

# Анализ качества проведения исследований биоэквивалентности и фармакокинетики в России

Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г.

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ярославль

**Резюме.** В России оценка биоэквивалентности лекарственных средств вот уже более десяти лет является главным требованием медико-биологического контроля генерических препаратов. Вне зависимости от производителя к дженерикам, точно так же, как и к оригинальным препаратам, должны предъявляться следующие требования: качество, эффективность и безопасность. В связи с увеличением за последние годы исследований биоэквивалентности лекарственных средств, требуется тщательный контроль за качеством проведения этих исследований на территории Российской Федерации.

**Ключевые слова:** исследования биоэквивалентности, исследования фармакокинетики, качество проведения исследований, фармакогенетическое тестирование

## Analysis of the quality of bioequivalence and pharmacokinetics studies in Russia Federation

Khokhlov A.L., Lileeva E.G.

FGBOU IN Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl

**Abstract.** In Russia the evaluation of bioequivalence of drugs for more than ten years the main requirement of medical and biological control of generic drugs. Regardless of manufacturer to the generic drugs are exactly the same as the original drug, must meet the following requirements: quality, efficiency and safety. In connection with the increase in recent years of bioequivalence studies of medicinal products requires careful control over the quality of these studies on the territory of the Russian Federation.

**Keywords:** bioequivalence studies, pharmacokinetic studies, quality of research, pharmacogenetic testing

Автор, ответственный за переписку:

Лилеева Елена Георгиевна — доцент кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования, к.м.н. ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России; адрес: 150010, г. Ярославль, ул. Попова, 24; тел. +7 (980) 659-40-58; e-mail: elileeva2006@yandex.ru

## Введение

Одним из актуальных направлений в России, направленных на реализацию Стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2020 г., является оценка биоэквивалентности лекарственных средств (ЛС). Вне зависимости от производителя к дженерикам, как и к оригинальным препаратам, предъявляются следующие требования: качество, эффективность и безопасность. Неправильное планирование и проведение исследований биоэквивалентности сопряжены с дополнительными рисками: для производителя — выпуск некачественной продукции, для пациента — приём некачественного воспроизведенного препарата, обострение заболевания или побочное действие.

Дженерики или воспроизведенные препараты составляют значительную часть рынка ЛС и их количество постоянно возрастает, поэтому вопросам оценки эффективности и безопасности при их регистрации уделяют большое внимание [1]. Оценка биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) лекарственных средств в настоящее время считается одним из основных видов медико-биологического контроля качества дженериков — ЛС, содержащих одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе и в той же

лекарственной форме, что и оригинальное ЛС [2].

Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» также предусматривает необходимость проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств [3, 4]. Вне зависимости от производителя к дженерикам, точно так же, как и к оригинальным препаратам, предъявляются следующие требования: качество, эффективность и безопасность [5].

В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат, если он официально зарегистрирован в Российской Федерации (РФ), или его аналог, нашедший в РФ наиболее широкое медицинское применение [6]. Аналитический метод в исследованиях биоэквивалентности должен обеспечивать избирательное, точное и воспроизводимое определение концентрации препаратов при выбранных условиях в соответствии с утвержденным протоколом фармакокинетического исследования. Кинетические исследования проводятся в независимых (от фирм-изготовителей) сертифицированных кинетических лабораториях.

В исследованиях биоэквивалентности с однократным приёмом лекарственного препарата (ЛП) к исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся:  $AUC_{0-t}$  или  $AUC_{0-72}$  соответственно и  $C_{max}$ . Отношение данных

параметров исследуемого препарата к референтному препарату должно лежать в интервале 80,00 — 125,00% при 90%-ном доверительном интервале (ДИ). Если результаты находятся на уровне верхней границы ДИ, то нельзя исключить, что при курсовой терапии возможно нарастание равновесной концентрации, и ЛС (антидиабетические ЛС,  $\alpha$ - и  $\beta$ -стимуляторы, иммуносупрессоры и т.д.), имеющие чёткую взаимосвязь между показателями фармакокинетики и фармакодинамики, могут вызвать нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [6].

