могут индуцировать различные формы цитохромов P450, остается актуальным. Важно знать, как влияют на активность

цитохромов P450 те соединения, которые будут использовать в медицине в качестве лекарственных средств (ЛС), потому что в результате индукции или ингибирования цитохромов P450 могут изменяться фармакокинетические характеристики ЛС, развиваться нежелательные явления. Особый интерес представляют природные антиоксиданты, которые часто используют в составе комплексной терапии ряда заболеваний.

Регуляция каталитической активности ферментов может протекать по различным механизмам: встраивание в мембраны, взаимодействие с белками-партнерами, химическая модификация, аллостерические механизмы.

Целью работы являлось исследование влияния витаминов, обладающих антиоксидантными свойствами (витамины А, Е, С, коэнзим Q10, таурин, L-карнитин), и витаминов группы В на электрокаталитические свойства цитохромов P450 3A4 и P450 2C9.

Задачи исследования:

1) исследовать каталитическую активность цитохромов P450 3A4 и P450 2C9 в присутствии витаминов, обладающих антиоксидантными свойствами, витаминов группы В, а также витаминоподобных веществ при помощи электрохимических методов;

2) изучить субстратные свойства диклофенака по отношению к цитохромам P450 3A4 и P450 2C9 в присутствии витаминов-антиоксидантов, витаминоподобных веществ и витаминов группы В при помощи электрохимических методов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Электрохимические измерения проводили с помощью потенциостата PGSTAT12 Autolab («Eco Chemie», Нидерланды) с программным обеспечением GPES. В работе использовали трехконтактные электроды, полученные методом трафаретной печати (ООО НПП «АВТОКОМ», Россия); с графитовыми рабочим и вспомогательным электродами (графитовая паста для печати фирмы «Achison») и хлорсеребряным электродом сравнения. Диаметр рабочего электрода 2 мм. Все потенциалы приведены относительно хлорсеребряного Ag/AgCl электрода сравнения. Параметры, используемые при исследовании квадратно-волновой вольтамперометрии: КВВА, восстановление, аэробные условия, начальный потенциал — 100 мВ, конечный потенциал — 600 мВ, шаг потенциала 5 мВ, амплитуда 20 мВ, частота 10 Гц. Анализ каталитической активности и влияние витаминов и природных соединений на восстановительный ток цитохрома P450 3A4 проводили методом КВВА по регистрации максимальной высоты катодного пика с коррекцией по базовой линии.

Рекомбинантные цитохромы P450 3A4 (165 мкМ), P450 2C9 (175 мкМ) были любезно предоставлены профессором С. А. Усановым (Институт биоорганической химии, Минск, Республика Беларусь).

В работе использовали следующие реактивы: дидодецилдиметиламмоний бромид (DDAB), $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, боргидрид натрия, диклофенак натрия (субстанция) 50 мг/мл в ампулах, витамин А (ретинол ацетат, 0,1 М) и витамин Е (токоферол ацетат, 0,1 М), таурин. Тиамин, рибофлавин, пиридоксин. В электрохимических экспериментах использовали свежеприготовленные растворы 10 мМ диклофенака в воде, 0,28 М аскорбиновую кислоту, 0,1 М ретинол ацетат, 0,1 М токоферол ацетат. В работе были ис-

пользованы Кудесан (коэнзим Q10, 30 мг/мл и витамин Е 4,5 мг/мл), в водорастворимой форме, Элькар (300 мг/мл L-карнитина).

Гитагамп — оригинальный отечественный препарат, относится к фармакологической группе средств, влияющих на метаболические процессы.

В его состав входят: тиамин хлорид (витамин В1) — 25 мг; рибофлавин (витамин В2) — 25 мг; пиридоксин (витамин В6) — 25 мг; никотиновая кислота (витамин РР) — 25 мг; кальция пантотенат (витамин В5) — 25 мг; кислота фолиевая (витамин В9) — 50 мкг; цианкобаламин (витамин В12) — 25 мкг; никотиноил гамма-аминомасляной кислоты натриевая соль — 50 мг.

Для приготовления электродов на поверхность рабочего графитового электрода наносили 2 мкл 5 мМ коллоидного раствора золота в 0,1 М DDAB в хлороформе, после испарения хлороформа (10 мин) наносили 1 мкл исследуемого гемопротеина P450 3A4 или P450 2C9. Электроды оставляли на 12 ч при 4 °С во влажной камере, предотвращающей полное высыхание электродов [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано влияние нагрузочных доз витаминов группы В на фармакокинетические параметры нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака [4]. Прием витаминов группы В позволил сократить длительность терапии диклофенаком и снизить ежедневную потребность в диклофенаке. Показано также положительное влияние витаминов группы В на уменьшение болевого синдрома, позволяющее сократить длительность терапии и снизить ежедневную потребность в диклофенаке. Во всех трех схемах приема диклофенака (прием только диклофенака, прием препарата на фоне 2 таблеток Гитагампа и прием препарата на фоне 4 таблеток Гитагампа) величина значения максимальной концентрации диклофенака при однократном разовом приеме статистически достоверно ниже величины значения максимальной концентрации при приеме диклофенака на фоне курсового применения как 2, так и 4 таблеток Гитагампа ($t = 4,07$; $t = 14,4$ соответственно; $p < 0,001$) (рис. 1).

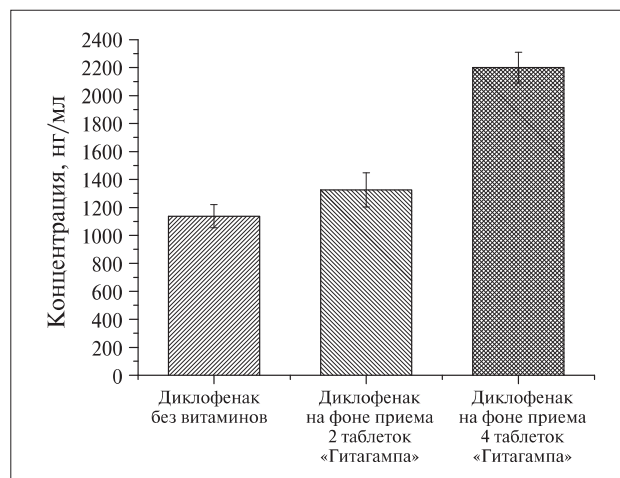


Рис. 1. Величина значения максимальной концентрации диклофенака в крови при однократном разовом приеме на фоне приема 2 и 4 таблеток Гитагампа

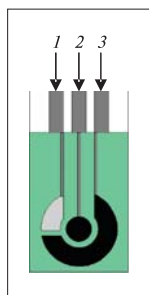


Рис. 2. Схема электрода, полученного методом трафаретной печати. 1 — хлорсеребряный электрод сравнения, 2 — графитовый рабочий электрод, 3 — вспомогательный электрод

Таким образом, нагрузочные дозы витаминов группы В оказывают статистически значимое влияние на величину значения максимальной концентрации диклофенака.

С целью валидации влияния исследованных ЛП на активность цитохромов P450 3A4 и P450 2C9 были проведены эксперименты в системах электрод/цитохром P450 3A4 и электрод/цитохром P450 2C9. Электрохимические подходы перспективны для исследования фермент-субстратных взаимодействий вследствие высокой чувствительности [9–12]. При проведении электрохимических экспериментов были использованы трехконтактные электроды, полученные методом трафаретной печати (рис. 2).

Такие печатные электроды имеют ряд преимуществ: миниатюризация, возможность работать в горизонтальном или вертикальном режиме, низкий базовый ток, широкий диапазон рабочих потенциалов, простота проведения модификации электродов для наноструктурирования или иммобилизации биологических объектов.

Особенностью электрохимических сенсоров на основе цитохромов P450 является использование наноструктурированных электродов с помощью наночастиц золота и мембраноподобного вещества дидецилдиметиламмоний бромида (DDAB) для повышения чувствительности анализа. При модификации поверхности печатных графитовых электродов 0,1 М DDAB/Au в хлороформе с последующим включением в мембраноподобную матрицу цитохрома P450 3A4 наблюдается прямой безмедиаторный перенос электронов между электродом и гемом. DDAB/Au/P450 электроды электроактивны при нанесении пикомолярных количеств фермента на электрод. Эффективность катализа и влияние активаторов/ингибиторов оценивали по электрохимической активности иммобилизованного на электроде фермента. Для этого регистрировали катодный ток восстановления цитохрома P450 3A4 или P450 2C9 в соответствии со схемой: $\text{Fe}^{+3} + 1e \rightarrow \text{Fe}^{+2}$.

Для исследования электроаналитических характеристик используют вольтамперные отклики электродов, регистрируемые с помощью цикловольтамперометрии и вольтамперометрического анализа (квадратно-волновой и дифференциальной импульсной вольтамперометрии). Субстраты соответствующих форм цитохромов P450 вызывают существенное повышение каталитического тока при контролируемом напряжении, а ингибиторы не изменяют или снижают максимальные амплитуды токов [8].

Было проведено сравнительное исследование влияния витаминов группы В (В1, В2 и В6) в концентрации 300 мкМ на электрохимическую реакцию диклофенака с цитохромом P450 3A4 (рис. 3).

Рибофлавин (витамин В2) наиболее эффективно подавляет взаимодействие диклофенака с цитохромом P450 3A4.

Направленная регуляция каталитического цикла цитохрома P450 может приводить как к снижению скорости метаболизма ЛП, так и к активации фер-

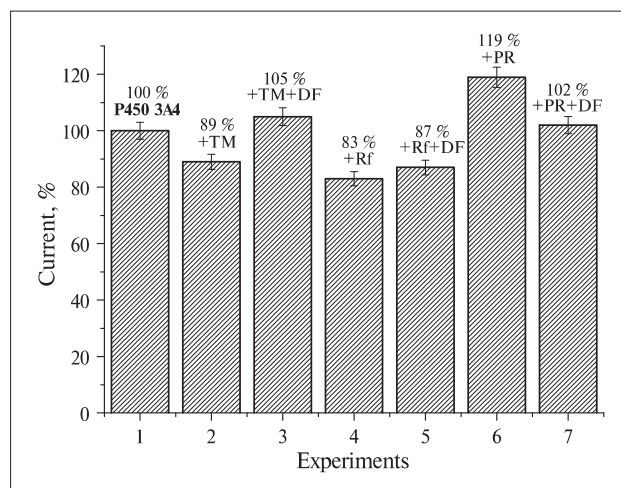


Рис. 3. Интенсивность пиков квадратно-волновых вольтамперограмм в аэробных условиях электродов: 1 — DDAB/Au/P450 3A4; 2 — DDAB/Au/P450 3A4 + тиамин, TM (0,3 мМ); 3 — DDAB/Au/P450 3A4 + TM (0,3 мМ), затем диклофенак DF; 4 — DDAB/Au/P450 3A4 + рибофлавин, Rf (0,3 мМ); 5 — DDAB/Au/P450 3A4 + Rf (0,3 мМ), затем DF; 6 — DDAB/Au/P450 3A4 + пиридоксин, PR (0,3 мМ); 7 — DDAB/Au/P450 3A4 + PR (0,3 мМ), затем DF. Значения амплитуд токов KBVA были скорректированы по базовой линии

ментативного гидроксирования субстратов. Это особенно важно в случае выявления пониженной экспрессии определенной формы цитохрома P450.

Проведено исследование влияния витаминов-антиоксидантов (витамин С, витамин А и витамин Е) на каталитическую активность цитохрома P450 3A4 [8, 13]. Так как восстановление гема цитохрома P450 является основной стадией в катализе и сопровождается генерированием АФК (АФК — активные формы кислорода) [14], вещества, проявляющие антиоксидантные свойства, могут влиять на каталитические функции этого гемопroteина. В электрохимических системах при восстановлении цитохромов P450 также генерируются активные формы кислорода, и можно ожидать влияния веществ-«ловушек» АФК на электрокатализ. Антиоксиданты снижают уровень АФК, так как являются ловушками кислородных радикалов. Было исследовано также влияние на электрохимическое восстановление цитохрома P450 3A4 витаминоподобного вещества таурина, витаминного комплекса Кудесан, содержащего коэнзим Q10 и витамин Е [15, 16].

В присутствии витаминов А, С, Е, таурина, Кудесана восстановление цитохрома P450 3A4 и P450 2C9 протекает более эффективно. Аскорбиновая кислота в диапазоне концентраций 0,03–1 мМ стимулирует катодный восстановительный пик (электрохимический сигнал) цитохрома P450 3A4. В присутствии диклофенака — типичного субстрата цитохрома P450 3A4 — также наблюдается рост каталитического тока, свидетельствующий об электрокатализе по отношению к диклофенаку и стимулирующем действии аскорбиновой кислоты: $135 \pm 10 \%$ и $155 \pm 7 \%$, соответственно. В системе только цитохром P450 3A4, диклофенак дает увеличение катодного каталитического тока на $128 \pm 10 \%$. Необходимо отметить концентрационно-зависимое влияние витаминов С, А и Е на цитохромы P450 [17].

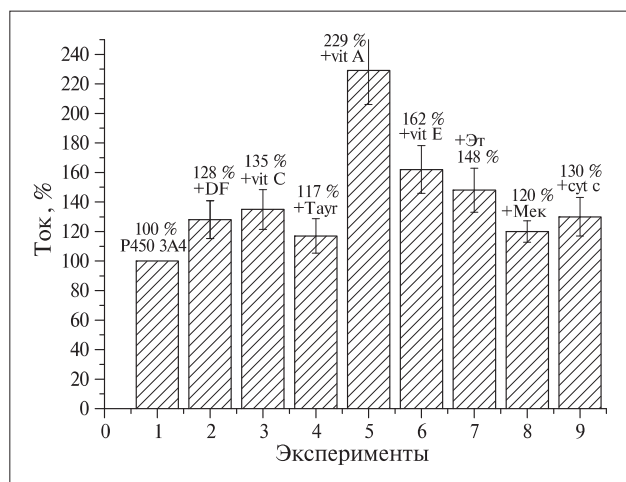


Рис. 4. Интенсивность пиков квадратно-волновых вольтамперограмм в аэробных условиях электродов: 1 — DDAB/Au/P450 3A4; 2 — DDAB/Au/P450 3A4 + диклофенак DF; 3 — DDAB/Au/P450 3A4 + витамин C (vit C, 0,3 мМ); 4 — DDAB/Au/P450 3A4 + таурин (Taur, 0,05 мМ); 5 — DDAB/Au/P450 3A4 + витамин A (vit A, 0,1 мМ); 6 — DDAB/Au/P450 3A4 + витамин E (vit E, 0,1 мМ). Значения амплитуд токов КВВА были скорректированы по базовой линии

Витамины-антиоксиданты не снижали эффективность электрокатализа цитохрома P450 3A4 и P450 2C9 по отношению к субстрату диклофенаку [8, 18].

Влияние веществ с антиоксидантными свойствами на электровосстановление цитохрома P450 3A4 представлено на рисунке 4.

