

НИИ фармации Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

The Research institute of pharmacy
of the I.M. Sechenov First MSU

МАТЕРИАЛЫ IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

(ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ)

MATERIALS OF THE IV SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE «ACTUAL PROBLEMS OF DRUG SAFETY ESTIMATION»

(ABSTRACTS)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский пр., д. 45

Телефон: 8 (499) 128-33-92

E-mail: 1285788@farm.mma.ru

Материалы поступили в редакцию: 14.04.2013

Материалы приняты к печати: 07.05.2013

В соответствии с Приказом о Плана научно-практических мероприятий ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России на 2013 г. от 24.12.12 г. № 629/Р (п. 9), 28 марта 2013 г. в Научно-исследовательском институте фармации состоялась IV научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств».

Организаторами конференции выступили: Секция лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов и Научно-исследовательский институт фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Проведение очередной конференции было обусловлено необходимостью рассмотрения вопросов, связанных с современными проблемами доклинической и клинической оценки безопасности лекарственных препаратов в нашей стране и за рубежом.

В настоящее время нерешенными остаются многие вопросы, связанные с безопасностью применения лекарственных средств различного происхождения, проблемами доклинических и клинических исследований лекарственных средств, в т. ч. современных лекарственных форм. В связи с выходом в РФ нового издания «Руководства по проведению доклинических и клинических исследований лекарственных средств» важным является и ознакомление широкой аудитории специалистов с новыми

подходами к оценке безопасности лекарственных средств. Проблема гармонизации требований к проведению исследований безопасности остается актуальной в связи с новым уровнем знаний в области безопасности лекарственных средств, с появлением новых зарубежных рекомендаций и требований. Поэтому для рассмотрения на конференции были запланированы следующие вопросы:

- 1) новые методологические подходы к доклинической оценке безопасности лекарственных средств различного происхождения;
- 2) особенности токсикологического изучения современных лекарственных форм;
- 3) проблемы гармонизации доклинических токсикологических исследований с международными рекомендациями (OECD, EMA, FDA, ICH, WHO);
- 4) экспертные аспекты оценки безопасности лекарственных средств;
- 5) современные подходы к оценке безопасности на этапах разработки и внедрения лекарственных средств.

С приветственным словом к участникам конференции обратились заслуженный деятель науки РФ, заместитель председателя правления Российского общества токсикологов, председатель секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, председатель Проблемной комиссии «Лекарственная токсикология и безопасность

фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, член совета по этике Минздрава РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Гуськова Татьяна Анатольевна, ответственный секретарь Всероссийской общественной организации токсикологов, профессор Хамидулина Халидия Хизбулаевна, заместитель Председателя Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, главный редактор журнала «Фармация», зав. кафедрой фармакогнозии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, член-корреспондент РАМН, д.ф.н., профессор Самылина Ирина Александровна, зам. директора НИИ фармации по научной работе, д.ф.н., доцент Пятигорская Наталья Валерьевна.

На конференции были заслушаны и обсуждены доклады, посвященные различным актуальным проблемам клинической оценки безопасности лекарственных средств: проблеме выбора начальной дозы препарата для первого назначения человеку во время проведения I фазы клинических испытаний, принципам системы оценки безопасности лекарственных средств при клинических исследованиях и после регистрации (фармаконадзор) в России и других странах, некоторым аспектам клинической оценки безопасности на этапе внедрения лекарственных средств, современным подходам к исследованиям биоэквивалентности воспроизведенных препаратов. Часть докладов была посвящена различным проблемам доклинической оценки безопасности лекарственных средств: результатам комплексных исследований потенциальных рисков для человека лекарственных веществ и продуктов питания в наноразмерном состоянии (локализация, динамика накопления и элиминация в организме животных), предложениям по модернизации отечественного методологического подхода по изучению общетоксического действия лекарственных средств, анализу тенденций в современных подходах к доклинической оценке безопасности лекарственных средств, актуальным задачам генотоксикологической оценки лекарственных средств, возникающим вследствие инновационного развития современной фармакологии и новых представлений о патогенетической роли генотоксических событий, проблеме разработки гармонизированного подхода к доклинической оценке безопасности лекарственных средств, рекомендуемых для педиатрии, особенностям методических подходов к доклинической оценке эффективности и безопасности ренопротекторных препаратов. Важными современными аспектами, обеспечивающими безопасность лекарственных средств различного происхождения, являются их качество, возможность анализа высокоэффективными методами, гармонизированные подходы к нормированию токсикологически зна-

чимых примесей, обеспечение экологической безопасности в отношении отходов производства лекарственных средств. Данные аспекты также были отражены в докладах конференции.

Всего в работе конференции приняли участие 86 человек: сотрудники НИИ фармации ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Государственного научного центра «Институт иммунологии» ФМБА России, Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ, ГНУ ВИЛАР РАСХН, Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГУП «ГНЦ Ниопик», МФТИ, НИИ Митохондриологии, ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» РАН, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», ФГУП «ГосНИИОХТ», ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний и фармацевтических заводов.

Представленные доклады вызвали многочисленные вопросы аудитории и бурное обсуждение. Многие предложения участников мероприятия были внесены в проект Решения конференции, в котором было указано, что важным является продолжение проведения ежегодных научно-практических мероприятий, посвященных различным проблемам оценки безопасности лекарственных средств, позволяющих специалистам в период между съездами и конгрессами актуализировать уровень знаний о подходах к доклиническим и клиническим исследованиям безопасности лекарственных препаратов.