В исследованиях биоэквивалентности наиболее часто применяется перекрёстный дизайн, в котором учитывается внутрисубъектная вариабельность. Если внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетического параметра превышает 30%, то такие лекарственные препараты признаются высоко вариабельными. Лекарственные препараты с высокой вариабельностью, для которых большее различие в  $C_{\max}$  считается клинически незначимым (подтверждённое строгим клиническим обоснованием), её оценка может осуществляться на основании расширенных интервалов. В этом случае критерий приемлемости для  $C_{\max}$  может быть расширен до 69,84 — 143,19%. В целях расширения критерия приемлемости дизайн исследования биоэквивалентности должен быть повторным и в нём необходимо подтвердить, что вариабельность  $C_{\max}$  референтного ЛП в исследовании действительно превышает 30%. При повторном дизайне используют 3- или 4-периодную перекрёстную схему исследования. Сравнительные исследования проводятся в тех случаях, если лекарственные препараты имеют большой период полувыведения (препараты стронция ранелата).

Допустимый интервал для АUC лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует сузить до 90,00 — 111,11%. Поскольку  $C_{\max}$  занимает особое место с точки зрения эффективности, безопасности и мониторинга концентрации ЛС, допустимый интервал для данного параметра также следует сузить до 90,00 — 111,11% [8].

В рамках программы соблюдения требований GCP в исследованиях биоэквивалентности выполняются инспекционные проверки регулятивными органами и контрактными исследовательскими организациями. В результате выявлено много недостатков общего характера: неправильное составление протоколов (31%), недостаточное обеспечение защиты испытуемых (19%), отсутствие определения обязанностей исследователя (28%), распределения обязанностей между спонсором и организаторами клинического исследования (24%) и т.д. Нередко отмечали ошибки в биоаналитической части исследования (использование невалидированных методик, аппаратуры и т.п.), некорректность проведения статистического анализа. Часто наблюдали неправильное ведение документации (не указан спонсор, методы анализа фармакокинетических параметров, обоснование применения статистических методов), ошибки в сохранении данных, трудность доступа к ним. Иногда спонсоры не проводили мониторинг и аудит исследований в необходимом объёме, возникали сомнения в

аутентичности результатов лабораторных и инструментальных методов исследований. Кроме того, нередко исходные данные вообще невозможно было найти [5].

Сейчас, когда контроль качества ЛП является одной из основных проблем из-за огромного поступления в нашу страну ЛП, далеко не всегда качественных, контроль биоэквивалентности приобретает большое значение [9]. Риски неправильного планирования исследований биоэквивалентности для производителя — выпуск некачественной продукции, для пациента — приём воспроизведённого препарата с риском получить недостаточный эффект (обострение заболевания) или побочное действие. Для общества в целом: снижение эффективности лекарственной терапии и здоровья населения, падение доверия к дженерику, повышение затрат на лекарственную терапию.

В исследованиях биоэквивалентности накапливается всё больше данных о связи полиморфизмов различных генов с индивидуальной фармакокинетикой, фармакодинамикой, эффективностью и безопасностью различных ЛС. Так результаты фармакогенетического тестирования могут быть критерием включения или не включения добровольца в исследование. Но в таком случае, если дойдёт дело до регистрации ЛС, результаты фармакогенетического тестирования будут фигурировать в инструкции по медицинскому применению. Перспективным, является использование фармакогенетического тестирования по ферментам биотрансформации для отбора добровольцев в исследования биоэквивалентности, что позволяет не включать в исследования «медленных» или «быстрых» метаболизаторов, что способствует уменьшению коэффициента вариации фармакокинетических показателей, а значит уменьшить количество необходимых для участия добровольцев, что может быть сопряжено со снижением стоимости исследования в целом [12].

В связи с этим, исследования биоэквивалентности имеют большое фармацевтическое, экономическое и клиническое значение. Важнейшим условием получения достоверных результатов исследований биоэквивалентности является контроль за качеством, как на этапе планирования, так и на всех этапах выполнения данных исследований.