L-карнитин, витаминоподобное вещество, активно используется в качестве биологически активной добавки для коррекции различных состояний. Исследованиями доказана эффективность L-карнитина в увеличении толерантности к стрессам и повышении адаптационных возможностей организма человека [19, 20]. Влияние L-карнитина на цитохром P450 3A4 исследовали также по регистрации электровосстановления цитохрома P450 3A4. В диапазоне концентраций 186–372 мкМ L-карнитин не оказывал влияния на катодный ток, соответствующий процессу $\text{Fe}^{3+} + 1e \rightarrow \text{Fe}^{2+}$. Необходимо отметить, что в присутствии L-карнитина (186 мкМ) диклофенак также проявляет субстратные свойства: регистрируется каталитический ток, сравнимый с экспериментальными без L-карнитина: $125 \pm 10\%$.

ВЫВОДЫ

В ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрирована возможность витаминов и природных соединений выступать в качестве средств регуляции скорости биотрансформации и выраженности фармакологического эффекта лекарственных средств путем изменения активности ферментов метаболизма ксенобиотиков, в том числе системы цитохромов P450. Биологически активные соединения, представленные как витаминами, так и такими веществами как таурин, коэнзим Q10, вследствие своей доступности, распространенности в природе, безопасности, достаточной изученности и сродству к организму человека наиболее часто включаются в состав комплексной терапии целого ряда заболеваний. Представленные в статье экспериментальные данные позволяют объяснить повышение эффектив-

ности комплексной терапии при включении в нее антиоксидантов за счет изменения метаболизма применяемых патогенетических ЛП путем влияния на активность изоферментов системы цитохрома P450. Целесообразным представляется изучение возможности влияния природных антиоксидантов на активность системы цитохромов P450 в клинике, что откроет перспективы более широкого использования этой группы ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов ИИ, Тюльпаков АН, Чехонин ВП, Баклаушев ВП, Арчаков АИ, Мошковский СА. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН 2012; (12): 4–12.
- Zanger U, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013; 138: 103–41.
- Baj-Rossi C, De Micheli G, Carrara S. P450-based nano-biosensors for personalized medicine. In: Serra A, ed. Biosensors for Health, Environment and Biosecurity. Vienna: InTech Publisher; 2011. P. 448–82.
- Makhova AA, Shumyantseva VV, Shich EV, Bulko TV, Kukes VG, Sizova OS, Ramenskaya GV, Usanov SA, Archakov AI. Electroanalysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: The influence of vitamins B group on diclofenac metabolism. BioNanoScience 2011; (1): 46–52.
- Shumyantseva VV, Shich EV, Makhova AA, Bulko TV, Kukes VG, Sizova OS, Ramenskaya GV, Usanov SA, Archakov AI. The influence of B group vitamins on monooxygenase activity of cytochrome P450 3A4: pharmacokinetics and electro analysis of the catalytic properties. Biochemistry Supplement series B: Biomedical Chemistry 2012; (6): 87–93.
- Guengerich FP. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. Chem Rev Toxicol. 2008; 21: 194–204.
- Lewis DFV. Guide to Cytochrome P450. Structure and function. London and New York; 2001.
- Shumyantseva VV, Makhova AA, Bulko TV, Shich EV, Kukes VG, Usanov SA, Archakov AI. Role of antioxidants in electro catalysis of cytochrome P450 3A4. Biochemistry Supplement series B: Biomedical Chemistry 2013; (7): 159–63.
- Shumyantseva VV, Bulko TV, Rudakov YuO, Kuznetsova GP, Samenkova NF, Lisitsa AV, Karuzina II, Archakov AI. Electrochemical properties of cytochromes P450 using nanostructured electrodes: direct electron transfer and electrocatalysis. J Inorg Biochem 2007; 101: 859–65.
- Shumyantseva VV, Bulko TV, Suprun EV, Chalenko YaM, Vagin MYu, Rudakov YuO, Shatskaya MA, Archakov AI. Electrochemical investigations of cytochromes P450. Biochem Biophys Acta, Proteins and Proteomics 2011; 1814: 94–101.
- Shumyantseva VV, Suprun EV, Bulko TV, Dobrinina OV, Archakov AI. Sensor systems for medical application based on hemoproteins and nanocomposite materials. Biochemistry Supplement Series B: Biomedical Chemistry 2010; 41: 25–36.
- Shumyantseva VV, Bulko TV, Kuzikov AV, Shich EV, Makhova AA, Archakov AI. Cytochrome P450 enzymes and electrochemistry: crosstalk with electrodes as redox partners and electron sources. Advances in Experimental Medicine and Biology 2015; 851: 229–46.
- Шумянцева ВВ, Махова АА, Ших ЕВ, Булко ТА, Кузинов АВ, Кукес ВГ, Усанов СА, Арчаков АИ. Влияние антиоксидантов на электрокаталитическую активность цитохрома P450 3A4. Биомедицинская химия 2014; 60(2): 224–34.
- Archakov AI, Bachmanova GI. Cytochrome P450 and Active Oxygen. London: Taylor and Francis; 1990.
- Шумянцева ВВ, Ших ЕВ, Махова АА, Булко ТА, Бернхардт Р, Кузинов АВ, Кукес ВГ, Арчаков АИ. Таурин как модулятор каталитической активности цитохрома P450 3A4. Биохимия 2015; 80(3): 439–48.
- Шумянцева ВВ, Ших ЕВ, Махова АА, Булко ТА, Супрун ЕВ. Влияние Кудесана на цитохром P450 3A4: исследование электрохимическими методами. Врач 2013; (4): 40–4.

17. Shumyantseva VV, Makhova AA, Bulko TV, Kuzikov AV, Shich EV, Suprun EV, Kukes VG, Usanov SA, Archakov AI. The dose-dependent influence of antioxidant vitamins on electrochemically-driven cytochrome P450 catalysis. *Oxid Antioxid Med Sci*. 2013; (10): 413–5.
18. Shich EV, Shumyantseva VV, Makhova AA, Bulko TV, Kukes VG, Usanov SA, Archakov AI. Electrocatalytic cycle of P450 cytochromes: the protective and stimulating roles of antioxidants. *RSC Advances* 2015; 5: 71306–13.
19. Fillmore N, Lopaschuk GD. Targeting mitochondrial oxidative metabolism as an approach to treat heart failure. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 857–65.
20. Zambrano S, Blanca A, Ruiz-Armenta M, Miguel-Carrasco J, Arevalo M, Vazquez M, Mate A, Vazquez C. L-Carnitine protects against arterial hypertension-related cardiac fibrosis through modulation of PPAR- γ expression. *Biochem Pharmacol*. 2013; 85: 937–44.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
 Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
 Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Махова Анна Александровна. Ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, канд. мед. наук.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича». Российская Федерация, 119121, Москва, Погодинская улица, 10, стр. 8.

Шумянцева Виктория Васильевна. Заведующий лабораторией биоэлектрохимии, д-р биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Демидова Ольга Александровна; olga.demidova25@mail.ru

PHARMACOLOGICAL REGULATION OF THE ACTIVITY OF CYTOCHROME P450 3A4 AND P450 2C9 ISOENZYMES BY VITAMINS AND NATURAL COMPOUNDS

E. V. Shikh¹, A. A. Makhova², V. V. Shumyantseva³, O. A. Demidova¹

¹ Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia
² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia
³ Federal State Budgetary Institution
 «V. N. Orekhovich Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry»,
 119121, Moscow, Russia

Abstract: The influence of vitamins with antioxidant properties (vitamins A, E, C), B vitamins (B1, B2, B6) and vitamin-like substances (coenzyme Q10, taurine and L-carnitine) on the enzymes of the first phase of xenobiotic metabolism — cytochromes P450 3A4 and P450 2C9 has been studied. The experiments with informed volunteers have shown that B vitamins can shorten the duration of nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac therapy and reduce the daily need for it. The positive effect of B vitamins in reducing the pain syndrome, shortening the duration of therapy and reducing the need for daily intake of diclofenac. Pharmacodynamic and pharmacokinetic data have been confirmed by electrochemical tests of electrocatalytic activity of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Electrochemical approach to the study of catalytic activity of cytochrome P450 and the impact of vitamins and natural compounds on electrocatalysis is an accurate and effective touch-sensitive method allowing to use low concentrations of protein at an electrode (10–15 mol/electrode), to conduct the analysis without using protein pairs (cytochrome B5, NADPH-dependent reductase) and to identify the interaction of drugs in preclinical studies. When comparing the influence of B vitamins (B1, B2, B6) in the same concentration (300 μ M) according to the electrochemical analysis, riboflavin (vitamin B2) is most effectively inhibits the interaction of diclofenac with cytochrome P450 3A4. Vitamin-like substance taurine with antioxidant properties and antioxidant vitamins stimulated electrochemical reduction of cytochromes P450 3A4 and P450 2C9. The obtained data confirm that it is possible that the influence of vitamins on cytochromes P450 3A4 (CYP3A4) и P450 2C9 (CYP2C9) allows to regulate pharmacokinetic parameters and the pharmacodynamic effect intensity.

Key words: cytochrome P450 2C9; cytochrome P450 3A4; diclofenac; antioxidants; electrochemistry; enzyme electrodes; A, C, E vitamins; B vitamins; interaction.

For citation: Shikh EV, Makhova AA, Shumyantseva VV, Demidova OA. Pharmacological regulation of the activity of cytochrome P450 3A4 and P450 2C9 isoenzymes by vitamins and natural compounds. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2016; (4): 42–47.

REFERENCES

1. Dedov II, Tyulpakov AN, Chekhonin VP, Baklaushev VP, Archakov AI, Moshkovsky SA. Personalized medicine: current situation and prospects. *Vestnik RAMN* 2012; (12): 4–12 (in Russian).
2. Zanger U, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013; 138: 103–41.
3. Baj-Rossi C, De Micheli G, Carrara S. P450-based nano-biosensors for personalized medicine. In: Serra A, ed. *Biosensors for Health, Environment and Biosecurity*. Vienna: InTech Publisher; 2011. P. 448–82.

4. Makhova AA, Shumyantseva VV, Shich EV, Bulko TV, Kukes VG, Sizova OS, Ramenskaya GV, Usanov SA, Archakov AI. Electro analysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: The influence of vitamins B group on diclofenac metabolism. *BioNanoScience* 2011; (1): 46–52.
5. Shumyantseva VV, Shich EV, Makhova AA, Bulko TV, Kukes VG, Sizova OS, Ramenskaya GV, Usanov SA, Archakov AI. The influence of B group vitamins on monooxygenase activity of cytochrome P450 3A4: pharmacokinetics and electro analysis of the catalytic properties. *Biochemistry Supplement series B: Biomedical Chemistry* 2012; (6): 87–93.
6. Guengerich FP. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *Chem Rev Toxicol*. 2008; 21: 194–204.
7. Lewis DFV. Guide to Cytochrome P450. Structure and function. London and New York; 2001.
8. Shumyantseva VV, Makhova AA, Bulko TV, Shich EV, Kukes VG, Usanov SA, Archakov AI. Role of antioxidants in electro catalysis of cytochrome P450 3A4. *Biochemistry Supplement series B: Biomedical Chemistry* 2013; (7): 159–63.
9. Shumyantseva VV, Bulko TV, Rudakov YuO, Kuznetsova GP, Samenkova NF, Lisitsa AV, Karuzina II, Archakov AI. Electrochemical properties of cytochromes P450 using nanostructured electrodes: direct electron transfer and electrocatalysis. *J Inorg Biochem* 2007; 101: 859–65.
10. Shumyantseva VV, Bulko TV, Suprun EV, Chalenko YaM, Vagin MYu, Rudakov YuO, Shatskaya MA, Archakov AI. Electrochemical investigations of cytochromes P450. *Biochem Biophys Acta, Proteins and Proteomics* 2011; 1814: 94–101.
11. Shumyantseva VV, Suprun EV, Bulko TV, Dobrinina OV, Archakov AI. Sensor systems for medical application based on hemoproteins and nanocomposite materials. *Biochemistry Supplement Series B: Biomedical Chemistry* 2010; 41: 25–36.
12. Shumyantseva VV, Bulko TV, Kuzikov AV, Shich EV, Makhova AA, Archakov AI. Cytochrome P450 enzymes and electrochemistry: crosstalk with electrodes as redox partners and electron sources. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015; 851: 229–46.
13. Shumyantseva VV, Makhova AA, Shikh EV, Bulko TA, Kuzikov AV, Kukes VG, Usanov SA, Archakov AI. Effect of antioxidants on the electrocatalytic activity of cytochrome P450 3A4. *Biomeditsinskaya himiya* 2014; 60(2): 224–34 (in Russian).
14. Archakov AI, Bachmanova GI. Cytochrome P450 and Active Oxygen. London: Taylor and Francis; 1990.
15. Shumyantseva VV, Shikh EV, Makhova AA, Bulko TA, Bernhardt P, Kuzikov AV, Kukes VG, Archakov AI. Taurine as a modulator of the catalytic activity of cytochrome P450 3A4. *Biohimiya* 2015; 80(3): 439–48 (in Russian).
16. Shumyantseva VV, Shikh EV, Makhova AA, Bulko TA, Suprun EV. Influence of Kudesan on cytochrome P450 3A4: a study of electrochemical methods. *Vrach* 2013; (4): 40–4 (in Russian).
17. Shumyantseva VV, Makhova AA, Bulko TV, Kuzikov AV, Shich EV, Suprun EV, Kukes VG, Usanov SA, Archakov AI. The dose-dependent influence of antioxidant vitamins on electrochemically-driven cytochrome P450 catalysis. *Oxid Antioxid Med Sci*. 2013; (10): 413–5.
18. Shich EV, Shumyantseva VV, Makhova AA, Bulko TV, Kukes VG, Usanov SA, Archakov AI. Electrocatalytic cycle of P450 cytochromes: the protective and stimulating roles of antioxidants. *RSC Advances* 2015; 5: 71306–13.
19. Fillmore N, Lopaschuk GD. Targeting mitochondrial oxidative metabolism as an approach to treat heart failure. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 857–65.
20. Zambrano S, Blanca A, Ruiz-Armenta M, Miguel-Carrasco J, Arevalo M, Vazquez M, Mate A, Vazquez C. L-Carnitine protects against arterial hypertension-related cardiac fibrosis through modulation of PPAR-g expression. *Biochem Pharmacol*. 2013; 85: 937–44.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Shikh EV. Leading researcher of Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Demidova OA. Researcher of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

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

Makhova AA. Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propaedeutics. Candidate of Medical Sciences.

Federal State Budgetary Scientific Institution «V. N. Orekhovich Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry»,

Pogodinskaya street 10, bld. 8, Moscow 119121, Russian Federation.

Shumyantseva VV. Head of the Laboratory of bioelectrochemistry. Doctor of Biological Sciences.

Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими лекарственными средствами

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

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

Статья поступила 24.03.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Проведен анализ данных научной литературы о результатах клинических исследований, свидетельствующих о том, что биологически активные вещества некоторых лекарственных растительных препаратов изменяют эффективность и безопасность лекарственных препаратов различных фармакологических групп при их совместном применении. Рассмотрены виды взаимодействия между биологически активными веществами лекарственных растительных препаратов и лекарственных препаратов синтетического происхождения. Показано, что лекарственные растительные препараты оказывают воздействие на фармакодинамику лекарственных препаратов синтетического происхождения при их совместном применении. Это может приводить как к повышению эффективности и безопасности лечения, так и к развитию нежелательных реакций. Показана необходимость унификации разделов в инструкциях по применению лекарственных растительных препаратов, разрешенных в России для медицинского применения, отражающие их безопасность.

Ключевые слова: фармакокинетическое взаимодействие; фармакодинамическое взаимодействие; лекарственный растительный препарат; нежелательные реакции; изоферменты цитохрома P450; Р-гликопротеин.

Библиографическое описание: Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА, Сокова ЕА. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими лекарственными средствами. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 48–52.

В последние годы опубликованы многочисленные клинические данные, свидетельствующие о том, что биологически активные вещества (БАВ) некоторых лекарственных растительных препаратов (ЛРП) изменяют эффективность и безопасность лекарственных препаратов синтетического происхождения (ЛПСП) при их совместном применении, оказывая влияние на их фармакокинетику и фармакодинамику.

Проблема взаимодействия БАВ ЛРП и ЛПСП имеет большое практическое значение; по данным литературы, при совместном применении лекарственных средств синтетического и растительного происхождения в 16 % случаев возникают побочные эффекты [1]. В настоящее время описано более 50 ЛРП, оказывающих выраженные побочные эффекты при их совместном применении с синтетическими фармацевтическими препаратами [2]. По данным ВОЗ, наиболее часто ЛРП вызывают нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, вызывают аллергические реакции, также достаточно часто могут наблюдаться развитие бронхоспазма, судороги, галлюцинации, тромбоцитопения и т.д. [3].

В клинической практике врачу часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту нужно назначить одновременно несколько лекарственных средств (ЛС). Предпосылками к этому являются наличие нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и/или безопасность монотерапии (при необходимости снижения риска развития нежелательных реакций (НР)). При этом синтетические ЛС и БАВ лекарственных растений (ЛР) могут взаимодействовать между собой, что может приводить к изменению эффективности и безопасности ЛПСП при одновременном или последовательном его при-

менении с ЛРП, или наоборот. Взаимодействие, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, является основой рационального комбинирования ЛС. Однако взаимодействие может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, в таком случае речь идет о нерациональных комбинациях ЛРП и ЛПСП. Источником потенциально опасных комбинаций могут быть взаимодействия БАВ ЛРП с ЛПСП, приводящие к повышению риска развития НР. Взаимодействие между ЛС синтетического и растительного происхождения активно изучается. Имеется ряд сообщений о клинически значимых взаимодействиях подобного рода, а также клинические исследования, посвященные изучению влияния ЛРП на фармакокинетику и фармакодинамику ЛПСП.

В клинической практике имеют место следующие виды взаимодействия ЛРП с ЛПСП:

- фармакокинетическое взаимодействие – влияние БАВ ЛР на фармакокинетику синтетического ЛС (всасывание, распределение, биотрансформация, выведение), приводящее к изменению концентрации последнего в плазме крови;

- фармакодинамическое взаимодействие – влияние БАВ ЛР на фармакодинамику синтетического ЛС без изменения концентрации последнего в плазме крови.

В настоящее время наиболее изученным является фармакокинетическое взаимодействие между БАВ ЛР и ЛПСП.

Прием препаратов на основе ЛР может изменять всасывание синтетических ЛС в ЖКТ за счет влияния на активность Р-гликопротеина, субстратами которого являются многие синтетические ЛС, а также некоторые соединения, содержащиеся в ЛР. Субстратами Р-гликопротеина являются сердечные гли-

козиды, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, макролиды, фторхинолоны, ингибиторы ВИЧ-протеиназы, статины, многие противоопухолевые средства. Р-гликопротеин — мембранный транспортный белок, локализованный в энтероците на апикальной мембране, обращенной в просвет кишечника («выкачивает» ЛС-субстраты в просвет кишечника), в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера (в том числе гематоэнцефалического) на мембране, обращенной в просвет сосудов («выкачивает» ЛС-субстраты в просвет сосуда), на внешних мембранах гепатоцитов и эпителиоцитов почечных канальцев («выкачивает» ЛС-субстраты в желчь и мочу соответственно). В кишечнике Р-гликопротеин препятствует всасыванию ЛС, а в почках и в печени способствует активной секреции в мочу и в желчь [1]. Биологически активные соединения, содержащиеся в ЛР, могут снижать или повышать активность Р-гликопротеина. При совместном применении ЛР — ингибитора Р-гликопротеина с лекарственным препаратом — субстратом Р-гликопротеина увеличивается не только всасывание ЛС, но и проникновение его в ткани, при этом угнетается выведение, что приводит к повышению концентрации ЛС и возрастанию риска развития НР. Наоборот, при совместном применении ЛР — индуктора Р-гликопротеина с ЛС — субстратом Р-гликопротеина не только угнетается его всасывание, но и уменьшается проникновение в ткани, усиливается выведение, что приводит к снижению концентрации ЛС-субстрата и уменьшению его эффективности. Совместное применение экстракта зверобоя (*Hypericum perforatum*) с ЛС-субстратами гликопротеина-Р (дигоксин, фексофенадин, ряд цитостатиков) приводит к снижению концентрации последних в плазме крови, что чревато снижением эффективности фармакотерапии. Изучение фармакокинетики дигоксина у больных, одновременно принимающих экстракт зверобоя, показало снижение концентрации дигоксина в плазме крови почти в 2 раза.

БАВ ЛР могут изменять фармакокинетику ЛС, влияя на их распределение за счет вытеснения их из соединений с белками плазмы крови.

Биологически активные вещества ЛР могут оказывать индуцирующий или ингибирующий эффект на изоферменты цитохрома P450, меняя таким образом биотрансформацию ЛС. Изоферменты цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8, CYP2E1), которые локализованы не только в гепатоцитах, но и в энтероцитах кишечника, участвуют в I фазе биотрансформации ЛС [1]. Есть данные, что некоторые соединения, содержащиеся в ЛР, также метаболизируются данными изоферментами, т.е. могут являться их субстратами. В то же время они могут либо снижать активность определенных изоферментов цитохрома P450 (выполнять функции ингибиторов) либо повышать ее (выполнять функции индукторов). Если ЛР является ингибитором определенного изофермента цитохрома P450, то при его совместном применении с ЛС-субстратом данного изофермента можно ожидать повышения концентрации ЛС и увеличения риска развития НР. Если ЛР является индуктором определенного изофермента цитохрома P450, то при его совместном применении с ЛС — субстратом данного изофермента можно ожидать снижения концентрации ЛС и уменьшения его эффективности.

Среди ЛР, индуцирующих изоферменты цитохрома P450, наиболее хорошо изучены препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*). Согласно опубликованным данным, препараты зверобоя изменяют фармакологическую активность 30–40 % ЛС [2]. Показано, что экстракт зверобоя индуцирует не только CYP3A4, но и CYP2E1. Индуцирующая способность по отношению к CYP3A4 сопоставима с «универсальным» индуктором микросомального окисления рифампицином [3]. Следует отметить, что экстракт зверобоя более интенсивно индуцирует CYP3A4 у женщин, чем у мужчин. Это объясняется хорошо известным фактом — более интенсивной экспрессией гена CYP3A4 у женщин. Совместное применение экстракта зверобоя с ЛС-субстратами CYP3A4 приводит к снижению эффективности данных ЛС за счет ускорения их биотрансформации, что особенно клинически значимо для пероральных контрацептивов (снижение контрацептивного эффекта, повышение риска развития межменструальных кровотечений) [4]; иммуносупрессоров, таких как циклоспорин, такролимус, микофенольная кислота (повышение риска отторжения трансплантата) [5]; статинов, таких как ловастатин, аторвастатин, симvastатин, розувастатин (ослабление гиполипидемического эффекта); ингибиторов ВИЧ-протеиназы, таких как индинавир и др. (снижение противовирусной активности); блокаторов медленных кальциевых каналов, таких как верапамил, нифедипин, амлодипин, фелодипин, дилтиазем (ослабление гипотензивного эффекта); ивабрадина (ослабление отрицательного хронотропного эффекта); цитостатиков доцетаксела и паклитаксела (ослабление противоопухолевой активности); антигистаминных ЛС, таких как лоратадин и т.д. (ослабление противоаллергического эффекта). Экстракт зверобоя также является индуктором CYP2C9, поэтому способен снижать концентрацию ЛС-субстратов CYP2C9 (НПВС, производные сульфонилмочевины, флувастатин и другие), что особенно клинически значимо для оральных антикоагулянтов (ослабление антикоагулянтного эффекта). Индуцируя CYP2C19, экстракт зверобоя снижает концентрацию ЛС-субстратов CYP2C19 (ингибиторы протонного насоса: лансопразол, пантопразол, рабепразол). Индуцируя CYP1A2, экстракт зверобоя снижает концентрацию теофиллина в плазме крови. Экстракт зверобоя угнетает глюкуронирование иринотекана, повышая риск развития диареи.

БАВ ЛР, перечисленных в таблицах 1 и 2, влияют на фармакокинетику ЛС, метаболизирующихся данными изоферментами.

В таблице 1 представлены ЛР, БАВ которых являются индукторами изофермента цитохрома P450 [6–10].

БАВ ЛР могут ингибировать изоферменты цитохрома P450 (табл. 2).

Подробно описано взаимодействие ЛС с экстрактами и вытяжками лекарственных растений, входящих в состав некоторых комбинированных лекарственных препаратов (гинкго двулопастное, женьшень, солодка голая, чеснок, валериана лекарственная, расторопша пятнистая, ромашка аптечная, эхинацея пурпурная).

БАВ эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*) ингибируют CYP1A2 и CYP2C9 в печени, CYP3A4 кишечника, при этом экстракт эхинацеи оказался индуктором CYP3A4 печени. Эти свойства экстракта эхинацеи могут иметь клиническое значение при совместном применении с ЛС-субстратами данных

изоферментов (теофиллином, фенитоином, циклоспорином).

В эксперименте и в клинических исследованиях, БАВ экстракта гинкго (*Ginkgo biloba*) ингибировали или индуцировали CYP3A4, что вызывало повышение или снижение концентрации ЛС-субстратов CYP3A4 (антагонисты кальция — нифедипин, верапамил, дилтиазем, амлодипин, фелодипин; статины — ловастатин, симвастатин, аторвастатин; антигистаминные ЛС — лоратадин; иммуносупрессоры: циклоспорин) в плазме крови. В эксперименте, БАВ экстракта гинкго ингибировал CYP2C9, что может вызвать повышение концентрации ЛС-субстратов CYP2C9 (оральных антикоагулянтов: варфарина, аценокумарола; НПВС; пероральных гипогликемических препаратов), однако в клиническом исследовании данный эффект не подтвержден. В эксперименте экстракт гинкго снижал концентрацию теофиллина в плазме крови (предположительно за счет индукции CYP1A2). В клиническом исследовании экстракт гинкго снижал концентрацию омепразола (предположительно за счет индукции CYP2C19).

Препараты солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) не рекомендуется принимать одновременно с гипотензивными и антиаритмическими средствами, антикоагулянтами, гипогликемическими средствами, гормональными контрацептивами, кортикостероидами, дигоксином, диуретиками, эстрогенами, препаратами тестостерона. Препараты солодки угнетают CYP3A4, CYP1A2, что может вызвать повышение концентрации ЛС-субстратов CYP3A4 (антагонисты кальция, статины, антигистаминные ЛС, иммуносупрессоры), CYP1A2 (кофеин, теофиллин) в плазме крови.

Таблица 1

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ,
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА КОТОРЫХ
ЯВЛЯЮТСЯ ИНДУКТОРАМИ ИЗОФЕРМЕНТОВ
ЦИТОХРОМА P450**

Лекарственные растения, экстракты (вытяжки) из которых входят в состав препарата	Индуклируемые изоферменты цитохрома P450
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	CYP3A4, CYP2E1, CYP1A2 (у женщин)
Эхинацея пурпурная (<i>Echinacea purpurea</i>)	CYP3A4 (в печени)
Зеленый чай (<i>Camellia sinensis</i>)	CYP3A4 (в печени)
Пуерерия лопастая (<i>Pueraria lobate</i>)	CYP1A1, CYP1A2
Розмарин лекарственный (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2, CYP2E1, CYP3A4
Чистец (<i>Stachytarpheta cayennensis</i>)	CYP2B1, CYP2B6
Хмель обыкновенный (<i>Humulus lupulus</i>)	CYP2B1, CYP2B6
Пимбогон лимонный (лимонное сорго) (<i>Symbolopogon citratus</i>)	CYP2B1, CYP2B6
Лавр благородный (<i>Laur nobilis</i>)	CYP2B1, CYP2B6

БАВ ЛР могут влиять на процессы выведения ЛС, изменяя почечную клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, угнетая канальцевую секрецию (а также секрецию желчи в гепатоцитах). Есть данные, что некоторые ЛР могут ингибировать транспортные белки, участвующие в выведении ЛС, в частности, транспортеры органических анионов и Р-гликопротеин.

ЛРП могут влиять на фармакодинамику ЛПСР при их совместном применении. Это может приводить как к повышению эффективности и безопасности лечения, так и к развитию НР. Например, при совместном применении антикоагулянта варфарина и препаратов чеснока посевного, обладающих антиагрегантным эффектом, увеличивается риск развития кровотечений. Препараты гинкго повышают риск развития кровотечений при совместном применении

Таблица 2

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ,
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА КОТОРЫХ
ЯВЛЯЮТСЯ ИНГИБИТОРАМИ ИЗОФЕРМЕНТОВ
ЦИТОХРОМА P450**

Лекарственные растения, экстракты (вытяжки) из которых входят в состав препарата	Индуклируемые изоферменты цитохрома P450
Расторопша пятнистая (<i>Silybum marianum</i>)	CYP2C9, CYP3A4
Эхинацея пурпурная (<i>Echinacea purpurea</i>)	CYP1A2, CYP3A4 (в кишечнике)
Зеленый чай (<i>Camellia sinensis</i>)	CYP3A4 (в кишечнике)
Чеснок (<i>Allium savitum</i>)	CYP2E1
Пуерерия лопастая (<i>Pueraria lobate</i>)	CYP2B1, CYP2E1, CYP3A4
Лимонник (<i>Schisandra fruit</i>)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Дудник даурский (<i>Angelica dahurica</i>)	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Большо (<i>Peumus boldus</i>)	CYP1A2, CYP3A4
Элеутерококк колючий (<i>Eleutherococcus senicosus</i>)	CYP3A4
Кошачий коготь (<i>Uncaria tomentosa</i>)	CYP3A4
Ромашка аптечная (<i>Matricaria chamomilla</i>)	CYP3A4
Бузина черная (<i>Sambucus Canadensis</i>)	CYP3A4
Желтокорень канадский (<i>Hydrastis Canadensis</i>)	CYP3A4, CYP2D6
Солодка голая (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	CYP3A4
Черемуха поздняя (<i>Prunus serotina</i>)	CYP3A4
Нотоптеригамус надрезанный (<i>Notopterygium incisum</i>)	CYP3A4
Дудник китайский (<i>Angelica sinensis</i>)	CYP3A4
Сапожниковия растопырчатая (<i>Saposhnikovia divaricate</i>)	CYP3A4

с непрямыми антикоагулянтами (варфарин, синкумар), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель).