Проведение очередной научно-практической конференции по оценке безопасности лекарственных средств проходило в преддверии проведения съезда токсикологов России в ноябре 2013 г., на котором будут представлены обобщенные результаты совместной работы НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов и Проблемной комиссии «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по безопасности РАМН и посвященных оценке безопасности лекарственных средств.

Учитывая значимость проблемы оценки безопасности лекарственных средств, отраженной в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г., участники конференции отметили необходимость дальнейших исследований в направлении доклинической и клинической оценки безопасности лекарственных средств, в т. ч. в области гармонизации требований и рекомендаций с требованиями GLP, GCP, GVP, ICH, FDA, EMA.

Участники конференции предложили:
 — рекомендовать к публикации в ведущих рецензируемых журналах материалы по теме докладов конференции;
 — провести следующую ежегодную научно-практическую конференцию, посвященную актуальным проблемам оценки безопасности лекарственных

средств с участием представителей научной общест-венности, ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, фармацевтических фирм-производителей;

— доложить о результатах проведения научных мероприятий, посвященных проблемам оценки безопасности лекарственных средств, на Международном съезде токсикологов России (ноябрь 2013 г.).

ПРОГНОЗ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ 1-ОЙ ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Гуськова Т.А.¹, Кукес В.Г.², Миронов А.Н.²

¹ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва

Основным результатом доклинического токсикологического изучения нового фармакологического средства является прогноз его безопасности для человека. При этом особое внимание должно уделяться выбору начальной дозы препарата для первого назначения человеку во время проведения I фазы клинических испытаний, задачей которой является оценка переносимости нового препарата волонтерами, т. е. здоровыми или, как их еще называют, бессимптомными добровольцами среди людей [3]. На этом этапе исследований, как правило, нет достаточного количества данных, полученных на материале животных, которые позволили бы построить научно обоснованную, фармакокинетическую модель для точного выбора безопасной дозы. Поэтому решающими показателями для рекомендации величины безопасной начальной дозы нового препарата для волонтеров являются данные, полу-

ченные при доклинических токсикологических исследованиях.

Методология определения первой безопасной дозы для человека сводится к следующему: определяется доза без нежелательных эффектов (ДБНОЭ), проявленных на различных видах животных. Используя коэффициенты пересчета с животных на человека, дозу с наиболее чувствительного животного переводят в дозу, которая эквивалентна для человека (ЭДЧ). Далее следует применить коэффициент безопасности, как правило, равный 10. Таким образом, можно рекомендовать максимальную начальную дозу для первого назначения волонтер (МРНД). Этот процесс рассчитан на нахождение верхнего предела рекомендованной начальной дозы и ни в коей мере не препятствует использованию препаратов в более низких начальных дозах.

СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И ПОСЛЕ РЕГИСТРАЦИИ

Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Лепяхин В.К., Романов Б.К., Переверзев А.А.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Минздрава России, г. Москва

Безопасность лекарственного средства (ЛС) — это характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью. Этот риск может быть связан с развитием нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР) на ЛС, а также вследствие «off-label»-назначений ЛС (с нарушением предписаний инструкции по применению ЛС) или вследствие неэффективности или недостаточного действия ЛС. Для оценки безопасности ЛС при широком применении в медицинской практике (а в

ряде стран в последнее время — и при клинических исследованиях ЛС) используется «фармаконадзор». Согласно определению Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), фармаконадзор — это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку и предупреждение неблагоприятных реакций или любых иных возможных проблем, связанных с ЛС. Глобальная (всемирная) система фармаконадзора впервые была реализована в 1967 г. как Программа ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС (МБЛС), разработанная на основе Резолю-

ции Всемирной ассамблеи здравоохранения (WHA 20.51). В рамках этой Программы в 1968 г. в г. Уппсала (Швеция) был открыт Международный центр МБЛС (УМС).

В 2013 г. в Программе ВОЗ участвует 111 стран, включая Россию (с 1997 г.), и 32 страны являются «ассоциативными членами» Программы ВОЗ по МБЛС. Принцип работы систем фармаконадзора всех стран, участвующих в Программе ВОЗ по МБЛС, единый. В основе этой системы лежит метод спонтанных сообщений («метод желтой карты») о случаях НР на ЛС. Этот метод был разработан в 1964 г. в Великобритании, он доступен и позволяет выявлять 2 из 4 типов НР (типы «А» и «В» — дозозависимые и дозозависимые НР), но при условии, что будет репортировано хотя бы 3% от всех случаев НР. Каждая страна-участник Программы ВОЗ обязана направлять в базу данных УМС (VigiBase) не менее чем 1 сообщение о НР на ЛС каждые 3 мес. В настоящее время VigiBase содержит информацию о более чем 8 млн. таких сообщений. Примерно 50% этих сообщений поступает из США, примерно 35% — из стран Европы, Австралии и Японии, примерно 15% — из других стран, включая Россию (806 сообщений за 2012 г.). В 30 странах Европейской Экономической Зоны (это 27 стран — членов Европейского Союза, а также Исландия, Лихтенштейн и Норвегия) с 2001 г. действует единая система фармаконадзора (EudraVigilance), созданная под патронажем Европейского Медицинского Агентства (ЕМА, ранее — ЕМЕА) согласно Директиве 2001/20/ЕС.