## Материалы и методы

**Результаты.** Приведём опыт работы одного из клинических центров, что позволит более полно охарактеризовать аспекты качества проведения исследований. Исследования биоэквивалентности и фармакокинетики в ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №2» (клиническая база кафедры клинической фармакологии ЯГМУ) проводятся с 2011 г. в соответствии со ст.21 Конституции РФ, ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств», Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларацией ВМА. Все исследования выполняются на основании «Стандартных операционных процедур клинического центра». Исследования биоэквивалентности проводятся на койках дневного стационара поликлиники в ГАУЗ ЯО КБ №2 с возможностью одновременного

размещения 45 добровольцев. Для проведения исследования выделяются сотрудники, обладающие профессиональным опытом в области биоэквивалентности и фармакокинетики. На базе ГАУЗ ЯО КБ №2 было проведено 144 исследования по биоэквивалентности и фармакокинетики в период с 2011 — 2016 гг. Из них 27 исследований иностранных спонсоров и 117 — отечественных.

В исследованиях участвовали добровольцы обоих полов из собственной базы данных клинического центра ГАУЗ ЯО КБ №2 в количестве 2 227 человек. Из них женского пола — 1 305 человек (58,6%) и мужского пола — 922 человек (41,4%). Средний возраст добровольцев составил — 26,37 года. Курящих добровольцев было около 35% от общего числа испытуемых. Работающие добровольцы составили 27% от общего числа добровольцев, а студенты — 73% (военнослужащих — не было). База данных добровольцев клинического центра формировалась и обновлялась в течение 3-х лет и содержит данные по ФИО, возрасту, полу, телефону добровольца, социальному положению, статусу курения, названия клинических исследований, в которых участвовал доброволец, и сроки последнего участия, а также комментарии по нарушению протокола в предыдущих исследованиях (если таковые имелись).

В каждом исследовании принимали участие от 18 до 133 добровольцев в зависимости от дизайна протокола исследования. При этом отечественные исследования включали от 18-24 добровольцев, зарубежные от 30-133 добровольцев. Число дублеров в отечественные исследования составляло от 2-12 человек, а в зарубежные от 6-22 человек. Число не включенных добровольцев в исследования по биоэквивалентности составляло 10-15% от числа испытуемых.

Исследования биоэквивалентности разделяют на три этапа:

- 1-й этап — клиническая часть (подбор добровольцев, соответствующих критериям включения, выполнение требований протокола, стандартизация условий проведения исследования, отбор и хранение проб);
- 2-й — биоаналитическая часть (проводится в соответствии с требованиями GLP — определение активного вещества в биоматериале, валидация методик);
- 3-й — статистический анализ (обработка полученных данных, их оценка и подготовка заключительного отчёта).

**Обсуждение.** В процессе проведения исследований по биоэквивалентности и фармакокинетики мы столкнулись со следующими этическими проблемами проведения исследований в нашем клиническом центре:

#### Комплаентность добровольцев

Первая причина недостаточной комплаентности добровольцев связана с процедурой дозирования исследуемого препарата. Все добровольцы принимают исследуемый препарат на этапах исследования, как правило, двухкратно. Каждая доза исследуемого продукта упаковывается накануне или в день дозирования в закрываемый контейнер (конверт) с этикеткой, содержа-

щей следующую информацию: номер исследования, номер периода, номер добровольца, тестируемый или референтный лекарственный препарат. Исследуемый и референтный препараты применяются согласно протоколу исследования: распределение, дозировка, время приёма и схема рандомизации должны быть тщательно проверены перед приёмом координатором клинического центра. Контроль за процедурой дозирования осуществляется врачом-исследователем и координатором исследования путём осмотра полости рта и рук добровольца (с помощью шпателя и фонарика).

Однако, несмотря на тщательный контроль, в 0,4% случаев мы получили пробы с отсутствием концентрации исследуемого препарата. Это послужило причиной исключения данных добровольцев из базы данных исследовательского центра. Данное явление также может быть связано с возникновением рвоты в течение первых двух часов после приёма препарата, что требует контроля за добровольцем персоналом исследовательского центра и ведению лога по посещению санузлов.