Факторами риска возникновения НР при совместном применении ЛРП и ЛПСП являются: возраст больного (дети и пожилые); сопутствующие заболевания (особенно печени и почек); наличие полипрагмазии (необоснованное применение большого числа ЛС, как правило, более 5); терапевтическая группа применяемых ЛС. Наибольший риск развития НР, часто опасных, существует при применении ЛРП со следующими группами ЛС:

- пероральные антикоагулянты;
- сердечные гликозиды;
- пероральные гипогликемические препараты;
- теофиллин/эуфиллин;
- иммуносупрессоры;
- ингибиторы ВИЧ-протеиназы и другие противовирусные препараты, применяемые при лечении ВИЧ-инфекции;
- противосудорожные препараты;
- цитостатики;
- антидепрессанты;
- нейрорептики.

Общим вопросам взаимодействия БАВ ЛРП и ЛПСП посвящено значительное количество публикаций [11–15].

Имеется также большое количество публикаций о взаимодействиях отдельных БАВ ЛР с ЛС различных фармакологических групп (психотропные ЛС, сердечно-сосудистые ЛС, антибиотики, противоопухолевые ЛС) [16–21].

За последние 20 лет появилась масса публикаций о взаимодействии БАВ ЛР и ЛС, которое часто приводит к изменению эффективности ЛС, а в ряде случаев к развитию НР. Так как публикации о взаимодействии БАВ ЛР и ЛС появляются довольно часто, возникает острая необходимость и целесообразность сбора подобной информации, ее анализа и, как следствие, подготовки рекомендаций с целью внесения уточнений в действующие инструкции на лекарственные препараты. В настоящее время аналогичные по составу ЛРП, выпускаемые различными производителями, существенно различаются в полноте информации о потенциальных НР. В связи с этим, в инструкциях по применению ЛРП, разрешенных в России для медицинского применения, необходимо унифицировать разделы, отражающие безопасность препарата, указать все установленные выраженные НР ЛРП, подробно описать противопоказания к применению и взаимодействие с ЛС, что повысит эффективность и безопасность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес ВГ. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Ших Евгений Валерьевич. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Булаев Валерий Михайлович. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.
Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Демидова Ольга Александровна; olga.demidova25@mail.ru

2. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S. The effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70(4): 317–26.
3. John A, Schmider J, Brokmoller J, Stadelmann A, Stormer E, Bauers S, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22: 46–54.
4. Gorski JC, Hamman MA, Wang Z, Vasavada N, Huang S, Hall SD. The effect of St. John's Wort on the efficacy of oral contraception. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 25.
5. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TT, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's Wort. *Lancet* 2000; 355(9203): 548–9.
6. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 317–26.
7. Gorski C, Huang HM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75: 36–48.
8. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H, et al. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 19(4): 280–9.
9. Guerra MC, Speroni E, Broccoli M, Cangini M, Pasini P, Minghetti A, et al. Comparison between chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin antioxidant properties and effects on rat liver CYP-catalysed drug metabolism. *Life Sci.* 2000; 67(24), 2997–3006.
10. Yoon YR, Kim MJ, Shin MS, et al. Screening of in vitro inhibitory effects of 15 herbal medicines on CYP3A4-catalyzed midazolam hydroxylation. 2001 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Orlando, Florida, USA. March 6–10, 2001. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(2), Abstract PIII-97.
11. Cheng TO. Herbal interactions with cardiac drugs. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 870–1.
12. Ernst E. Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products. *Perfusion* 2000; 13: 4–15.
13. Fugh-Berman A. Herb — drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134–8.
14. Kowalky PE. Common interactions with herbal supplements and prescription drugs. *CN Adv Crit Care* 2011; 22: 101–6.
15. Кулес ВГ, Ших ЕВ, Сычев ДА, Булаев ВМ, Раменская ГВ. О взаимодействии биологически активных добавок, содержащих лекарственные растения, с лечебными средствами. *Вопросы питания* 2003; (5): 39–43.
16. Bogle F. Herbal medicines can interfere with breast cancer treatment. *Med J Aust.* 1997; 167: 286.
17. Brown R. Potential interactions of herbal medicines with antipsychotics, antidepressants and hypnotics. *Eur J Herb Med.* 1997; 3: 25–8.
18. Kennedy DA, Suly D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9: 79–124.
19. Miller L. Selected clinical considerations focusing on known and potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2200–11.
20. Misel C, Lohne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003; 167: 367–72.
21. Schwarz U, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self medication with St John's Wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55: 112–3.

INTERACTIONS OF BIOACTIVE SUBSTANCES IN HERBAL MEDICINAL PRODUCTS WITH OTHER PHARMACOTHERAPEUTICS

E. V. Shikh, **V. M. Bulaev**, O. A. Demidova, E. A. Sokova

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

Abstract: We have conducted an analysis of literature data on results of clinical trials suggesting that bioactive substances in some herbal medicinal preparations influence the efficacy and safety of medicines comprising various pharmacological classes if used concomitantly. Types of interactions between bioactive substances as a part of herbal medicines and chemically synthesized drugs have been discussed. It has been shown that in the case of concomitant use herbal medicinal products influence the pharmacodynamics of chemically synthesized drugs. This can either result in better safety and efficacy, or in adverse reactions. It is proved to be necessary to unify safety sections of patient information leaflets for herbal medicinal products approved in Russia for human use.

Key words: pharmacokinetic interaction; pharmacodynamic interaction; herbal medicinal product; adverse drug reactions; isoenzymes of cytochrome P450; P-glycoprotein.

For citation: Shikh EV, **Bulaev VM**, Demidova OA, Sokova EA. Interactions of bioactive substances in herbal medicinal products with other pharmacotherapeutics. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 48–52.

REFERENCES

1. Kukes VG. The metabolism of medicines: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reafarm; 2004 (in Russian).
2. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S. The effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70(4): 317–26.
3. John A, Schmider J, Brokmoller J, Stadelmann A, Stormer E, Bauers S, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22: 46–54.
4. Gorski JC, Hamman MA, Wang Z, Vasavada N, Huang S, Hall SD. The effect of St. John's Wort on the efficacy of oral contraception. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 25.
5. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TT, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's Wort. *Lancet* 2000; 355(9203): 548–9.
6. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 317–26.
7. Gorski C, Huang HM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75: 36–48.
8. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H, et al. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 19(4): 280–9.
9. Guerra MC, Speroni E, Broccoli M, Cangini M, Pasini P, Minghetti A, et al. Comparison between chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin antioxidant properties and effects on rat liver CYP-catalysed drug metabolism. *Life Sci.* 2000; 67(24): 2997–3006.
10. Yoon YR, Kim MJ, Shin MS, et al. Screening of in vitro inhibitory effects of 15 herbal medicines on CYP3A4-catalyzed midazolam hydroxylation. 2001 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Orlando, Florida, USA. March 6–10, 2001. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(2), Abstract PIII–97.
11. Cheng TO. Herbal interactions with cardiac drugs. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 870–1.
12. Ernst E. Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products. *Perfusion* 2000; 13: 4–15.
13. Fugh-Berman A. Herb — drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134–8.
14. Kowalky PE. Common interactions with herbal supplements and prescription drugs. *CN Adv Crit Care* 2011; 22: 101–6.
15. Kukes VG, Shikh EV, Sychev DA, Bulaev VM, Ramenskaya GV. On the interaction of dietary supplements containing medicinal plants with therapeutic agents. *Voprosy pitaniya* 2003; (5): 39–43 (in Russian).
16. Bogle F. Herbal medicines can interfere with breast cancer treatment. *Med J Aust.* 1997; 167: 286.
17. Brown R. Potential interactions of herbal medicines with antipsychotics, antidepressants and hypnotics. *Eur J Herb Med.* 1997; 3: 25–8.
18. Kennedy DA, Suly D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9: 79–124.
19. Miller L. Selected clinical considerations focusing on known and potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2200–11.
20. Misel C, Lohne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003; 167: 367–72.
21. Schwarz U, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self medication with St John's Wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55: 112–3.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Shikh EV. Leading researcher of Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Bulaev VM. Leading researcher of Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Demidova OA. Researcher. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Sokova EA. Leading researcher of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Мониторинг концентрации клозапина и норклозапина при терапии шизофрении

Н. В. Баймеева¹, Л. М. Красных², И. И. Мирошниченко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр психического здоровья», 115522, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 15.01.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Получены данные терапевтического лекарственного мониторинга клозапина в исследованиях с участием подписавших информированное согласие пациентов с различными формами шизофрении, проходящих лечение в условиях стационара. Рассмотрены значения концентрации клозапина и его метаболита норклозапина, их отношение к применяемым дозам препарата. Для количественного определения клозапина и норклозапина в крови применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Мониторинг с последующим анализом данных сопровождался необходимой клинической информацией в виде специальных форм запроса — карт терапевтического лекарственного мониторинга. Полученные данные уровня концентрации распределились следующим образом: 38,64 % находились в терапевтическом, 38,64 % в субтерапевтическом (<350 нг/мл) и 22,73 % в условно токсическом диапазоне (>600 нг/мл) при назначении клозапина в дозах от 25 до 350 мг/сутки. Средние значения концентрации клозапина и норклозапина, по сравнению с курильщиками, были выше у некурящих пациентов.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг; шизофрения; тандемная хроматомасс-спектрометрия; клозапин; норклозапин.

Библиографическое описание: Баймеева НВ, Красных ЛМ, Мирошниченко ИИ. Мониторинг концентрации клозапина и норклозапина при терапии шизофрении. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 53–57.

Клозапин является трициклическим производным дибензодиазепина: 8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-5H-дибензо-[b,e][1,4]-дiazепин.

По фармакологическому действию клозапин относится к «атипичным» нейролептикам (антипсихотикам). Применяется для лечения при острых и хронических формах шизофрении, маниакальных состояниях, маниакально-депрессивном психозе, психомоторном возбуждении. Препарат эффективен у пациентов, резистентных к другим антипсихотическим средствам. Он вызывает минимальные экстрапирамидальные побочные эффекты, не вызывает позднюю дискинезию и в меньшей степени влияет на секрецию пролактина [1]. Из-за способности вызывать агранулоцитоз (опасное для жизни состояние, которое чаще наступает в первые 3 месяца лечения, с увеличением риска возникновения в 10 раз в возрасте от 21 до 50 лет и старше) применение клозапина ограничено [2].

Терапевтический диапазон концентраций клозапина в плазме крови 350–600 нг/мл [3]. Фармакокинетические параметры клозапина имеют большие индивидуальные колебания, которые зависят от возраста, пола и курения табака (табл. 1). Клозапин в значительной степени метаболизируется в печени, только 2–4 % от принятой дозы препарата выводится с мочой в неизменном виде. Основным продуктом окислительного дезалкилирования является N-деметильное производное, обладающее слабой фармакологической активностью [4]. Реакция катализируется ферментами системы цитохрома P450: CYP1A2 и CYP3A4. В дальнейшем гидроксилированные метаболиты выводятся с мочой в виде конъюгатов.

Измерение концентрации метаболита является необходимым условием при назначении препаратов [5] или препаратов, при метаболизме которых, образуется продукт, обладающий значительной терапевтической активностью [6]. Определение содержания N-деметилклозапина (норклозапина) может дать полезную информацию относительно побочных реакций клозапина.

Отношение концентрации клозапин/норклозапин в плазме крови может возрастать при одновременном приеме пациентом препаратов, ингибирующих систему цитохрома P450, таких как циметидин и флувоксамин.

Целью работы является анализ данных проведенного рутинного терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) концентрации клозапина и его метаболита в сыворотке крови больных шизофренией различной степени тяжести, находящихся в условиях стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) клозапина проводили на базе Научного центра психического здоровья (НЦПЗ) у 28 подписавших информированное согласие пациентов с различными формами шизофрении, по достижении у них периода стационарной концентрации препарата в средней дозе 152 ± 80 мг.

На каждого пациента была составлена индивидуальная карта обследования, в которой отмечали демографические показатели, данные лабораторных

Таблица 1

ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ДОЗИРОВАНИЯ КЛОЗАПИНА [2]

Лекарственная форма	Таблетки 25 мг и 100 мг
Дозирование	12,5 мг с постепенным увеличением до 25–100 мг в неделю, затем 300–400 мг в день
Терапевтическая концентрация	350–600 нг/мл
Максимальная концентрация в плазме, $C_{\max}$	0,14 мг/мл; от 0,07 до 0,34 мг/мл через 1,5 ч (после перорального приема 100 мг)
Максимальная суточная доза	900 мг/сутки
Биодоступность	55±12 % (пероральный прием)
Биотрансформация	Выраженный эффект первого прохождения через печень
Экскреция	80 % как метаболиты (50 % с мочой, 30 % с калом)
Связывание с белками плазмы	95 %
Объем распределения	5 л/кг
Период полувыведения	4,5–7,5 ч
Клиренс	6,1±1,6 мл/мин/кг

анализов, ход лечения, наличие сопутствующих побочных явлений, сопутствующую терапию.

Приведем некоторые показатели, характеризующие исследованную целевую популяцию:

- возраст 27,3±5,8 лет;
- вес 74,4±8,8 кг;
- пол мужской, за исключением 2-х женщин.

Пробы отбирали за 20–25 минут до очередного приема препарата в вакуумные пробирки для забора крови, с активатором образования сгустка в объеме 5 мл. Кровь центрифугировали в вакуумных пробирках, сыворотку отбирали в полипропиленовые пробирки и до анализа хранили при температуре минус 20 °С.

Для количественного определения клозапина в сыворотке крови применяли валидированный метод ВЭЖХ в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектором [7].

В образцы сыворотки крови объемом 500 мкл добавляли 50 мкл раствора анастразола, как внутреннего стандарта $C = 2500$ нг/мл, в образцах концентрации составляла 250 нг/мл. К калибровочным образцам и образцам контроля качества добавляли 50 мкл стандартного раствора соответствующей концентрации. Для подщелачивания образцов применяли 1,5 М NaOH в количестве 25 мкл.