Европейская система фармаконадзора, также как и Центры Программы ВОЗ по МБЛС, функционирует в соответствии с правилами качественной практики фармаконадзора (GVP), которые в настоящее время разрабатываются ЕМА. Руководство по GVP состоит из 16 «модулей», которые описывают все аспекты теории фармаконадзора (и соотношение между собой различных модулей), однако не содержат конкретики о применении этой теории на практике. Очередное издание GVP должно быть утверждено ЕМА во 2-м квартале 2013 г. Отличие Ев-

ропейской системы фармаконадзора от Программы фармаконадзора ВОЗ заключается в наличии не только сообщений о НР на зарегистрированные ЛС (The Eudra Vigilance Post-authorisation Module, EVPM), но и отдельного раздела по сообщениям о НЯ и НР на ЛС в ходе проведения их клинических исследований (КИ) — Eudra Vigilance Clinical Trial Module (EVCTM).

Система фармаконадзора в России в целом гармонизирована с Правилами GVP и функционирует на основе метода спонтанных сообщений, а также сбора и анализа периодических сообщений о безопасности ЛС (PSUR), отчетов о безопасности разрабатываемых ЛС (DSUR) и сообщений о непредвиденных подозреваемых серьезных нежелательных явлениях (SUSAR), которые возникли при проведении КИ ЛС (если даже часть из этих КИ проведена в России). К сожалению, ключевые показатели работы системы фармаконадзора в России за последние годы нельзя признать удовлетворительными. Уровень репортируемости о случаях НР на ЛС составляет на 2013 г. всего 3% от должного уровня для стран с развитой системой фармаконадзора (при этом структура НР соответствует таковой для беднейших и развивающихся стран); PSUR подаются только лишь на 5% от общего числа зарегистрированных в России ЛС. Уровень репортируемости о SUSAR при КИ составляет примерно 0,06% от уровня стран с развитой системой фармаконадзора, а качество DSUR и PSUR не выдерживает никакой критики из-за отсутствия (в 100% случаев) надлежащим образом проведенной оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС (с расчетом «шкалы пользы», «шкалы вреда» и научно обоснованной оценки полученных значений). Общей проблемной областью для глобальной и локальных систем фармаконадзора до сих пор является «слабость» методического обоснования вырабатываемых заключений и административных решений, которые вследствие этого пока что вынужденно опираются на экспертные заключения — как со стороны заявителей, так и со стороны регуляторов.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО МОДЕРНИЗАЦИИ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Березовская И.В.

*Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ (ОАО ВНИЦ БАВ),
Московская область, г. Старая Купавна*

Введение в Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств 2012 г. издания раздела по воспроизведенным лекарственным препаратам безусловно заслу-

живает одобрение. Однако считаю должным предложить внести ряд дополнений, способных увеличить информативность раздела и, соответственно, надежность исследований. В раздел не

вошли рекомендации по программе доклинических исследований новых лекарственных форм и новых комбинаций воспроизведенных лекарственных препаратов. Ряд предложений будет внесен в базовый документ по изучению обще-

токсического действия лекарственных средств. В частности, по изучению острой токсичности на крупных животных, по необходимости восстановления полной информации о межвидовом переносе доз и др.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Минздрава России, г. Москва*

Анализ современных отечественных и зарубежных методических рекомендаций указывает на отчетливую тенденцию к оптимизации и сокращению объема доклинических исследований безопасности лекарственных средств (ЛС) на ранних стадиях их клинической разработки. Показательной характеристикой современных тенденций развития методологической базы могут служить изменения во второй редакции Руководства Международной Конференции по Гармонизации ICH M3 (R2), в котором была произведена ревизия содержания и включены принципиально новые разделы. Объектами ревизии стали следующие новые и измененные разделы:

- исследования острой токсичности;
- предельная доза в токсикологических исследованиях;
- продолжительность исследования при повторном введении для негрызунов;
- определение первой дозы для человека;
- эксплораторные клинические исследования;
- исследования генотоксичности;
- исследования репродуктивной токсичности;
- сроки для специальных исследований;
- исследования токсичности для клинических испытаний в педиатрии;

- исследования иммунотоксичности;
- исследования фототоксичности;
- доклинические исследования лекарственной зависимости;
- доклинические исследования лекарственных комбинаций.

Кардинальной новацией методологического подхода является доклиническая программа для поисковых (эксплораторных) клинических исследований, которые проводятся при условии низкого уровня риска нежелательного действия, что делает возможным сокращение времени и затрат на отбор и ускоренную разработку наиболее перспективных кандидатов ЛС. Кроме того, современные изменения методологии доклинических исследований обусловлены общей тенденцией к сокращению использования лабораторных животных в соответствии с реализацией «принципов 3R». При планировании и оценке результатов доклинических исследований на стадии клинической разработки ЛС необходимо учитывать, что условием применения новых методологических подходов является гарантия безопасности участников клинических исследований.

АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ ГЕНОТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН, г. Москва

Оценка генетической безопасности является обязательной составной частью системы доклинического изучения безопасности лекарственных средств. Помимо систематической гармонизации международных подходов и совершенствования методов оценки, внимания в этой области требуют новые вызовы, возникающие вследствие инновационного развития современной фармакологии, а также развития новых представлений о патогенетической роли генотоксических событий.