Другая причина связана с несоблюдением добровольцами установленных сроков участия в исследованиях биоэквивалентности и фармакокинетики. В Методических рекомендациях для России от 2011 г. указано, что срок между участием в исследованиях по биоэквивалентности составляет 3 месяца. Мы в своей практике отслеживаем срок между исследованиями для добровольцев по собственной базе данных, где содержится информация о дате последнего участия добровольца в клиническом исследовании. Однако, так как не существует единой базы данных добровольцев при наличии многих клинических центров в рядом располагающихся регионах, есть вероятность, что добровольцы могут не соблюдать эти сроки переходя из одного клинического центра в следующий. Решением данной проблемы является формирование единой базы данных для добровольцев (волонтеров) для Ярославской и близлежащих областей.

#### Соблюдение протокола исследования

В условиях специализированной клиники доброволец огражден от нежелательных контактов, соблюдается конфиденциальность его участия и т.п. Кроме того, только там можно учесть особенности диеты добровольцев согласно требованиям протокола (определенный питьевой режим, продолжительность периода голодания, отсутствие в пище красящих веществ, определенных специй, продуктов, содержащих кофеин и т.п.).

Все добровольцы, подписав информированное согласие, обязуются соблюдать все требования протокола. Однако, не все готовы соблюдать режим, ограничение по курению и вождению автотранспорта. Курящие добровольцы, обязующиеся курить не более 10 сигарет в сутки, требуют контроля со стороны персонала исследовательского центра и ведения лога по курению. На прогулках, в местах, специально отведённых для курения добровольцы не могут находиться самостоятельно, а только под контролем сотрудника исследовательского



центра. Дверь в отделение биоэквивалентности запирается на ключ, окна в отделение опечатаны.

Более проблематичным представляется контроль за вождением автотранспорта добровольцами после выписки из стационара в исследованиях ЛП, влияющих на реакцию и внимание. Решением данной проблемы может быть увеличение сроков госпитализации добровольцев в протоколах клинических исследования до выведения из крови препарата исследования.

Несмотря на то, что на скрининге все добровольцы предупреждаются о том, что вовремя госпитализации запрещено употреблять продукты питания и напитки, за исключением предоставляемых клиникой (стандартизированное питание), в 35% случаев сталкивались с попытками принести и передать запрещенные продукты и напитки в клинику. Это послужило причиной ужесточения контроля за процедурой приёма добровольцев в клинику, блокирования добровольцев в отделение стационара, контроля за добровольцами со стороны медицинского персонала на прогулках и встречах с родственниками. Для контроля за добровольцами выделялся отдельный ответственный персонал, который обеспечивал соблюдение режима и протокола клинического исследования.

Здесь необходимо напомнить о регулярности тренингов для персонала по работе с добровольцами. Разработка Стандартных операционных процедур клинического центра позволяет проводить регулярные тренинги для медицинского персонала, как по правилам «Надлежащей клинической практики», так и по новым протоколам клинических исследований.

Для добровольцев созданы комфортные условия пребывания в стационаре во время госпитализации, обеспечены все необходимыми санитарно-гигиенические условия (раздельные душевые и туалеты для мужчин и женщин). В зоне особого внимания соблюдение корректного отношения персонала исследовательского центра. Обеспечен досуг добровольцев путём проведения Wi-Fi, доставкой свежей прессы, настольных игр и телевидения.

Все эти проблемы вставали особенно остро во время проведения исследований по биоэквивалентности, требующих многодневных госпитализаций (от 2-6 дней). При этом в центре старались соблюдать «принцип уважения к личности» (возможность отозвать информированное согласие), что послужило причиной отказа добровольцами продолжать исследования в 0-3,7% случаев.

Все этапы проведения исследования должны тщательно фиксироваться, анализироваться, описываться в соответствии с предварительно разработанным протоколом клинического испытания и стандартными операционными процедурами клинического центра. Трудности с соблюдением протоколов клинических исследований нередко связаны с некорректным содержанием самих протоколов, особенно отечественных. Например, проведение исследований лекарственных препаратов у определенных половых категорий (например, только у мужчин) является не корректным, в случае, если данное ЛС применяется у пациентов обоих полов.