Экстракцию проводили метил-третбутиловым эфиром в количестве 2 мл, затем образцы помещали на горизонтальный встряхиватель в течение 10 мин и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Экстракт упаривали в токе азота при 40 °С. Сухой остаток растворяли в 250 мкл подвижной фазы. Аликвоту объемом 5 мкл инжигировали в хроматограф.

Для детектирования использовали масс-спектрометрический детектор с тройным квадруполом. Применяли источник со смешанным типом ионизации — сочетает ионизацию электроспреем и химическую ионизацию при атмосферном давлении. Фиксировались следующие MRM-переходы: клозапин 327,0 → 270 норклозапин — 313,2 → 192,1, 294,2 → 225,1 анастразол.

Колонка — Zorbax Eclipse, размер частиц 5 мкм, 12,5×4,6 мм («Agilent», США). Элюент А состоял из 0,2 % муравьиной кислоты в воде, элюент В — из 0,2 % муравьиной кислоты в метаноле. Насос работал в градиентном режиме, скорость потока равнялась 0,5 мл/мин. Времена удерживания анализов были

следующие: клозапин — 5,59±0,02 мин, норклозапин — 5,27±0,02 мин, анастразол — 6,08±0,02 мин.

Предел количественного обнаружения как клозапина, так и норклозапина составил 0,5 нг/мл. Методика соответствует критериям точности, прецизионности и правильности, предъявляемым к аналитическим методам ВЭЖХ-МС-МС.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было проанализировано 44 образца (табл. 2). Полученные величины стационарной концентрации препарата в сыворотке крови распределились следующим образом: 38,64 % находились в терапевтическом, 38,64 % в субтерапевтическом (<350 нг/мл) и 22,73 % в условно токсическом диапазоне (>600 нг/мл) при назначении клозапина в дозах от 25 до 350 мг в день.

На рисунке 1 представлен график рассеяния зависимости минимальной стационарной концентрации клозапина и норклозапина от величины суточной дозы препарата.

В результате статистического анализа была выявлена достаточно значимая корреляционная зависимость между концентрацией (C_{Cloz} , C_{Nor}) и дозой клозапина:

$$C_{\text{Cloz}} = -63,9 + 3,27D; K_{\text{corr}} = 0,57; P = 0,0017 \quad (1)$$

$$C_{\text{Nor}} = 5,4 + 0,71D; K_{\text{corr}} = 0,58; P = 0,0016 \quad (2)$$

В дальнейшем для анализа межиндивидуальных различий нами использовался такой взвешенный по-

Таблица 2

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ КЛОЗАПИНА (CLOZ) И НОРКЛОЗАПИНА (NOR), нг/мл

Диапазон	N	Cloz (нг/мл)	Nor (нг/мл)	Сумма концентраций (Cloz+Nor)	Распределение, %
Н	17	344	154	442	38,64
М	17	140	57	197	38,64
Т	10	1038	232	1270	22,73

Примечание: Н — в пределах терапевтического коридора (350–600 нг/мл); М — менее 350; Т — более 600 нг/мл

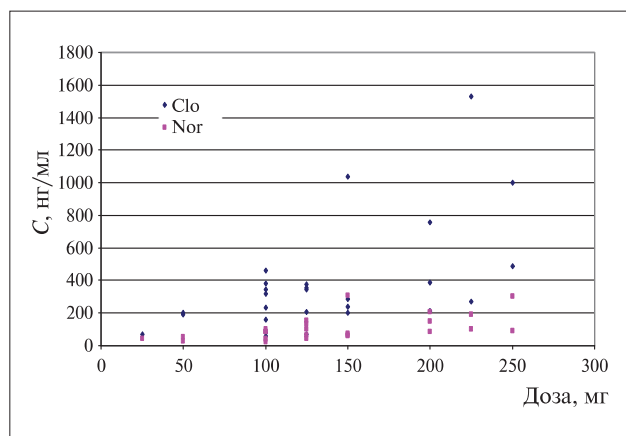


Рис. 1. Стационарные концентрации клозапина (Cloz) и его метаболита (Nor) после приема препарата в диапазоне доз 25–300 мг

казатель, как концентрация, нормированная относительно дозы C/D . Достаточно информативную картину дает диаграмма частот распределения (рис. 2 и 3). Установлено, что данное распределение носит ассиметричный характер. Как в случае клозапина, так и метаболита, распределение сдвинуто в сторону низких значений.

Межиндивидуальная вариабельность может быть частично объяснена влиянием на фармакокинетику таких демографических и физиологических факторов (ковариат), как пол, возраст, раса, курение, состояние почечной и печеночной функции и т.д. При проведении ТЛМ учитываются как фиксированные воздействия (дозы, ковариаты, популяционные параметры), так и случайные величины (интраиндивидуальная изменчивость и так называемая «необъяснимая» часть межиндивидуальных различий).

При изучении характера воздействия ковариат на фармакокинетику клозапина, влияния таких параметров, как вес, возраст и пол пациента, нами выявлено не было. Возможно, сказывается то обстоятельство, что исследованная популяция довольно однородна и состоит, за редким исключением, из молодых мужчин репродуктивного возраста.

В то же время фактор курения должен быть принят во внимание. Обнаружено снижение концентрации клозапина и его метаболита у курильщиков (248 и 84 нг/мл соответственно) против некурящих субъектов (399 и 112 нг/мл соответственно).

Установлено, что норклозапин проявляет психофармакологическую активность в экспериментах *in vitro*. В то же время активность *in vivo* не доказана. Тем не менее отношение концентрации препарата к уровню метаболита Cloz/Nor является полезным показателем эффективности проводимой терапии [8]. Оценка этого параметра позволяет избежать передозировки, отслеживать регулярность приема и переносимость препарата и устанавливать характер метаболической активности CYP1A2. В исследованной нами выборке концентрация клозапина в основном превосходит концентрацию метаболита в 3 раза (значение медианы 3,05 (рис. 4)).

Среди полученных результатов, не представленных на рисунке 4, особенно интересны данные пациента с кодом НИИ86. Уже в начальной стадии при назначении небольшой дозы клозапина 25 мг в сутки концентрация препарата достигала 960 нг/мл. В то же время концентрация норклозапина составляла всего



Рис. 2. Частотное распределение концентрации клозапина, нормированной относительно дозы

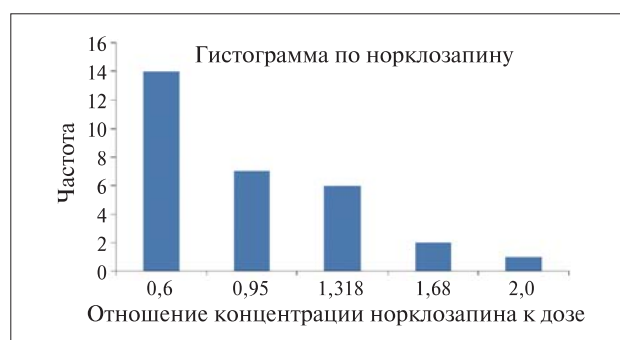


Рис. 3. Частотное распределение концентрации норклозапина, нормированной относительно дозы

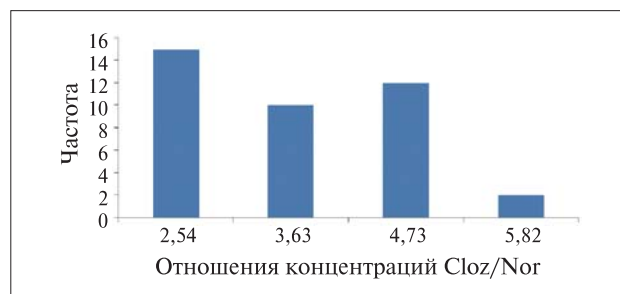


Рис. 4. Частотное распределение отношения концентрации клозапина к концентрации норклозапина

49 нг/мл, что приводило к значениям оборота клозапина Cloz/Nor порядка 20. По-видимому, в этом случае имеет место дефицит активности CYP1A2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что применение ТЛМ является адекватным средством индивидуализации дозирования и повышения эффективности антипсихотической терапии посредством применения клозапина. Кроме того, ТЛМ служит единственным средством обнаружения некомплаентности (нарушения режима приема лекарственного средства) пациента, так как субъективными оценками данный факт обнаружить сложно, тогда как отсутствие лекарственного средства в сыворотке крови пациента позволяет подтвер-

дить нарушение режима его приема. Мониторинг количества препарата на всех этапах терапии, особенно на начальном, способствует снижению риска возникновения побочных эффектов и увеличению вероятности положительного отклика на лекарственное средство.

Благодаря высокой чувствительности разработанный метод количественного определения может быть использован для терапевтического мониторинга содержания и обнаружения следовых количеств лекарственного препарата в биологических жидкостях человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hazari N, Kate N, Grover S. Clozapine and tar dive movement disorders: a review. *Asian J Psychiatr.* 2013; (6): 439–51.
2. O'Connor DW, Sierakowski C, Fei Chin L, Singh D. The safety and tolerability of clozapine in aged patients: A retrospective clinical file review. *World J Biol Psychiatry* 2010; (11): 788–91.
3. Мирошниченко ИИ. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.
4. Dragovic S, Gunness P, Ingelman-Sundberg M, Vermeulen NPE, Jan NM. Commandeur characterization of human cytochrome P450s involved in the bioactivation of clozapine. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41: 651–8.
5. Родина ТА, Мельников ЕС, Соколов АВ, Белков СВ, Раменская ГВ. Определение эналаприла и его активного метаболита эналаприлата в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС при персонализации фармакотерапии больных артериальной гипертензией. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2015; 78(10): 15–20.
6. Баймеева НВ, Бондаренко ЕВ, Потанин СС, Мирошниченко ИИ. Количественное определение содержания арипипразола, рisperидона и их активных метаболитов в плазме крови человека посредством жидкостной тандемной хроматомасс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС/МС). Разработка и регистрация лекарственных средств 2014; 3(8): 32–7.
7. Красных ЛМ, Платова АИ, Баймеева НВ, Василенко ГФ. Определение содержания клозапина и норклозапина в плазме крови методом тандемной масс-спектрометрии. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; (1): 37–41.
8. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service 1993–2007. *Ther Drug Monit.* 2010; 32(4): 438–47.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья» РАМН. Российская Федерация, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34.

Баймеева Наталья Викторовна. Младший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики. Мирошниченко Игорь Иванович. Заведующий лабораторией фармакокинетики, д-р мед. наук.

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Красных Людмила Михайловна; lkrasnykhLM59@mail.ru

MONITORING OF CLOZAPINE AND NORCLOZAPINE CONCENTRATIONS IN SCHIZOPHRENIA TREATMENT

N. V. Baymееva¹, L. M. Krasnykh², I. I. Miroshnichenko¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Mental Health» of the Russian Academy of Medical Sciences, 115522, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article discusses therapeutic drug monitoring (TDM) data for clozapine obtained in patients with various forms of schizophrenia undergoing treatment in hospital. Clozapine and its metabolite norclozapine concentrations and their response to the administered drug doses have been studied. Clozapine and norclozapine assay in human blood has been performed by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. Monitoring and subsequent data analysis has been supported with necessary clinical information in the form of special requests — TDM cards. The obtained data on concentration levels have been arranged as follows: 38,64 % within therapeutic range, 38,64 % within subtherapeutic range (<350 ng/ml) and 22,73 % within arbitrary toxic range (600 ng/ml) when administering 25 to 30 mg of clozapine daily. Average concentrations of clozapine and norclozapine were higher in non-smokers compared to smokers.

Key words: TDM; schizophrenia; Liquid chromatography tandem-mass spectrometry; clozapine; norclozapine.

For citation: Baymееva NV, Krasnykh LM, Miroshnichenko II. Monitoring of clozapine and norclozapine concentrations in schizophrenia treatment. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2016; (4): 53–57.

REFERENCES

1. Hazari N, Kate N, Grover S. Clozapine and tar dive movement disorders: a review. *Asian J Psychiatr.* 2013; (6): 439–51.
2. O'Connor DW, Sierakowski C, Fei Chin L, Singh D. The safety and tolerability of clozapine in aged patients: A retrospective clinical file review. *World J Biol Psychiatry* 2010; (11): 788–91.
3. Miroshnichenko II. Rational dosing and monitoring of medicines. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011 (in Russian).
4. Dragovic S, Gunness P, Ingelman-Sundberg M, Vermeulen NPE, Jan NM. Commandeur characterization of human cytochrome P450s involved in the bioactivation of clozapine. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41: 651–8.

5. Rodina TA, Melnikov ES, Sokolov AV, Belkov SV, Ramenskaya GV. Definition of enalapril and enalaprilat, the active metabolite in the blood plasma by HPLC-MS/MS in the personalization of pharmacotherapy of patients with hypertension. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2015; 78(10): 15–20 (in Russian).
6. Baymeeva NV, Bondarenko EV, Potanin SS, Miroshnichenko II. Quantitative determination of aripiprazole, risperidone and its active metabolites in human plasma by liquid chromatography tandem-mass spectrometry (HPLC/MS/MS). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* 2014; 3(8): 32–7 (in Russian).
7. Krasnykh LM, Platova AI, Baymeeva NV, Vasilenko GF. Measurement of clozapine and norclozapine in blood plasma by tandem mass spectrometry. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2014; (1): 37–41 (in Russian).
8. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service 1993–2007. *Ther Drug Monit.* 2010; 32(4): 438–47.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Mental Health» of the Russian Academy of Medical Sciences, Kashirskoe highway 34, Moscow 115522, Russian Federation.

Baymeeva NV. Junior Researcher of Laboratory of pharmacokinetics.

Miroshnichenko II. Head of Laboratory of pharmacokinetics. Doctor of Medical Sciences.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

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

Внедрение автоматизированных информационных систем в работу Органа по сертификации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

В. А. Петросянц, В. Н. Котиков, Е. А. Соловьев, Н. А. Коробейникова

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

Статья поступила 25.08.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Рассмотрена организация системы документооборота Органа по сертификации федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» в электронном виде, а также отдельные исторические аспекты ее формирования. Приведена краткая характеристика CALS — средств, внедренных в деятельность экспертного учреждения, необходимых для поддержания жизненного цикла лекарственной продукции. Определены основные задачи, решению которых должна способствовать информационная система «Документооборот сертификации МИБП». Перечислены основные этапы разработки информационной системы и ее функциональные возможности. Представлен обзор некоторых модулей разработанной информационной системы, реализованных с учетом современных требований информационной безопасности. Также кратко представлены выводы, полученные в ходе разработки системы.

Ключевые слова: информационная система; информационная система «Документооборот сертификации МИБП»; автоматизация; документооборот; электронная цифровая подпись.

Библиографическое описание: Петросянц ВА, Котиков ВН, Соловьев ЕА, Коробейникова НА. Внедрение автоматизированных информационных систем в работу Органа по сертификации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 58–61.