Все больше сведений указывают на самостоятельную патогенетическую роль первичных ДНК-повреждений. Их значимость отмечается не только в механизмах мутагенеза и канцерогенеза, но и в этиопатогенезе широко распространенных патологий. Внедрение современных методов оценки ДНК-повреждений (метод ДНК-комет) параллельно решает важнейшую задачу оценки органо- и тканеспецифичности действия генотоксикантов.

Совершенствования требуют методологические подходы по оценке генотоксичности в генеративных клетках. Регламентированный на сегодня тест на индукцию доминантных летальных мутаций в силу ряда значимых недостатков не позволяет в полной мере оценить вероятные генотоксические риски, что требует разработки новых методологических подходов, основанных на использовании комплекса тестов. При этом важнейшей задачей представляется оценка потенциальной анеугенности, лежащей, по современным представлениям, в основе многих репродуктивных нарушений.

Вне рамок генотоксикологических исследований лекарственных средств остается изучение их мутаген-модифицирующих свойств. Накоплен значительный экспериментальный материал по антимутагенной активности лекарств, разработана концепция фармакологической защиты генома, антимутагены определены как новый класс фармакологических средств. Это определяет как современную задачу оптимизацию методологических подходов к направленному поиску, изучению и разработке фармакологических антимутагенов. Не менее актуальной представляется оценка потенциальной комутагенной активности лекарственных средств, представляющей собой скрытую угрозу. Неизученность этого вопроса определяет в качестве одного из важнейших направлений генотоксикологии лекарств исследование закономерностей и механизмов комутагенных эффектов, что позволяет оценить их реальный генетический риск для человека, а также выработать оптимальные схемы их безопасного применения.

Практически не исследована проблема оценки влияния ксенобиотиков на ДНК митохондрий (мтДНК). Ее острота определяется пониманием того, что мутации в митохондриях, унаследованные по материнской линии или приобретенные *de novo*, рассматриваются в качестве важного самостоятельного источника разнообразных патологий. Фактологическая база по данной проблеме на сегодня достаточно слаба, что объясняется отсутствием должных методов оценки индукции митохондриальных мутаций, сложностью оценки и трактовки результатов. Вместе с тем можно рассчитывать, что на фоне бурного раз-

вития молекулярно-генетических методов решение этой актуальной проблемы будет найдено.

Накопленные экспериментальные свидетельства о биологической значимости эпигенетических изменений и их индукции под действием экзогенных факторов являются очевидной предпосылкой для изучения генотоксикологических аспектов этих событий.

Остается открытым вопрос о методологии оценки генетической безопасности лекарственных средств для генотерапии. Проведение стандартной процедуры генотоксикологической оценки для средств этой группы, по мнению многих исследователей, представляется нецелесообразным, хотя, по нашему мнению, данный вопрос в достаточной мере дискуссионный, в особенности относительно *in vivo* тестов. В качестве основных рисков применения средств этой группы рассматриваются потенциальная возможность вертикального переноса целевой последовательности ДНК и/или векторных последовательностей в генеративные клетки, а также вероятность инсерционного мутагенеза и канцерогенеза. Очевидно, что методология оценки должна быть основана на современных молекулярно-генетических и цитогенетических методах, однако на сегодняшний день конкретных решений или предложений к решению данного вопроса не существует.

Большое практическое значение имеет оптимизация подходов к оценке фармакологически значимых нанопроизводных, которые, в отличие от химических фармакологических соединений, могут иметь иную динамику проявления генотоксических эффектов, которые к тому же могут существенно зависеть от пути и/или режима введения исследуемого образца.

Наконец, в настоящее время в России, в странах Европейского союза и США утверждаются / утверждены регламенты, в соответствии с которыми средства для клеточной терапии отнесены к лекарственным средствам и требуют проведения комплекса доклинических и клинических испытаний. Это, в свою очередь, определяет необходимость разработки методологических подходов для оценки их генетической безопасности с учетом специфических требований, связанных с их особенностями.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ

Бортникова В.В., Крпикова Л.В.
ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

Основными требованиями, предъявляемыми ко всем лекарственным препаратам, являются эффективность и безопасность, что особенно ак-

туально, когда речь идет о препаратах для детей. Особенности применения лекарств в педиатрии являются зависимостью их дозирования от возрас-

та и массы тела ребенка, соблюдение адекватности пути введения, рациональной лекарственной формы. Несовершенство процессов метаболизма многих лекарственных препаратов в детском организме существенно меняет фармакокинетику и фармакодинамику, что, в свою очередь, может влиять на их специфическую активность и токсичность.

Одной из важных проблем в педиатрии является внедрение новых лекарств, появляющихся на фармацевтическом рынке. Некоторые из них не предназначены к применению в педиатрической практике не потому, что противопоказаны, а потому, что не прошли соответствующие доклинические и клинические исследования. Сегодня, по некоторым оценкам Британского медицинского журнала, примерно до 80% лекарственных средств, которые можно было бы применять при тяжелых заболеваниях у детей, педиатр не имеет права назначать. Решение этого вопроса должно начинаться с разработки требований к доклиническим исследованиям, на основании результатов которых принимаются решения относительно возможности использования определенного препарата у детей.