Также наиболее частой ошибкой является госпита-

лизация и рандомизация утром в день дозирования, так как исследователю бывает сложно оценить, насколько доброволец соблюдал протокол (пришёл ли натощак, не употреблял жидкости, не курил и т.д.). С целью повышения комплаентности добровольцев необходима госпитализация накануне дозирования вечером одновременно с дублёрами.

Не корректным является уменьшения сроков госпитализации менее периода полувыведения ЛС путём замены госпитализации дополнительными визитами. Это не обеспечивает соблюдение безопасности добровольцев и мониторинга нежелательных явлений.

Дизайн исследования может быть разработан некорректно: например, в исследование не предусмотрено наличие дублёров. В ходе исследования часть добровольцев может досрочно выбыть, и число тех лиц, которые завершают участие в проекте в полном объёме, бывает недостаточным для обеспечения 80% мощности статистического критерия. В связи с этим возникает необходимость повторного набора добровольцев и проведения исследования, что в реальных условиях может занять несколько месяцев (6 — 12). В одном из таких исследований из заявленных в качестве участников 40 человек на этапе скрининга выбыло 4. Таким образом, завершили исследование полностью 36 добровольцев.

Для подтверждения биоэквивалентности потребовалось чёткое обоснование того, что оставшегося количества человек достаточно для решения поставленных задач. Медицинская документация разработана некорректно и не позволяет собирать данные, необходимые для адекватной интерпретации результатов [10, 11]. Например, в индивидуальной регистрационной карте отсутствуют некоторые разделы, предусмотренные протоколом. При обработке невозможно оценить ряд показателей, и возникает необходимость обращения к первичной документации с участием исследователей клинического центра, что также может занять достаточно много времени. Так, в одном из исследований в индивидуальной регистрационной карте не содержалось таблиц для внесения данных лабораторных тестов на скрининге, а регуляторные органы запросили предоставить эту информацию. Для реализации поставленной задачи врачи-исследователи были вынуждены возвращаться к первичной документации и предоставлять результаты лабораторных тестов заказчику. Медицинская документация заполнена некорректно.

При отсутствии контроля со стороны исследовательской организации или спонсора в некоторых случаях информация может быть отображена неправильно (опечатки, неправильное понимание процесса заполнения документов и т.д.) — данная информация будет требовать доработки, что опять же приводит к значительным временным затратам. В одном из проектов, который не контролировался со стороны заказчика специалистом по клиническим исследованиям, при обработке результатов были выявлены некорректно оформленные данные. С учётом того, что все это происходило в период отпусков, было большой проблемой пригласить врачей, участвующих

щих в данном исследовании для работы, и процесс подготовки отчёта затянулся на длительный срок. Постоянно меняющиеся требования регуляторных органов к подготовке отчётов по клиническим исследованиям зачастую доходят до клинических центров со значительным опозданием. В данном случае возможен отказ в приёме отчёта и возникновение необходимости в его доработке с последующим повторным предоставлением данных.

### Нежелательные явления

Нежелательные явления должны отслеживаться как во время госпитализации, так и на дополнительных визитах, и между этапами исследований. Добровольцы должны получить своевременную и квалифицированную помощь со стороны медперсонала. В отделение клиник должна быть круглосуточно постовая медицинская сестра и дежурный реаниматолог. В отделение биоэквивалентности и фармакокинетики постоянно находится все необходимое для оказания неотложной медицинской помощи: каталка для транспортировки больных, ЭКГ-аппарат, дефибриллятор, сумка-укладка для оказания неотложной медицинской помощи, баллон с кислородом и маска.