В соответствии с требованиями Федерального закона от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» [1] иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) подлежат обязательной сертификации или декларированию соответствия в порядке, установленном законодательством Российской Федерации о техническом регулировании [2]. Обязательная сертификация является одной из форм подтверждения соответствия ИЛП, выпускаемых в обращение на российский фармацевтический рынок.

Ключевая роль в становлении системы сертификации ИЛП отводилась в 1919 г. Государственному институту контроля сывороток и вакцин, позднее переименованному в Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля МИБП им. Л. А. Тарасевича [3], который в 2010 г. был объединен с ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

В настоящее время Орган по сертификации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее — Учреждение) аккредитован Федеральной службой по аккредитации (аттестат аккредитации RA.RU.11ФМ13) и осуществляет работы по подтверждению соответствия ИЛП.

Процесс подтверждения соответствия является документальным удостоверением соответствия продукции требованиям технических регламентов, положением стандартов, сводов правил или условиям договоров [2]. Процесс сертификации, начиная от рассмотрения заявки, представленной Заявителем, и до его окончания — выдачи сертификата соответствия, сопровождается рассмотрением большого количества нормативной и иной сопроводительной документации, преимущественно предоставляемой Заявителем и Испытательными центрами (лабораториями) в бумажном виде. В связи с этим является целесооб-

разной разработка проекта по автоматизации документооборота для подтверждения соответствия ИЛП, который позволит снизить временные затраты на обработку материалов и свести к минимуму количество ошибок, возникающих при работе.

С этой целью необходимо разработать программное обеспечение, позволяющее: 1) вести электронную базу с отражением в ней всего жизненного цикла заявки на сертификацию; 2) организовать частичный отказ от бумажной сопровождающей документации, включая документы, подаваемые в составе заявки; 3) упростить процедуру (или процесс) выполнения операций отчетности; 4) обеспечить надлежащий уровень безопасности информации и ее своевременное архивирование.

Автоматизация документооборота подразумевает различное программное обеспечение, не имеющее прямого отношения к возникшей проблеме — текстовые редакторы, специализированные программы по распознаванию текста, электронную почту. В общегосударственных стандартах термин «документооборот» обозначает контролируемое движение готовых документов как внутри организации, так и за ее пределами. Электронный документооборот охватывает сверх того различные стадии подготовки документов и свободный обмен информацией по компьютерным сетям.

В результате проведенного анализа бизнес-процессов сертификации ИЛП в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, сотрудниками Управления информатизации разработана информационная система (ИС) «Документооборот сертификации медицинских иммунобиологических препаратов» («Документооборот сертификации МИБП») (рис. 1), относящаяся к средствам CALS-технологии (Continuous Acquisition and Lifecycle Support технологии — это

Добро пожаловать, Вячеслав Андреевич!

Документооборот по сертификации МИБП (Руководства и инструкции)

Поиск заявок

Название ЛС:

Искать заявки:

№ входящего:

Тип заявки:

Серия:

№ договора:

№ счета:

Штрих-код докум.:

№ сертификата:

Производитель:

Заявитель:

Дата входящего:

Исполнитель:

☐ Национальный календарь

☐ Прием образцов возможен

Лаборатория:

Страна производителя:

(либо номер декларации, решения, акта и т.д.)

Состояние:

- ☐ Заявка в стадии оформления
- ☐ Заявка оформлена ОО
- ☐ Заявка принята ОО
- ☐ Завизирована Ген. директором
- ☐ Заявка отклонена Заявителем
- ☐ Заявка передана в ЦС
- ☐ Все кроме выбранных

Ввод новой заявки

[ЦС: Подготовка заданий](#)

[ИЦ: Подготовка СЗ на расчет стоимости](#)

[Формирование договоров по заявкам](#)

[Согласование договоров](#)

[Список согласованных договоров](#)

[Поиск договора по штрих-коду](#)

[Журнал движения образцов](#)

[Контроль по срокам](#)

[Отчеты и печатные формы](#)

Действия с выбранными заявками

Для группировки перетащите требуемый заголовок столбца на эту панель

#	№ вх.	Дата вх.	Тип заявки	Состояние, срок исполн.	Заявитель	Страна произв.	Наименование ЛС	Серии
☐	C/325	14.07.2015	Инсп. контроль	Заявка принята ОО		о		
☐	C/321	14.07.2015	Обязательная	Заявка принята ОО		о		
☐	C/320	14.07.2015	Обязательная	Заявка принята ОО	МЗ РФ	о		
☐	C/319	14.07.2015	Инсп. контроль	Заявка принята ОО	МЗ РФ	о	культуральная живая	
☐	C/318	14.07.2015	Инсп. контроль	Заявка принята ОО	МЗ РФ	о	живая	M00825, M00826, M00827, M00828
☐	C/317	14.07.2015	Обязательная	Заявка принята ОО	МЗ РФ	о		T412, T413, T414, T415, T416
☐	C/316	14.07.2015	Обязательная	Заявка принята ОО	МЗ РФ	о		T46, T47, T48
☐	C/315	14.07.2015	Обязательная	Заявка принята ОО	МЗ РФ	о		T386, T387, T388, T389, T390, T391, T392, T393, T394, T395, T396, T397, T398, T399

Рис. 1. Интерфейс ИС «Документооборот сертификации МИБП»

средства непрерывной информационной поддержки поставок и жизненного цикла продукции [4]).

Указанная система позволяет:

- обеспечить ведение электронного документооборота;
- произвести частичный отказ от бумажной сопровождающей документации, формируя документы в электронном виде;
- проводить анализ деятельности Органа по сертификации, включая электронное формирование внутренней отчетности;
- обеспечить надлежащий уровень безопасности, внедряя технологии электронной цифровой подписи (ЭЦП) в электронном документообороте [4].

Выполнение начальных этапов проекта по ИС «Документооборот сертификации МИБП» обеспечило возможность приема заявок на сертификацию в бумажном и электронном виде, контроль их направления в работу, автоматическое формирование калькуляции и договоров с заказчиками. Результатом разработки и использования программного продукта стало обеспечение контроля сроков прохождения этапов процесса сертификации ИЛП. Помимо этого, уменьшился объем рутинных операций при подготовке проектов документов, что, в свою очередь, привело к существенному снижению количества ошибок.

Продукт обеспечивает участников процесса необходимой и актуальной информацией на всех этапах обработки заявки, автоматизирует процесс формирования и согласования договора, а также позволяет выполнять анализ причин, вызывающих или способствующих неисполнению или ненадлежащему исполнению

полнению договоров; автоматизирует процессы формирования типовых документов, как, например, служебной записки на проведение расчета стоимости работ, задания на проведение испытаний ИЛП; позволяет контролировать выдачу Заявителю сертификатов в сроки, определенные в соответствующем регламенте работ; обеспечивает возможность получения информации в виде отчетов по заданным критериям; позволяет выполнить оперативный поиск договора по присвоенному штрих-коду.

Учитывая современные требования безопасности, в ИС «Документооборот сертификации МИБП» реализована технология, позволяющая использовать ЭЦП на различных этапах информационного сопровождения жизненного цикла ИЛП. Сотрудники, участвующие в определенных процедурах по сертификации ИЛП в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, имеют персональные ЭЦП, выполненные на основе решения «Рутокен» компании «Актив» (Россия) и представляющее собой USB-ключ, работающий в паре с пин-кодом. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России имеет внутренний регистрационный центр выдачи ЭЦП. Обслуживание ЭЦП сотрудников происходит в рамках Учреждения без привлечения сторонних партнеров. Подобное решение направлено на исключение несанкционированного доступа, повышение уровня безопасности в системе и контроля за действиями пользователей, участвующих в согласовании документов. ЭЦП позволяет задать различный уровень ответственности лица на разных этапах согласования по решению руководства. При возникновении спорных ситуаций всегда можно выявить, кем,

Добро пожаловать.

Документооборот по сертификации МИБП (Руководства и инструкции)

Журнал движения образцов Поиск по образцам

Название ЛС: Производители:

Заявитель: № входящего:

Дата входящего: Внес (ФНО):

Серия(номер): ☐ Только актуальные записи по серии

☐ По дате внесения в журнал: -

Отправлено на испытания:

Дейст.	Регистрационный номер заявки	Наименование продукции, изготовителя, обозначение партии, дата выработки	Срок годности продукции	Наименование заявителя	Дата отбора образцов	Отправлено на испытания		Количество продукции в образце (выборки, упак.)	Оставлено на контроль (конт-во)	Результаты испытаний (№ протокола, дата)	Решение о выдаче (отказе) сертификата (№, дата)	Номер сертификата, срок действия
						кол-во	дата					
	6289, 07.05.2014	ООО, 333-0714, 07.2014	07.2017	ОО	20.03.2015	1	20.03.201	1 упак. №10	0	C1257/BB/15, 31.03.2015	283, 31.03.2015	POCC RU.OM13.A20619, 31.03.2015
	10684, 04.08.2014	133-0614, 06.2014	06.2016	ОО	23.12.2014	2	23.12.201	2 упак. №5	0	CS505/BB/14, 13.01.2015	10, 13.01.2015	POCC RU.OM13.A19961, 13.01.2015
	11912, 27.08.2014	КО426-1B, 11.2012	10.2016	ЗАО "С"	09.12.2014	133	10.12.201	133 упак. №1	0	CS217/BB/14, 13.01.2015	20, 16.01.2015	POCC RU.OM13.A19976, 16.01.2015
	11992, 28.08.2014	48, 09.2013	09.2016	ЗАО "С"	09.12.2014	27	10.12.201	27 упак. №1	0	CS216/BB/14, 19.12.2014	1619, 19.12.2014	POCC RU.OM13.A19821, 19.12.2014
	12316, 04.09.2014	вакцина1, П116, 09.2014	04.2017	МЗ РФ	19.11.2014	9	27.11.201	10 упак. №10	1	C4959/AA/V/14, 27.01.2015	-	Акт ПМК 14/ИВ/12316, 30.01.2015
	12315, 04.09.2014	П121, 09.2014	10.2017	МЗ РФ	19.11.2014	7	27.11.201	8 упак. №10	1	C4960/AA/V/14, 27.01.2015	-	Акт ПМК 13/ИВ/12315, 30.01.2015
	12575, 09.09.2014	9443003575 от 12.09.2014	05.2017	ЗАО "С"	27.11.2014	34	23.12.201	34 упак. №1	0	CS507/BB/14, 24.02.2015	141, 25.02.2015	POCC RU.OM13.A20295, 25.02.2015
	12575, 09.09.2014	9443003575 от 12.09.2014	05.2017	ЗАО "С"	27.11.2014	34	23.12.201	34 упак. №1	0	CS508/BB/14, 24.02.2015	141, 25.02.2015	POCC RU.OM13.A20296, 25.02.2015
	12595, 09.09.2014	44B, 04.2014	10.2016	ТОО ОО	04.12.2014	64	04.12.201	64 упак. №1	0	CS191/BB/14, 30.01.2015	64, 02.02.2015	POCC RU.OM13.A20086, 02.02.2015
	12595, 09.09.2014	МЗС, 04.2014	10.2016	ООО	04.12.2014	61	04.12.201	61 упак. №1	0	CS192/BB/14, 30.01.2015	64, 02.02.2015	POCC RU.OM13.A20087, 02.02.2015
	12595, 09.09.2014	МЗС, 04.2014	10.2016	ООО	04.12.2014	2	04.12.201	2 упак. №1	0	C4807/BB/14, 24.02.2015	141, 25.02.2015	POCC RU.OM13.A19581, 25.02.2015

Рис. 2. Интерфейс модуля «Журнал движения образцов сертифицируемой продукции»

когда и на каком этапе было произведено ошибочное действие [5].

Например, в модуле «Согласование служебных записок на расчет стоимости», ответственный сотрудник проходит идентификацию и вводит свой личный (уникальный) пароль. После введения необходимых данных формируется служебная записка, в которой указываются необходимые показатели, по которым будет проведено исследование для конкретной серии препарата.

Другим примером использования ЭЦП в одном из недавно разработанных модулей ИС «Документооборот сертификации МИБП» является ее применение в модуле «Журнал движения образцов сертифицируемой продукции» (Журнал). Этот модуль, интерфейс которого представлен на рисунке 2, позволяет отслеживать движение образцов сертифицируемой продукции по каждой серии ИЛП, находящегося на различных стадиях сертификации.

В данном случае ответственный сотрудник вводит уникальный пароль при занесении данных о каждой серии ИЛП в Журнал при приеме образцов, распределении образцов на испытания и контроль, получении результатов испытаний, оформлении решения о выдаче (отказе) сертификата, выдаче сертификата, возврате (списании) контрольных образцов. Это позволяет отслеживать движение образцов ИЛП на каждом этапе сертификации. Также политика использования ЭЦП обеспечивает целостность и сохранность всех данных, имеющихся в Журнале.

Разработка и внедрение автоматизированной информационной системы в работу Органа по сертификации позволили сократить временные затраты на передачу данных между сотрудниками различных подразделений ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Автоматизированное формирование документов в электронном виде позволило сократить бумажный документооборот, а применение ЭЦП повысило информационную безопасность.

В будущем планируется дальнейшая автоматизация документооборота сертификации, предполагающая возможность взаимодействия Органа по сертификации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с Заявителями через компьютерные сети.

Таким образом, разработанная информационная система, внедренная в работу Органа по сертификации ИЛП в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, оказалась эффективным продуктом интеллектуальной деятельности, который выполняет одну из основных задач современной информатизации, а именно: снижение количества ошибок, допускаемых при осуществлении документооборота. Также обеспечивается отказ от бумажных носителей, что способствует повышению экономической эффективности. Надежность данной системы подтверждается использованием ЭЦП, что свидетельствует о практическом внедрении современных технологий безопасности в деятельность Учреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».
2. Федеральный закон Российской Федерации от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании».
3. Постановление Госкомсанэпиднадзора Российской Федерации от 03.06.1994 г. № 5 «О введении системы государственной регистрации и сертификации медицинских иммунобиологических препаратов» (вместе с «Положением о государственной регистрации, сертификации и государственном контроле за качеством медицинских иммунобиологических препаратов в Российской Федерации»).
4. Козлов АВ, Петросянц ВА. Практика создания системы согласования документов организации с помощью электронной цифровой подписи. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (4): 55–8.
5. Кошечкин КА. Перспективы применения CALS/PLM-технологий в фармацевтической отрасли Российской Федерации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (1): 47–50.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Петросянц Вячеслав Андреевич. Аналитик отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.
Котиков Владимир Николаевич. Аналитик отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.
Соловьев Евгений Анатольевич. Руководитель Органа по сертификации.
Коробейникова Наталия Александровна. Эксперт 2-й категории Органа по сертификации, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Петросянц Вячеслав Андреевич; Petrosyants@expmed.ru

IMPLEMENTATION OF AUTOMATED INFORMATION SYSTEMS INTO THE WORK OF THE CERTIFICATION BODY OF THE FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION «SCIENTIFIC CENTRE FOR EXPERT EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

V. A. Petrosyants, V. N. Kotikov, E. A. Soloviev, N. A. Korobeynikova

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

Abstract: The article describes the system of electronic document management related to the certification of medicinal immunobiological products (MIBP) in the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», as well as historical aspects of its development. It also provides a brief description of CALS – the resources introduced into the expert institution's activities, which are necessary for maintaining the life cycle of medicinal products. It specifies the main tasks that could be solved with the help of the IS «Document flow related to certification of MIBPs». The article enumerates the main development stages of the information system and its functional capabilities. It contains a review of certain modules of the IS «Document flow related to certification of MIBPs», implemented to meet modern standards of information security. It also summarizes the findings of the development of the IS «Document flow related to certification of MIBPs». The prospects of using the IS «Document flow related to certification of MIBPs» in the expert and scientific activities of the institution are also provided.