В последние годы в Европейском Союзе произошли значительные изменения законодательства в области педиатрических исследований. В 2007 г. ВОЗ издала директиву о значимости и необходимости проведения клинических исследований в педиатрии, что дало возможность фармацевтическим компаниям расширить производство лекарственных средств для детей. Предложенная Европейским советом Директива о лекарствах для детей во многом сходна с Актом о проведении научных исследований в педиатрии, принятым Сенатом США в июле 2003 г., и обязывает Администрацию по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов (Food and Drug Administration, FDA) требовать от производителей проведения клинических испытаний с участием детей и устанавливать протоколы для назначения и дозирования лекарств в педиатрии. В 2006 г. в Женеве ВОЗ и ЮНИСЕФ провели совместную консультацию по основным лекарственным средствам для детей, на которой обсуждалась проблема недостатка ассортимента основных лекарств для педиатрии, были установлены приоритеты для включения лекарств для детей в национальные перечни лекарственных средств, подчеркивалась необходимость проведения обязательного мониторинга безопасности и качества педиатрических препаратов, а также необходимость разработки клинических руководств по фармакотерапии у детей.

В Российской Федерации в соответствии с Законом «Об обращении лекарственных средств», принятом в 2010 г., клинические исследования у детей должны проводиться только после того, как препарат будет разрешен для применения у взрослых, но в нем не предусмотрены обязательные доклинические токсикологические исследования на неполовозрелых животных. В настоящее время врачи проводят экстраполяцию данных клинического применения лекарственных средств с взрослых на детей в пересчете терапевтической дозы препарата на массу тела ребенка. Однако единственный путь безопасного применения лекарств в детской практике — это их доклиническое изучение на развивающихся организмах с последующими клиническими исследованиями у соответствующей возрастной группы детей. В 2012 г. были разработаны «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств, предлагаемых для педиатрической практики», которые вошли в «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под редакцией д.м.н. А.Н. Миронова. Согласно опубликованным сведениям, все лекарственные препараты, рекомендуемые для применения у детей, должны проходить обязательное доклиническое исследование на развивающихся животных разных возрастных групп, соответствующих возрасту ребенка. В зависимости от поставленных целей и задач эксперименты проводят на крысах, крольчатах или щенятах. Оценивают токсичность препарата при однократном и длительном введении животным с еженедельной оценкой основных интегральных показателей, изучением периферической крови, функционального состояния основных органов и систем организма и патогистологическим исследованием.

Особое внимание необходимо уделить изучению безопасности лекарственных средств, предназначенных для применения у новорожденных и недоношенных детей. Для этих целей в эксперименте используют крысят или мышат 1–2-дневного возраста. Препарат вводят парентерально или наружно. При этом на протяжении опыта оцениваются физическое развитие и поведение крысят, а в конце эксперимента проводятся гематологические, биохимические и патогистологические исследования.

Таким образом, проведение экспериментальных токсикологических исследований лекарственных средств, предназначенных для педиатрии на неполовозрелых животных разных возрастных групп, позволяют с большей вероятностью спрогнозировать безопасность и переносимость лекарственных средств у детей.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РЕНОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Лесиовская Е.Е.
ФГБУ «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
г. Санкт-Петербург*

Инструкции по изучению эффективности и безопасности лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний почек на этапе доклинического исследования (ДИ) не вошли в новое руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). Ранее были опубликованы методические подходы к доклинической оценке эффективности ренопротекторов в журнале «Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения» в 2007 г. [авторы: Лесиовская Е.Е., Сивак К.В., Николаев В.О., Сюбаев Р.Д., Верстакова О.Л., Бобылев В.Г., Богданов А.Н.]. Однако, в связи с накопившимся опытом, эти разработки были пересмотрены: часть экспериментальных моделей убрана, дополнены экспериментально отобранные сроки введения препаратов и параметры оценки их эффективности.

Ренопротекторные препараты представлены следующими фармакотерапевтическими группами: антигипоксические и антиоксидантные препараты (натрия фумарат, цитруллин малат, аргинина сукцинат, ресвератрол, убидекаренон, левокарнитин, кардонат), антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, кальциевых каналов), вазодилатирующие препараты (донаторы азота оксида, дофамин), диуретики (эффекторы $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ –котранспортера, осмотические диуретики, фитопрепараты), гипоазотемические препараты (кетостерил, хофитол, леспеплан), ингибиторы инфильтрации почечной ткани полиморфноядерными лейкоцитами при трансплантации почек (микофенолат мофетил, такролимус, дерматан сульфат) и др. Для большинства лекарственных препаратов из этого списка характерно наличие тех или иных форм проявления ренопротекторных свойств на фоне лечения основной патологии, чаще всего сердечно-сосудистой и метаболической. В клинике доказана ренопротекторная активность рамиприла(та), валзартана и нитрендипина при вторичной артериальной гипертензии и сахарном диабете. Изучена эффективность кетоаналогов аминокислот и левокарнитина, наряду с гипоазотемической терапией и диализом, у больных с хронической почечной недостаточностью. Были продемонстрированы эффекты лечения кардонатом поздних гестозов у беременных на функции почек. Было установлено, что применение микофенолата мофетила ограничивает прогрессивную инфильтрацию трансплантата лейкоцитами в раннем периоде, что играет существенную роль в

активации нефрофибротических процессов и снижает эффективность пересадки почки.