Оценка связи нежелательного явления должна производиться врачом-исследователем в пользу добровольца (для предупреждения вопросов со стороны страховой компании). В различных исследованиях в нашем центре число нежелательных явлений колебалось от 0% до 78%, серьёзных среди них не было. В основном, данные нежелательные явления были связаны с применением исследуемых препаратов, и информация о них содержалась в информированном согласии и протоколе исследования. Около 11% нежелательных явлений связаны с процедурой катетеризации. Для контроля за самочувствием добровольцев нами была введена система персональных сигнальных кнопок, расположенных на шее каждого добровольца, которая при нажатии добровольцем отображается на пульте наблюдения, что оповещает персонал об ухудшении состояния здоровья добровольцев.

Отдельного внимания требует вопрос возникновения беременности у участников клинического исследования. Доброволец должен быть информирован о возможных рисках и последствиях применения лекарственного препарата у беременных женщин. Беременность характеризуется как серьёзное нежелательное явление и, в случае её сохранения, наблюдается до её разрешения. В нашем центре за 3 года работы мы лишь однократно столкнулись с возникновением беременности у добровольца, которая разрешилась в срок здоровым плодом.

### Проблемы при проведении биоаналитической части

#### *Препараты с длительным периодом выведения*

Особенностью исследования биоэквивалентности препаратов, содержащих действующие вещества с длительным периодом элиминации, является необходимость отбора проб крови в течение продолжительного периода времени. Это усложняет исследова-

ние с организационной и экономической точек зрения, в силу чего разработчики протоколов, как правило, стремятся максимально сократить число повторных визитов добровольцев. При этом возможны неточности в оценке параметра AUC в случаях, когда снижение концентрации до нуля достигается раньше момента отбора последней пробы при недостаточной частоте отбора проб в терминальную фазу элиминации. Примером может служить исследование препаратов стронция ранелата, в котором, в соответствии с протоколом, интервал времени между отбором двух последних проб составляет 2 недели. В данной ситуации возможно завышение значений AUC при расчёте традиционного параметра  $AUC_{0-t}$ , для ситуаций, когда достижение нулевой концентрации наступило, например, на неделю раньше отбора последней пробы.

В данной ситуации более объективным подходом является расчёт площади под фармакокинетической кривой в интервале времени от 0 до измерения последней ненулевой концентрации ( $AUC_{last}$ ), что предусмотрено рекомендациями ряда стран, но отсутствует в рекомендациях, принятых в РФ.

#### *Тестирование добровольцев на предмет употребления наркотических, психотропных и лекарственных веществ*

Одним из факторов, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику исследуемого ЛС, является приём добровольцем наркотических, психотропных и/или лекарственных веществ. Общеизвестным фактом является способность одних лекарственных веществ влиять на фармакокинетику других; применительно к рассматриваемой проблеме, наибольшее значение имеет ускорение элиминации действующих веществ исследуемых препаратов в результате индукции метаболизирующих их ферментов в результате воздействия таких соединений, как барбитураты, димедрол, фенотиазины, наркотические средства и др. Вместе с тем, на данный момент отсутствует единый объективный подход к выявлению употребления добровольцем наркотических, психотропных и лекарственных веществ. В таблице приведены перечни групп веществ, на предмет которых осуществляется тестирование мочи добровольцев на этапе скрининга.

Можно констатировать, что между протоколами различных исследований имеются существенные различия по перечню определяемых групп веществ. В ряде протоколов тест на употребление наркотиков предусмотрен, но перечень детектируемых веществ не указан.

Важным моментом, который следует учитывать при планировании клинических исследований фармакокинетики и биоэквивалентности, является наличие широкого спектра соединений, не детектируемых предварительными иммунохимическими тестами. В число таких веществ входит значительное число ЛС, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику

Скрининг на предмет наркотических, психотропных и лекарственных веществ

№ п.п.	Действующие вещества	Группы веществ
1	Аминосалициловая кислота	Группы веществ не указаны
2	Валсартан	Амфетамины, барбитураты, бензодиазепины, каннабис, кокаин, опиаты, фенциклидин
3	Вориконазол	Группы веществ не указаны
4	Гранисетрон	Группы веществ не указаны
5	Моксонидин	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
6	Оланзапин	Амфетамины, барбитураты, бензодиазепины, каннабис, кокаин, опиаты, фенциклидин
7	Оланзапин	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
8	Пипемидовая кислота	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
9	Пирацетам + циннаризин	Морфин/героин, марихуана, амфетамин
10	Прамипексол	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
11	Розувастатин	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
12	Стронция ранелат	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
13	Такролимус	Группы веществ не указаны
14	Урсодезоксихолевая кислота	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
15	Эрлотиниб	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды

исследуемых препаратов (например, карбамазепин, парацетамол, димедрол, салицилаты, фенотиазины и многие другие), а также значительное число современных наркотических средств. Следует отметить, что в приведённых выше перечнях определяемых групп веществ присутствует такая позиция, как «опиоиды»; при этом необходимо учитывать, что широко применяемый тест на опиаты (морфин/героин, кодеин) не позволяет выявить такие значимые вещества рассматриваемой группы, как метадон, налбуфин, буторфанол, трамадол и производные фентанила. Серьёзной проблемой использования предварительных иммунохимических тестов при скрининге добровольцев являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Ложноположительные результаты возможны в результате перекрёстного реагирования в отношении некоторых компонентов пищи, т.е. могут возникнуть даже у лиц, не принимавших каких-либо препаратов, что приведёт к необоснованному исключению добровольцев из исследования. Ложноотрицательные результаты могут иметь место из-за недостаточной чувствительности используемых тест-систем; при этом большое значение имеет выявление даже следовых концентраций веществ целевых групп, например, барбитуратов, вызывающих индукцию печеночных ферментов, которая может сохраняться в течение 7-10 дней после приёма. Как правило, клинические центры не располагают возможностями для контроля качества закупаемых тест-систем.

В силу вышеизложенного, целесообразным является выполнение скрининга на предмет употребления добровольцами наркотических, психотропных и лекарственных веществ в специализированных химико-токсикологических лабораториях, располагающих возможностью выявления всего спектра актуальных соединений с использованием объективных подтверждающих методов.

#### Подготовка заключительного отчёта

Итоговый отчёт является конечным и одним из самых важных этапов в проведении клинического исследования. От того, насколько правильно и аккуратно он подготовлен, зависит то, пройдет регистрацию заявленный препарат или нет. Подготовка отчёта по клиническому исследованию включает следующие этапы: подготовка документации к обработке; подготовка данных фармакокинетического анализа к обработке; создание электронной базы данных; обработка данных с использованием методов описательной статистики и дисперсионного анализа (ANOVA); анализ данных и подтверждение/опровержение биоэквивалентности.

Основные трудности при написании отчёта по исследованиям биоэквивалентности: в дизайне исследования неточно указаны точки забора крови добровольцев для определения концентрации препаратов. В связи с этим на ключевых для данного лекарственного средства временных точках возможны провалы, которые впоследствии могут негативно сказаться при подтверждении биоэквивалентности. Так, к примеру, в одном из проводимых исследований, где была заявлена лекарственная форма быстрого усвоения (капсулы), у тестируемого препарата наблюдались различия во времени достижения максимальной концентрации. По сути дела, полученный препарат обычного (не ускоренного) действия. Однако, в связи с тем, что биоэквивалентность оценивается по нескольким параметрам, в совокупности данные препараты были признаны эквивалентными. Для подтверждения биоэквивалентности потребовалось четкое обоснование того, что оставшегося количества человек достаточно для решения поставленных задач.

Медицинская документация может быть разработана некорректно и не позволяет собирать данные, необходимые для адекватной интерпретации результатов.



Например, в индивидуальной регистрационной карте отсутствуют некоторые разделы, предусмотренные протоколом. При обработке невозможно оценить ряд показателей, и возникает необходимость обращения к первичной документации с участием исследователей клинического центра, что также может занять достаточно много времени. Так, в одном из исследований в индивидуальной регистрационной карте не содержалось таблиц для внесения данных лабораторных тестов на скрининге, а регуляторные органы запрашивают эту информацию. Для реализации поставленной задачи врачи-исследователи были вынуждены возвращаться к первичной документации и предоставлять результаты лабораторных тестов заказчику.