Key words: information system; the information system «Document flow related to certification of MIBP»; automation; document management; electronic digital signature.

For citation: Petrosyants VA, Kotikov VN, Soloviev EA, Korobeynikova NA. Implementation of automated information systems into the work of the Certification Body of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 58–61.

REFERENCES

1. Federal Law of Russian Federation of 17.09.1998 № 157-FZ «On immunoprophylaxis of infectious diseases».
2. Federal Law of Russian Federation of 27.12.2002 № 184-FZ «On technical regulation».
3. On the introduction of the system of state registration and certification of medical immunobiological preparations. Resolution of the State Committee on Sanitary and Epidemiology Surveillance of the Russian Federation № 5, 03.06.1994 (with the «Regulations on the state registration, certification and state control over the quality of medical immunobiological preparations in the Russian Federation»).
4. Petrosyants VA, Kozlovich AV. The influence of automated laboratory information systems on the changes in operating procedures of an expert institution. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2014; (4): 55–8 (in Russian).
5. Koshechkin KA. Perspectives of using CALS / PLM-technologies in the pharmaceutical industry of the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2014; (1): 47–50 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.
Petrosyants VA. Analyst of the Department for System-wide Analysis and Technical Support.
Kotikov VN. Analyst of the Department for System-wide Analysis and Technical Support.
Soloviev EA. Head of the Certification Body.
Korobeynikova NA. 2nd professional category expert of the Certification Body. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

О необходимости совершенствования законодательства в сфере использования лабораторных животных

А. А. Мохов¹, А. Н. Мурашев^{2,3}, М. С. Красильщикова², О. Н. Хохлова^{2,3}, С. Г. Семушина²,
Е. А. Рассказова², Д. И. Ржевский^{2,3}, В. С. Попов⁴, А. Н. Яворский⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный юридический университет им. О. Е. Кутафина», 125993, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова»
Российской академии наук (Филиал), 142290, Московская обл., Пушкино, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Пушкинский научный центр
Российской академии наук, 142290, Пушкино, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»,
119991, Москва, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 28.09.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Проведен анализ международного опыта создания нормативно-правовых документов, регламентирующих использование животных в научных целях. Рассмотрены актуальные вопросы, связанные с использованием лабораторных животных в научных целях в Российской Федерации, в том числе для целей проведения доклинических исследований эффективности и безопасности новых лекарственных средств. Выявлены негативные последствия отсутствия в Российской Федерации четкой и непротиворечивой законодательной базы в области организации и ограничений использования лабораторных животных в научных целях. Особое внимание уделено проблеме биоэтики, принципам проведения этической экспертизы научной деятельности с использованием лабораторных животных и вопросам организации деятельности биоэтических комиссий. Предложены основные направления совершенствования нормативно-правовых актов и методической документации в области организации и ограничений использования лабораторных животных в научных целях.

Ключевые слова: доклинические исследования лекарственных средств; надлежащая лабораторная практика; лабораторные животные; этическая экспертиза; законодательное регулирование; нормативные документы.

Библиографическое описание: Мохов АА, Мурашев АН, Красильщикова МС, Хохлова ОН, Семушина СГ, Рассказова ЕА, Ржевский ДИ, Попов ВС, Яворский АН. О необходимости совершенствования законодательства в сфере использования лабораторных животных. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 62–68.

Животные как объекты материального мира, их использование в последние годы все чаще привлекают внимание ученых. Высказываются предложения закрепить особенности животных как объектов правоотношений, а также урегулировать комплекс сложных общественных отношений, возникающих в связи с их содержанием и использованием [1, 2].

В настоящее время животным как объектам посвящена ст. 137 Гражданского кодекса Российской Федерации [3], а также ст. 245 Уголовного кодекса Российской Федерации [4]. Гражданский кодекс приравнивает животных к имуществу, в отношении которого могут быть установлены некоторые особенности его использования, а Уголовный кодекс предусматривает уголовную ответственность за жестокое обращение с животными. Следует также упомянуть ст. 60 Федерального закона Российской Федерации от 10 января 2002 г. № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды» [5], направленную на обеспечение охраны редких и находящихся под угрозой исчезновения животных.

Наряду с общими проблемами, имеются и частные, но не менее значимые проблемы использования животных. К таковым, вне всякого сомнения, относятся лабораторные животные. В специальной литературе предлагалось дать нормативное понятие отдельных видов животных (лабораторных, трансгенных, экспериментальных), определить отдельные особенности их использования [6]. Однако до настоящего времени ситуация не претерпела значительных изменений.

В 2010 году в ч. 5 ст. 11 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [7] было закреплено, что проведение проверок соблюдения правил лабораторной практики и правовых норм использования животных при проведении доклинических исследований лекарственных средств (ЛС) для медицинского применения осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. В ч. 1 ст. 6 Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных

продуктах» [8] также указано, что доклиническое исследование биомедицинского клеточного продукта проводится на моделируемых в организме животных патологических процессах. Таким образом, потребность в нормативном документе, регламентирующем научную работу с животными во всех сферах создания новых ЛС, очевидна, однако такого документа до сих пор нет.

Работа с лабораторными животными в России осуществляется на основе следующих подзаконных актов: СанПиН 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» и ГОСТ: ГОСТ 33215–2014 «Правила оборудования помещений и организации процедур при работе с лабораторными животными» [9]; ГОСТ 33216–2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [10]; ГОСТ 33217–2014 «Правила работы с лабораторными хищными млекопитающими» [11]; ГОСТ 33218–2014 «Правила работы с нечеловекообразными приматами» [12]; ГОСТ 33219–2014 «Правила работы с рыбами, амфибиями и рептилиями» [13].

Перечисленные документы в той или иной мере опосредованно регулируют деятельность по использованию животных в научных целях, — от проектирования и строительства вивариев, до планирования экспериментов и разведения лабораторных животных. Очевидно, что ни объем, ни содержание этих документов не отвечают задачам правового регулирования всех аспектов использования лабораторных животных.

Ситуация несколько изменилась в связи с принятием «Принципов надлежащей лабораторной практики» (Good Laboratory Practice, GLP) в качестве обязательного норматива при проведении доклинических испытаний ЛС. Однако, во-первых, доклинические испытания — это важное, но далеко не единственное (и не самое основное) направление научного использования лабораторных животных, и, во-вторых, требования собственно к животным и условиям их содержания в документе GLP изложены в общих терминах.

Следовательно, недостаток законодательного регулирования в области работы с лабораторными животными актуален, по крайней мере, для поисковых и фундаментальных биомедицинских исследований.

Таким образом, в России отсутствует четкая и непротиворечивая законодательная база использования лабораторных животных в научных целях, в то время как актуальность и важность решения проблемы правового регулирования использования лабораторных животных только возрастает.

Отсутствие законодательного регулирования имеет выраженные негативные последствия для развития отрасли, основными из которых являются следующие:

- отсутствие однозначного понятийного аппарата;
- отсутствие единого порядка, регламента, стандарта работы с лабораторными животными, что делает несопоставимыми и невоспроизводимыми данные, полученные на разных экспериментальных площадках;
- проблемы признания международным сообществом результатов, полученных отечественными

исследователями, трудности с публикациями в рейтинговых научных изданиях;

- отсутствие единого рынка труда среди специалистов по работе с лабораторными животными (как следствие — кадровый дефицит в этой области);

- отсутствие внятных требований к проектированию и строительству специализированных лабораторий для работы с лабораторными животными, вследствие этого большинство реконструированных или построенных вновь лабораторий не отвечают современным требованиям.

В то же время опыт стран, имеющих развитое законодательство в отношении научного использования лабораторных животных, имеет в том числе и негативную составляющую. Многие вопросы (например, работа с приматами), очевидно, зарегулированы (не в последнюю очередь под давлением общественности), нормативы в этом случае имеют неявный запретительный характер, что не всегда обоснованно и существенно ограничивает развитие науки. Это другая крайность, которой необходимо избегать при создании национального законодательства в этой области.

В настоящей статье обсуждаются вопросы, связанные с тем, какие именно аспекты работы с лабораторными животными должны быть законодательно закреплены.

1. Лабораторные животные

Законодательное регулирование не будет иметь смысла, если не определен предмет правового регулирования. Поэтому в первую очередь законодатель должен определить, что же из себя представляет лабораторное животное. Определение понятия «лабораторные животные» должно учитывать ряд существенных аспектов.

1. С каждым годом расширяется перечень видов, представители которых участвуют в биомедицинских экспериментах в качестве биологических тест-систем. Представляется целесообразным фиксировать в законе определенный перечень видов, или, по крайней мере, этот перечень должен быть открытым.

2. В мировой научной практике сложилось представление о том, что лабораторные животные — это животные целенаправленного разведения, изначально предназначенные для научных целей, выведенные и содержащиеся в определенных условиях с понятной родословной. К лабораторным животным не относят животных, изъятых из природы или отловленных одичавших домашних животных. Обеспечение строгих требований к лабораторным животным, как правило, исключает возможность как изъятия их из окружающей природной среды, так и какое-либо их бесконтрольное взаимодействие с такой средой.

Помимо определения лабораторных животных, представляется также целесообразным определить и то, что будет считаться «использованием в научных целях». За основу можно взять перечень, который приводится в Директиве Европейского Союза 2010/63/EU [16]:

- а) фундаментальные исследования;
- б) трансляционные или прикладные исследования, ставящие перед собой одну из следующих задач:

(i) предотвращение, диагностика и лечение заболеваний, недомоганий или других патологий и их последствий у человека, животных и растений;

(ii) оценка, выявление, контроль и изменение физиологических состояний человека, животных или растений;

(iii) благосостояние животных и улучшение условий разведения сельскохозяйственных животных;

в) для любых из указанных в подпункте (б) целей при разработке, производстве или тестировании качества, эффективности и безопасности лекарств, пищевых продуктов и кормов, а также других веществ или продуктов;

г) охрана окружающей среды в интересах здоровья и благосостояния человека и животных;

д) исследования, направленные на сохранение видов;

е) высшее и среднее специальное образование или обучение с целью приобретения, сохранения и совершенствования профессиональных навыков;

ж) судебная экспертиза.

Следующим важнейшим аспектом, на котором следует остановить внимание, является качество лабораторных животных. Под качеством понимают, в первую очередь, определенный статус здоровья животных (отсутствие инфекционных агентов, способных исказить результаты исследования), генетическое качество животных и отсутствие дистресса.

В настоящий момент в научной литературе накоплен обширный материал по инфекционным заболеваниям лабораторных животных [17]. Основная проблема диагностики этих заболеваний заключается в том, что большинство из них протекают латентно и в удовлетворительных условиях не дают клинических проявлений, по крайней мере, у иммунокомпетентных животных. В то же время все они в той или иной степени способны исказить результаты научных исследований. Осознание этой проблемы способствовало возникновению идеологии SPF (specific pathogen free) — животных, свободных от определенной патогенной флоры. Считается, что все животные, происходящие из специализированных питомников, (а в научном процессе должны участвовать только такие животные), должны иметь категорию SPF.

Перечень патогенов, присутствие которых недопустимо (так называемый «лист исключения»), должен определяться индивидуально для каждой исследовательской организации с двумя принципиальными оговорками:

— он обязательно должен быть сформирован;

— питомники должны предоставлять животных с самым полным листом исключения (в качестве ориентира можно взять актуальный лист исключения Федерации европейских ассоциаций специалистов в области науки о лабораторных животных (Federation of European Laboratory Animal Science Associations, FELASA [18]).

Говоря о генетическом качестве животных, нужно иметь в виду следующее. Большинство животных — биологических моделей патологических состояний человека созданы целенаправленно путем селекции или направленного изменения генома и последующего скрещивания по строго определенным правилам. Эти биологические модели адекватны лишь в той степени, в которой соблюдаются правила их разведения, необходимые для поддержания опре-

деленного генотипа. Исследования, выполненные на животных с неизвестным генетическим статусом (так называемые «беспородные животные») или животных, подвергавшихся бесконтрольному скрещиванию на протяжении многих поколений, строго говоря, не имеют научного смысла. В современной научной практике получили широкое распространение методики прижизненного генотипирования животных, что позволяет в случае каждого конкретного исследования подтвердить генетический статус биологических моделей [19]. Генотипирование должно быть обязательным требованием для питомников лабораторных животных.

К значительному искажению экспериментальных данных может приводить также и состояние дистресса, испытываемое животными в научной организации. Поэтому, наряду с генетическим качеством и отсутствием определенных патогенов, необходимо также контролировать условия содержания животных, которые являются для них сильно действующим стрессирующим фактором (параметры микроклимата, размеры клеток и плотность посадки, социальное окружение). Научно-исследовательские учреждения, занимающиеся экспериментальной работой с животными, должны иметь внутреннюю программу контроля дистресса.

Необходимо также упомянуть проблему генетически модифицированных организмов. Появившиеся и бурно развивающиеся в последнее время технологии направленного изменения генома позволяют создавать животные модели любых известных генетических патологий человека. Абсолютное большинство экспериментальных исследований на животных в биомедицинской области проводится с использованием генетически модифицированных животных, и можно прогнозировать, что доля этих животных в научных исследованиях будет только возрастать.

Однако время от времени появляются проекты законодательных актов, ограничивающих или вовсе запрещающих ввоз и использование генетически модифицированных животных в Российской Федерации. Не будет преувеличением сказать, что этот запрет может существенным образом осложнить развитие целого научного направления, предполагающего проведение биомедицинских исследований с использованием лабораторных животных в России. Здесь необходим взвешенный подход. Нужно учитывать как возможные риски, так и положительные результаты такой работы. Именно наличие правовой базы использования отдельных видов трансгенных животных в качестве лабораторных, определение правовых механизмов нивелирования рисков, позволит обеспечить баланс различных интересов (ученых, бизнеса, общества и государства).

2. Этическая экспертиза научной деятельности с использованием лабораторных животных и деятельность биоэтических комиссий

В настоящее время внутри научного сообщества в России уже не оспаривается необходимость предварительной экспертизы научной работы с использованием лабораторных животных, которая реализуется так называемыми комиссиями по биоэтике. Такие комиссии возникают при научно-исследовательских организациях. Однако, если в случае клинических

исследований деятельность локальных этических комитетов опирается на хотя и недостаточные по объему и не всегда качественные, но всё же имеющиеся нормативы, то в случае работы с животными порядок и правила деятельности комиссий целиком и полностью отданы на откуп ее членам.