В эксперименте на первом этапе ДИ нами предлагается изучать эффективность заявляемых новых субстанций (препаратов) в батарее следующих тестов: в физиологических условиях оценивать диуретическую активность веществ в различных вариантах водной или солевой нагрузки от 2 до 5% от массы тела (блокаторы карбоангидразы, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ –котранспортера, осмотические и гемодинамические диуретики, сердечные гликозиды). Однако нами было выявлено, что в условиях здорового организма на животных трудно интерпретировать результаты влияния на диурез недиуретических средств, обладающих ренопротекторными свойствами (метаболические корректоры). В качестве бесспорных скрининговых тестов патологии в начале изучают антигипоксическую активность и ренопротекторные свойства: соединения вводят рекомендованным путем лабораторным животным (мышь) за 1–2 и/или 24 ч. до моделирования гипоксии (гипобарическая, гемическая и гистотоксическая гипоксия) или отравления солями тяжелых металлов (ТМ; смертельные дозы дихлорида ртути, ацетата уранила). Оценивается продолжительность жизни в условиях гипоксической среды, выживаемость. На фоне отравления ТМ оценивают выживаемость в течение 3–7 дней.

Предлагаемые тесты наиболее показательны и не требуют специального оборудования (исключение составляет барокамера), что позволяет проводить первичный скрининг большого числа как доз, так и наименований субстанций (препаратов). Рекомендуемый диапазон тестируемых первично дозировок находится от 1/1000 до 1/50 от LD_{50} . Оптимально исследовать не менее трех доз, взятых с логарифмическим шагом в 10 в двукратном (2 серии) исследовании. Получение позитивных результатов по тестам антигипоксической активности и по выживаемости при остром отравлении ТМ, а также особенности структуры соединений, определяют выбор экспериментальной модели на крысах, уточняющей механизм ренопротекторного действия. Для препаратов с диуретическими и антиоксидантными эффектами используют экспериментальную модель острого тетрахлорметанового нефроза (гепато-ренальный синдром). Антигипертензивные соединения (донаторы азота оксида, ингибиторы АПФ, рецепторы АПФ, кальциевые каналы) изучают на модели артериальной гипертензии с дисфункцией эндотелия

(солевая нагрузка + ингибитор NO-синтазы, напр., L-NAME). Потенциальные ингибиторы прогрессирования нефрофиброза (иммунодепрессанты, блокаторы протеинкиназы, субстраты соединительнотканного матрикса почек) изучают на модели односторонней обструкции мочеточника на крысах. Позитивные результаты уточняют в повторном эксперименте с фокусировкой на экспериментальный диапазон терапевтических доз и курс введения.

На втором этапе ДИ изучается безопасность заживаемых новых субстанций (препаратов). Исследования проводят на здоровых животных и в условиях патологии органов выделения, т. к. это позволяет оценить как переносимость и местно-раздражающие свойства, так и способность к кумуляции, если основным или конечным органом детоксикации являются почки. Оптимальным вариантом для изучения безопасности соединений в условиях патологии мочевыделительной системы является модель односторонней обструкции мочеточника, приводящая к прогрессированию нефрофиброза одной почки к 14–21 сут. после наложения лигатуры на мочеточник. Вторая почка остается функционально активной, но обеспечивает в первую неделю 50% эффективной фильтрации, что в случае возможных нефротокси-

ческих свойств проявится в изменении показателей мочи (изолированный мочевои синдром) и/или крови (нефритический, нефротический синдром, ОПН). При анализе суточной мочи в качестве скрининга используют тест-полоски, для уточнения во всех положительных на белок пробах количественно определяют соотношение белка и креатинина в суточной моче (г/ммоль). Рассчитывают клиренс креатинина и мочевины, концентрационный индекс по осмолярности (моча / плазма). При изучении безопасности диуретиков на крысах часто выявляли в крови признаки развития эксикоза (увеличение уровня белка), гипонатриемию, гипомагниемию, гипокальциемию, гиперлипидемию, повышение активности щелочной фосфатазы; в моче отмечали гипостенурию на фоне полиурии. Функциональный тест на секреторную активность канальцевого эпителия проводят по выведению во времени фенолсульфоталеина (проба Раунтри-Герайти).

Таким образом, на основании анализа данных, полученных в клинических исследованиях, и собственных экспериментальных данных предлагается новая схема доклинического изучения эффективности и безопасности ренопротекторных препаратов с учетом механизмов их терапевтического действия.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ЭТАПА

Смолярчук Е.А.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
г. Москва*

Отдел внедрения новых лекарственных средств НИИ фармации был создан прежде всего для проведения клинического этапа исследований биоэквивалентности и клинических исследований I–IV фаз, в котором все сотрудники в первую очередь являются исследователями.

Основной задачей отдела является получение данных о безопасности новых и/или воспроизведенных лекарственных средств. Для выполнения вышеуказанной задачи сотрудники отдела проводят комплекс мероприятий, направленный на предупреждение возникновения каких-л. нежелательных явлений до приема исследуемого лекарственного средства, а также регистрацию возникающих нежелательных явлений / серьезных нежелательных явлений уже после приема исследуемого препарата. Уделяется особое внимание выявлению не только ожидаемым, но и непредвиденным неблагоприятным лекарственным реакциям.