При отсутствии контроля со стороны исследовательской организации или спонсора в некоторых случаях информация может быть отображена неправильно (опечатки, неправильное понимание процесса заполнения документов и т.д.) — данная информация будет требовать доработки, что опять же приводит к значительным временным затратам. В одном из проектов, который не контролировался со стороны заказчика специалистом по клиническим исследованиям, при обработке результатов были выявлены некорректно оформленные данные. В связи с этим, процесс подготовки отчёта затянулся на длительный срок.

#### Фармакогенетическое тестирование

При проведении исследований биоэквивалентности НПВС фармакогенетическое тестирование на присутствие в генотипе добровольца аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена цитохрома P450 имело разбросы в значениях, по-видимому, вызванных различиями в метаболизме добровольцев, связанными с полиморфизмом гена цитохрома P450 (CYP2C9). Например, было выявлено, что фармакокинетика лорноксикама в значительной степени зависит от полиморфизма CYP2C9, приводящему к значительному возрастанию AUC и периода полувыведения препарата, а также к уменьшению клиренса в гетерозиготах по гену изофермента цитохрома P450 по сравнению с гомозиготами. Показано,

что встречаемость аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 среди населения РФ составляет 18%. Поскольку присутствие аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 (как у гетерозиготных, так и у гомозиготных форм) значительно изменяет метаболизм лорноксикама, поэтому целесообразным считается проведение определения полиморфизма гена цитохрома P450 у людей для снижения variability фармакокинетических параметров лорноксикама.

#### Заключение

В заключение необходимо отметить, что в связи с увеличением за последние годы исследований биоэквивалентности всех ЛС, требуется тщательный контроль за качеством проведения этих исследований на территории РФ и соблюдений прав и этических норм для добровольцев всех категорий. Неправильное планирование исследований по биоэквивалентности ведёт к снижению эффективности лекарственной терапии и здоровья населения, падение доверия к дженерикам и повышение затрат на лекарственную терапию. Клиники, где проводятся исследования биоэквивалентности, должны соответствовать тем требованиям, которые позволяют определять эффективность и безопасность исследуемых лекарственных средств с учётом интересов добровольцев исключительно в соответствии с принципами качественной клинической практики.

Только благодаря слаженной работе нашей команды, собственной базе данных здоровых добровольцев, прошедших строгий предварительный отбор, а также партнерским договорам с биоаналитическими лабораториями можно получить надлежащие результаты.

Недостаточный уровень обеспечения качественной медицинской помощью и лекарственными средствами на фоне неконтролируемого отпуска рецептурных препаратов и низкой культуры потребления лекарственных средств населением страны интенсифицируют так называемое самолечение граждан, приводящее к увеличению длительности временной нетрудоспособности, снижению производительности труда, а также сокращению продолжительности жизни населения.

#### Литература

1. Кулес В.Г., Раменская Г.В., Насонов А.С. Исследование генерических препаратов ЛС — основной этап их экспертизы. Презентация, 2006.
2. Белоусов Ю.Б. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. Москва 2005.
3. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005).
4. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
5. Белоусов Ю.Б. Проблема эквивалентности оригинальных и воспроизведенных ЛС с позиции клинического фармаколога. Ведомости НЦ ЭСМП 2007; (1): 12-17.
6. Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В. Воспроизведенные лекарственные препараты: проблемы оценки и выбора. Ведомости НЦ ЭСМП 2007; (1): 32-36.
7. Стратегия Фарма-2020. 2008.
8. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств евразийского экономического союза. Версия 2.0 от 20.02.2015 г.
9. Киселева Г.С. Биоэквивалентность и качество лекарственных средств. Провизор 1999, №4: 1-4.
10. Седова Н.Н. Правила этической экспертизы инициативных научных исследований. Методическое пособие для докторантов, аспирантов и соискателей ученых степеней. Волгоград 2006.
11. Соколов В.А. Правила исследования биоэквивалентности лекарств. Фармакокинетика и фармакодинамика 2004; № 1(1) 1-9.
12. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование в клинических исследованиях. Фармакогенетика и фармакоэкономика, №1, 2016, с.13.