С точки зрения законодательного регулирования должны быть определены:

- основания проведения предварительной биоэтической экспертизы для научной работы с лабораторными животными;
- основные правила работы биоэтических комиссий;
- понятие, виды, значение получаемых такими комиссиями результатов.

Следует также отметить, что любая работа с животными носит не абстрактный, а конкретный характер. Она может быть рассмотрена и оценена только в рамках определенного исследования, для которого известны:

- дата начала и окончания исследования;
- научные задачи, результаты, которые предполагается получить;
- перечень лиц, задействованных в исследовании, с их обязанностями и ответственностью;
- вид, количество, возраст и пол животных, участвующих в исследовании, дизайн эксперимента и структура экспериментальных и контрольных групп;
- перечень манипуляций и экспериментальных процедур с животными.

Зачастую исследователи, обращаясь в биоэтическую комиссию, пытаются получить одобрение либо на направление исследований в целом, либо на отдельные манипуляции и процедуры. С точки зрения основной идеологии биоэтической экспертизы ни то, ни другое не представляется целесообразным. Оцениваться должно научное исследование с использованием лабораторных животных в целом, а не его отдельные этапы.

3. Требования к процедурам. Анестезия и аналгезия, эвтаназия. Конечные точки, критерии исключения

Разнообразие экспериментальных процедур, применяемых в биомедицинских исследованиях, огромно, и кроме того, постоянно возникают новые. Тем не менее, можно определить перечень общих требований к экспериментальным процедурам.

Анестезия и аналгезия. Помимо того, что любая болезненная процедура должна сопровождаться обезболиванием, необходимо обеспечить контроль за проявлениями болезненного состояния животных на протяжении всего эксперимента. Для этого необходимо, чтобы персонал умел распознавать признаки боли, а в лаборатории была отработана программа снятия болезненных состояний. Важно различать истинное обезбоживание и лишение животного возможности проявлять признаки боли. К примеру, пространственный ингаляционный наркоз, эффективно усыпляя животное, не аналгезирует, поэтому при его использовании необходимо дополнительно проводить обезбоживание.

В России существуют отдельные упоминания анестезии и аналгезии животных. Например, согласно п. 6.32 «Методических рекомендаций по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-ис-

следовательских институтов и учебных заведений РД-АПК 3.10.07.02–09» [14], в случаях, когда предполагается хирургическое вмешательство или проведение эксперимента с болевым раздражением, анестезия должна проводиться до привязывания животного к станку.

Эвтаназия. Основания и условия эвтаназии животных в целом не закреплены законодательно. Имеются различные нормативные документы, в которых упоминается эвтаназия животных и в самом общем виде формулируются требования к ней (гуманность, безболезненность и пр.).

В экспериментальной работе эвтаназия лабораторных животных должна рассматриваться как универсальный способ прекращения бессмысленных страданий животных. Это подразумевает не только гуманное умерщвление животных в конце эксперимента, но и немедленное применение эвтаназии в процессе эксперимента, если животное начинает испытывать страдания в силу случайного стечения обстоятельств. Критерии применения эвтаназии в этом случае должны быть ясно сформулированы. Эвтаназия должна осуществляться гуманными методами, которые входят в перечень разрешенных методов эвтаназии (он разный для представителей разных видов). Наконец, эвтаназию может проводить только сотрудник, прошедший предварительное обучение, причем именно тем методом, которому он обучен.

Из действующих в настоящее время нормативных документов эвтаназия упоминается в Методических указаниях МУ 1.2.2745–10 «Порядок отбора проб для характеристики действия наноматериалов на лабораторных животных» [15], которые, в свою очередь, отсылают нас к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» [20]. Следует иметь в виду, что предлагаемые в этом документе правила эвтаназии не соответствуют действующим европейским нормативам [16].

Конечные точки. В ходе эксперимента, особенно если он предполагает серьезное вмешательство в организм животного, функциональные системы животных могут измениться. Поэтому, наряду с критериями включения животных в экспериментальную выборку, должны быть четко сформулированы критерии исключения животных из эксперимента (конечные точки). Такими критериями могут быть потеря более 15 % массы тела, отказ от пищи в течение 2 суток и т.д. Это требование продиктовано не только необходимостью чистоты эксперимента, но и соображениями этического характера.

4. Контроль за организациями, работающими с лабораторными животными

В настоящее время контроль за организациями, работающими с лабораторными животными, осуществляется путем регулярных инспекций со стороны районных организаций Россельхознадзора. На основании результатов инспекции составляется акт о возможности или невозможности работы с лабораторными животными. При таких инспекциях обычно проверяются технологические и инженерные нормы. Наличие программы контроля благополучия живот-

ных и программы их ветеринарного обслуживания, а также принципы допуска сотрудников к работе с животными в учреждении, как правило, не подвергаются инспектированию.

Деятельность по разведению лабораторных животных должна инспектироваться отдельно. В данном случае должны быть проверены система менеджмента качества, мониторинга здоровья, программа разведения животных и генотипирования. Разрешенными для использования в научной работе должны быть только животные, поступающие из питомников, которые прошли такое инспектирование.

Необходимо дополнение действующего законодательства, а также положений о соответствующих контрольных (надзорных) органах, но сначала должна быть создана понятная система обязательных требований в рассматриваемой сфере.

5. Требования к персоналу, работающему с лабораторными животными

Одна из основных проблем персонала, работающего в России с лабораторными животными, — это отсутствие специального профильного образования. В первую очередь должно быть законодательно закреплено прохождение специального обучения в качестве необходимого условия допуска к работе с лабораторными животными.

Подготовка к работе с лабораторными животными должна включать разные уровни специалистов:

- персонал, осуществляющий уход и базовые манипуляции с животными;
- исследователи, самостоятельно планирующие и реализующие научные проекты с использованием лабораторных животных;
- ветеринарные врачи, сопровождающие научные проекты с использованием лабораторных животных;
- руководители вивариев и питомников лабораторных животных.

Учебные программы в каждом конкретном случае могут быть выстроены под нужды конкретного учреждения, однако общий принцип организации образовательного процесса должен сводиться к тому, что никто не должен выполнять процедуры, которым он не был предварительно обучен.

Завершая изложенное, с учетом охвата проблем, которые требуют решения, представляется своевременным ставить вопрос о разработке и принятии самостоятельного законодательного акта, опосредующего правоотношения, возникающие в связи использованием животных в научных целях.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный юридический университет им. О. Е. Кутафина», 125993, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 9.
Мохов Александр Анатольевич. Профессор кафедры предпринимательского и корпоративного права, д-р юрид. наук, проф.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» Российской академии наук (Филиал), 142290, Московская обл., Пушкино, проспект Науки, 6.
Мурашев Аркадий Николаевич. Руководитель лаборатории биологических испытаний, д-р биол. наук, проф.
Ржевский Дмитрий Иванович. Старший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний, канд. биол. наук.
Хохлова Оксана Николаевна. Старший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний, канд. биол. наук.
Рассказова Екатерина Александровна. Младший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний.
Семушина Светлана Геннадиевна. Младший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» Российской академии наук, 117997, ГСП, Москва, В-347, ул. Миклухо-Маклая, 16/10.
Красильщикова Марина Сергеевна. Руководитель группы экспериментальной биологии с виварием, канд. биол. наук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов АП, Мохов АА, Копылов ДЭ. Животные как объекты гражданских и иных правоотношений. Современное право 2007; (4): 93–8.
2. Микрюков ВА. Животные как особый объект бремени собственности. Юридический мир 2016; (5): 32–5.
3. Гражданский кодекс Российской Федерации. Часть первая. Федеральный закон Российской Федерации от 30 ноября 1994 г. № 51-ФЗ.
4. Уголовный кодекс Российской Федерации. Федеральный закон Российской Федерации от 30 июня 1996 г. № 63-ФЗ.
5. Федеральный закон Российской Федерации от 10 января 2002 г. № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды».
6. Копылов ДЭ, Маслов ВВ. Публичный интерес в правоотношениях по использованию лабораторных животных в Российской Федерации. Вестник Самарского государственного экономического университета 2006; (8): 225–7.
7. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
8. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».
9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29 августа 2014 г. № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».
10. ГОСТ 33216–2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами».
11. ГОСТ 33217–2014 «Правила работы с лабораторными хищными млекопитающими».
12. ГОСТ 33218–2014 «Правила работы с нечеловекообразными приматами».
13. ГОСТ 33219–2014 «Правила работы с рыбами, амфибиями и рептилиями».
14. Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений РД-АПК 3.10.07.02–09. М.: Министерство сельского хозяйства; 2009.
15. Методические указания МУ 1.2.2745–10 «Порядок отбора проб для характеристики действия наноматериалов на лабораторных животных».
16. Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>.
17. Baker DG. Natural pathogens of laboratory animals: their effects on research. Washington DC: ASM Press; 2003.
18. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. Lab Anim. 2014; 48(3): 178–92.
19. FELASA guidelines for the refinement of methods for genotyping genetically-modified rodents. Lab Anim. 2013; 47(3): 134–45.
20. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, 119991, Москва, ГСП-1, Ломоносовский проспект, 27, стр. 1.
Попов Владимир Сергеевич. Заведующий лабораторией адаптационной медицины, канд. биол. наук.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Яворский Александр Николаевич. Ученый секретарь, д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Мурасhev Аркадий Николаевич; murashev@bibch.ru

ON THE NEED TO IMPROVE THE LEGISLATION ON LABORATORY ANIMALS

A. A. Mokhov¹, A. N. Murashev^{2,3}, M. S. Krasilshchikova², O. N. Khokhlova^{2,3}, S. G. Semushina²,
E. A. Rasskazova², D. I. Rzhetskiy^{2,3}, V. S. Popov⁴, A. N. Yavorsky⁵

¹ Kutafin Moscow State Law University (MSAL), 125993, Moscow, Russia

² Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry (Branch) RAS, 142290, Pushchino, Moscow Region, Russia

³ Pushchino Research Center RAS, 142290, Pushchino, Moscow Region, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia

⁵ Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The authors have analyzed international experience in creating legal documents regulating the use of animals for scientific purposes. Topical issues related to the use of laboratory animals for scientific purposes in the Russian Federation, including for the purpose of preclinical studies on the efficacy and safety of new medicines, are discussed. The negative effects of the lack a clear and consistent legal framework for the organization and limits of the use of laboratory animals for research purposes in the Russian Federation are identified. Particular attention is paid to the issue of bioethics, the principles of ethical expertise of research activities involving laboratory animals and the issues of bioethical committees activities. The basic directions of perfection of normative-legal acts and methodological documents in the field of organization and limits of the use of laboratory animals for research purposes are proposed.

Key words: preclinical studies; good laboratory practice; laboratory animals; ethical expertise; regulations; legislative control.

Bibliographic description: Mokhov AA, Murashev AN, Krasilshchikova MS, Khokhlova ON, Semushina SG, Rasskazova EA, Rzhetskiy DI, Popov VS, Yavorsky AN. On the need to improve the legislation on laboratory animals. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 62–68.

REFERENCES

1. Anisimov AP, Mokhov AA, Kopylov DE. Animals as objects of civil and other legal relations. *Sovremennoe pravo* 2007; (4): 93–8 (in Russian).
2. Mikryukov VA. Animals as a special object property burden. *Yuridicheskiy mir* 2016; (5): 32–5 (in Russian).
3. The Civil Code of the Russian Federation. Part One. Federal Law of the Russian Federation, November 30, 1994, № 51-FZ (in Russian).
4. The Criminal Code of the Russian Federation. Federal Law of the Russian Federation, June 30, 1996, № 63-FZ (in Russian).
5. Federal Law of the Russian Federation, January 10, 2002, № 7-FZ «On Environmental Protection» (in Russian).
6. Kopylov DE, Maslov VV. Public interest in the legal relationship on the use of laboratory animals in the Russian Federation. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo ekonomicheskogo universiteta* 2006; (8): 225–7 (in Russian).
7. Federal Law of the Russian Federation, April 12, 2010, № 61-FZ «On Circulation of Medicines» (in Russian).
8. Federal Law of the Russian Federation, June 23, 2016, № 180-FZ «On biomedical cell products» (in Russian).
9. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation, August 29, 2014, № 51 «On the approval of the joint venture 2.2.1.3218–14. «Sanitary requirements for design, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)» (in Russian).
10. State Standart «Rules of work with laboratory rodents and rabbits» (in Russian).
11. State Standart 33217–2014 «Rules of work with laboratory predatory mammals» (in Russian).
12. State Standart 33218–2014 «Rules for working with non-human primates» (in Russian).
13. State Standart 33219–2014 «Rules for working with fish, amphibians and reptiles» (in Russian).
14. Guidelines on the content of laboratory animals in the vivarium of research institutes and educational institutions RD-APK 3.10.07.02–09. Moscow: Ministry of Agriculture; 2009 (in Russian).
15. Guidelines MU 1.2.2745–10 «Procedure for the sampling characteristics of nanomaterials action on laboratory animals» (in Russian).
16. Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>.
17. Baker DG. Natural pathogens of laboratory animals: their effects on research. Washington DC: ASM Press; 2003.
18. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim.* 2014; 48(3): 178–92.
19. FELASA guidelines for the refinement of methods for genotyping genetically-modified rodents. *Lab Anim.* 2013; 47(3): 134–45.
20. Order of the USSR Ministry of Health, August 12, 1977, № 755 «On measures to further improve the organizational work using experimental animals» (in Russian).

AUTHORS

Kutafin Moscow State Law University (MSAL), Sadovaya-Kudrinskaya street 9, Moscow 125993, Russian Federation.

Mokhov AA. Professor of the Department of Business and Corporate Law. Doctor of Juridical Sciences, professor.

Branch of Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Nauki avenue 6, Pushchino, Moscow Region 142290, Russian Federation.

Murashev AN. Head of Biological Testing Laboratory. Doctor of Biological Sciences, professor.

Rzhevskiy DI. Senior researcher of Biological Testing Laboratory. Candidate of Biological Sciences.

Khokhlova ON. Senior researcher of Biological Testing Laboratory. Candidate of Biological Sciences.

Rasskazova EA. Junior researcher of Biological Testing Laboratory.

Semushina SG. Junior researcher of Biological Testing Laboratory.

Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Miklukho-Maklaya street 16/10, Moscow GSP-7 117997, Russian Federation.

Krasilshchikova MS. Head of the Group of Experimental biology with vivarium. Candidate of Biological Sciences.

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Basic Medicine, Lomonosovsky avenue 27, bld. 1, Moscow 119991, Russian Federation.

Popov VS. Head of the Laboratory of adaptive medicine. Candidate of Biological Sciences.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Yavorsky AN. Scientific Secretary. Doctor of Medical Sciences, professor.