До введения исследуемого лекарственного средства собирается фармакологический анамнез и

субъекты исследований предупреждаются о возможных нежелательных явлениях, а также о том, что при любом изменении в самочувствии необходимо им связаться с врачом-исследователем.

После введения исследуемого лекарственного средства в отделе проводится круглосуточный врачебный мониторинг с использованием системы видеонаблюдения; существует возможность привлечения специалистов интенсивной терапии и узкопрофильных специальностей. Кроме того, осуществляется весь комплекс лабораторно-инструментальных методов обследования.

После регистрации нежелательного явления устанавливается причинно-следственная связь с приемом исследуемого препарата, заполняется соответствующая форма репортирования, которая подается Спонсору в строгие временные рамки.

На основании получения данных принимается решение о дальнейшей судьбе исследуемого препарата: приостановка его применения, внесение изменений в инструкцию или полное его изъятие из обращения.

СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ НА ЭТАПАХ РАЗРАБОТКИ, ВНЕДРЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Медведев Ю.В., Ярушок Т.А., Шамаль Л.Л.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

Определение концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в плазме крови необходимо на этапе доклинических исследований нового ЛВ, на этапе проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного средства (ЛС) и в некоторых случаях на этапе применения ЛС.

Для определения концентрации ЛВ в плазме крови чаще всего применяют спектрофотометрию, газовую хроматографию, жидкостную хроматографию и капиллярный электрофорез.

Спектрофотометрическое определение проводят прямым измерением оптической плотности или косвенным способом — после проведения иммуноферментных реакций. Спектрофотометрический метод анализа позволяет провести определение большого количества проб за малое время, характеризуется высокой чувствительностью при проведении иммуноферментных реакций, простотой.

Хроматографические методы (газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография — ВЭЖХ) за счет стадии хроматографического разделения позволяют проводить определение веществ на фоне мешающих компонентов плазмы с высокой специфичностью, чувствительностью и точностью и поэтому их применяют чаще, чем спектрофотометрические методы.

Капиллярный электрофорез (КЭ) также позволяет проводить определение веществ на фоне мешающих компонентов плазмы с высокой специфичностью, чувствительностью и точностью, однако механизм разделения веществ отличается от ВЭЖХ. КЭ может быть методом выбора, в том случае, если не удается достичь разделения веществ с помощью ВЭЖХ.

Хроматографические методы и капиллярный электрофорез применяют на этапах разработки, внедрения и применения ЛС, спектрофотометрический метод используют в основном на этапах применения ЛС.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОПЕЙНОЙ ОЦЕНКЕ СОДЕРЖАНИЯ МЫШЬЯКА В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Гравель И.В.¹, Терешкина О.И.¹, Клемпер А.В.³, Рудакова И.П.¹, Самылина И.А.²

¹ *НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва*

² *кафедра фармакогнозии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва*

³ *кафедра фармакогнозии СПХФА, г. Санкт-Петербург*

В последние десятилетия проблеме загрязнения лекарственного растительного сырья (ЛРС) экотоксикантами уделяется большое внимание. Содержание в ЛРС радионуклидов, тяжелых металлов, пестицидов и их переход в извлечения и лекарственные растительные препараты (ЛРП) изучены достаточно подробно. В результате проведенных исследований для ГФ XII издания были разработаны проекты ОФС «Определение содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье», «Определение содержания пестицидов в лекарственном растительном сырье», был пересмотрен проект ОФС «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье». Сведения о других экотоксикантах, которые могут накапливаться в ЛРС и обнаруживаться в ЛРС, в частности, о неорганических соединениях мышьяка, весьма ограничены. Поэтому следующий этап наших исследований — изучение содержания мышьяка в ЛРС.

Изучены токсикометрические характеристики неорганических соединений мышьяка, которые по-

казали опасность поступления в организм человека даже небольших доз этих токсикантов. Определены растительные гипераккумуляторы мышьяка, которые могут содержать в надземных частях неорганические соединения мышьяка до 20 мг/г на воздушно-сухую массу (трава шавеля кислого, листья мяты водяной и др.). Проведены исследования по переходу соединений мышьяка из ЛРС в водные извлечения, которые показали, что максимальная доза в извлечении из ЛРС более чем в 10 раз может превышать минимальную токсическую для человека — 10 мг. Учитывая, что извлечения из ЛРС принимаются большими курсами, длительно, по 2–4 недели и более, риск медицинского применения сырья возрастает, так как минимальная токсическая доза при хроническом воздействии меньше — 2 мг. Следовательно, содержание мышьяка в используемых человеком растениях необходимо контролировать.

Изучены методы анализа и подходы к нормированию мышьяка в ЛРС. Фармакопейными методами определения мышьяка в разных странах являются:

пламенная атомно-абсорбционная спектрометрия, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой и колориметрический метод. В фармакопеях ряда стран (Китая, Японии, Таиланда, Сингапура и др.) предельное содержание мышьяка в ЛРС нормируется не более 2–5 мкг/г сухой массы. В ГФ XII издания содержание мышьяка в ЛРС не регламентируется, однако в БАД на растительной основе нормирование мышьяка в России осуществляется в соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.1078–01 (0,1 мг/кг). Вместе с тем из-за отсутствия рекомендаций по сбору с учетом возможного содержания экотоксикантов, ЛРС может содержать повышенные концентрации неорганических соединений мышьяка.

На основании проведенных информационно-аналитических и экспериментальных исследований для включения в проект ОФС ГФ РФ XII издания «Определение содержания мышьяка в лекарственном растительном сырье» были предложены:

– модифицированная методика колориметрического определения мышьяка в ЛРС, для которой проведена валидация, определены правильность, сходимость (прецизионность), специфичность, предел количественного определения, диапазон определяемых концентраций;

– гармонизированный подход к нормированию мышьяка в ЛРС.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И НАСЕЛЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ОТХОДОВ ФАРМДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Зрелова Л.В.¹, Терешкина О.И.¹, Дементьева Н.Н.²

¹*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва*

²*ООО «ЭкоОнис — экологически чистые технологии», г. Москва*

На рынке лекарственных средств большая доля приходится на препараты, обладающие биологической активностью — антибиотики, противоопухолевые, гормональные, психотропные препараты и др. С каждым годом увеличиваются их разнообразие и объемы производства. Однако эти вещества не безвредны для окружающей среды и человека. В первую очередь это относится к синтетическим лекарственным средствам. Например, некоторые из антибиотиков относятся к 1 и 2 классу опасности. Накапливаясь в окружающей среде (в частности, в водных экосистемах) вследствие их медленного разложения, они могут оказывать негативное воздействие на природную среду, а также приводить к образованию новых токсичных соединений. В докладе Всемирной организации здравоохранения была выражена обеспокоенность в связи с попаданием лекарственных препаратов в окружающую среду. Предприятия, осуществляющие фармдеятельность (производство лекарственных препаратов, транспортировка, хранение, реализация), безусловно, являются источниками массированного поступления биологически активных соединений в окружающую среду. Фактически все отходы предприятия, осуществляющего производство лекарственных препаратов, содержат определенное количество токсикологически опасных веществ. Это относится и к промышленным выбросам предприятия в воздушную среду, и к сточным водам, и к твердым отходам. Однако если для промышленных выбросов и сточных вод существуют отдельные нормативы и некоторое

методическое обеспечение, то твердым отходам до настоящего времени не уделяется достаточно внимания, хотя именно они содержат наибольшие концентрации компонентов лекарственных средств, обладающих токсичностью, а также биоцидной, гормональной и психотропной активностью. Это в первую очередь продукция, утратившая потребительские свойства (просроченные лекарства) или не отвечающая им по своим качественным характеристикам (брак и фальсификат), а также осадок и ил очистных сооружений, фильтрующий материал воздушных фильтров фармацевтических предприятий. Последние являются концентраторами компонентов лекарственных препаратов, содержащимися в промышленных стоках и выбросах предприятия, однако в них контролируются вообще, либо крайне ограничено из-за отсутствия методического обеспечения. Предпринимаемые в настоящее время меры по законодательному обеспечению правил обращения с отходами объектов фармацевтической деятельности не могут быть решены только специалистами природоохранных организаций, не имеющих необходимых знаний о специфике лекарственных препаратов и возможной их деградации в объектах окружающей среды, что обуславливает необходимость исследований по разработке гармонизированного научно-методического подхода к определению токсичности и класса опасности твердых отходов фармацевтических предприятий с учетом международного опыта.

ПРИМЕНЕНИЕ УСКОРИТЕЛЬНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Будь В.И.
«Токио Бэски» (РУС)

Ускорительная масс-спектрометрия (УМС) — это ядерно-физический метод регистрации долгоживущих радиоизотопов (в частности, углерода-14) путем прямого подсчета атомов. Уже несколько десятилетий УМС находит применение в таких областях, как археология, геология, экология. В последнее время особый интерес к данному методу исследований проявляют специалисты медико-биологических направлений. Впервые возможности метода УМС для решения медицинских проблем продемонстрировал John S. Vogel с сотрудниками в 1990 г.

Ускорительная масс-спектрометрия является ультра-чувствительным аналитическим методом, который позволил развить такое важное направление исследований, как микродозирование, которое на сегодняшний день используется в качестве стратегического инструмента при токсикологических исследованиях на начальной стадии разработки лекарств. В настоящее время доступно значительное количество данных по фармакокинетики (ФК) и фармакодинамике (ФД) синтетических фармацевтических препаратов с молекулярной массой в несколько сотен дальтон, полученных методом микродозирования с применением УМС.

Помимо химически синтезированных молекул активной фармацевтической субстанции (АФС) малой молекулярной массы существует множество доступных на рынке или исследуемых макромолекул, которые являются естественными веществами организма. Это приводит к особым трудностям при определении их фармакокинетических параметров. Большинство доступных методов, используемых для количественного определения экзогенно вводимых белков, не позволяют выявить различия между нативным белком организма и экзогенным белком. Очевидно, что колебания концентраций эндогенных белков, вызванные стимуляцией или обратной регуляцией (например, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1 — insulin-like growth factor-1)), могут быть причиной ошибочных подсчетов параметров. С помощью введения ¹⁴C-метки можно легко различить экзогенные и эндогенные белки.

Применение УМС в исследованиях биофармацевтических препаратов, таких как белки, открывает широкие возможности для изучения ФК и ФД лекарств-кандидатов. В последнее время число экспериментальных работ по микродозированию данной группы соединений с применением УМС неуклонно растет.