

Group (2011). <http://isp.hms.harvard.edu/wordpress/wpcontent/uploads/2011/10/NIH-Systems-Pharma-Whitepaper-Sorger-et-al-2011.pdf>

10. Graaf PH van der, Benson N. Systems pharmacology: bridging systems biology and pharmacokinetics-pharmacodynamics (PKPD) in drug discovery and development. *Pharm Res* 2011; 28: 1460–1464.

11. Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives. *Pharm Res* 1999; 16: 176–85.

12. Pfister M, D'Argenio DZ. The emerging scientific discipline of pharmacometrics. *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (9 Suppl): 6S.

13. Smith BP, Vincent J. Biostatistics and pharmacometrics: quantitative sciences to propel drug development forward. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 141–144.

14. Corley RA, Mast TJ, Carney EW, et al. Evaluation of physiologically based models of pregnancy and lactation for their application in children's health risk assessments. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33: 137–211.

15. Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 184–187.

16. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: Modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 547–556.

17. Freeman MP, Nolan PE Jr, Davis MF, et al. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 646–653.

18. Haas DM, Gallaresi B, Shields K, et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Third International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clin Transl Sci* 2011; 4: 204–209.

19. Hebert MF, Carr DB, Anderson GD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 25–33.

20. Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 607–614.

21. Zheng S, Easterling TR, Umans JG, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 660–670.

22. Mirochnick M, Best BM, Clarke DF. Antiretroviral pharmacology: special issues regarding pregnant women and neonates. *Clin Perinatol* 2010; 37: 907–927.

23. Sheiner L, Wakefield J. Population modelling in drug development. *Stat Methods Med Res* 1999; 8: 183–193.

24. Fischer JH, Sarto GE, Habibi M, et al. Influence of body weight, ethnicity, oral contraceptives, and pregnancy on the pharmacokinetics of azithromycin in women of childbearing age. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 715–724.

25. Tarning J, McGready R, Lindegardh N, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant women treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3837–3846.

26. Benaboud S, Hirt D, Launay O, et al. Pregnancy-related effects on tenofovir pharmacokinetics: a population study with 186 women. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 857–862.

27. Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51: 45–73.

28. Andrew MA, Hebert MF, Vicini P. Physiologically based pharmacokinetic model of midazolam disposition during pregnancy. *Annual International Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008; 2008: 5454–5457.

29. Jamei M, Dickinson GL, Rostami-Hodjegan A. A framework for assessing inter-individual variability in pharmacokinetics using virtual human populations and integrating general knowledge of physical chemistry, biology, anatomy, physiology and genetics: A tale of 'bottom-up' vs 'top-down' recognition of covariates. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 53–75.

30. Zhao P, Zhang L, Grillo JA, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 259–267.

31. Ke AB, Nallani SC, Zhao P, et al. A PBPK model to predict disposition of CYP3A-metabolized drugs in pregnant women: Verification and discerning the site of CYP3A induction. *CPT: Pharmacometrics Systems Pharmacology* 2012; 1: e³.

32. Gaohua L, Abduljalil K, Jamei M, et al. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models for assessing the kinetics of xenobiotics during pregnancy: achievements and shortcomings. *Curr Drug Metab* 2012; 13: 695–720.

УДК 615.038

Оригинальная статья

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

А. Л. Хохлов — ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом института последипломного образования, профессор, доктор медицинских наук; **И. Н. Каграманян** — заместитель министра здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук; **Е. Г. Лилеева** — ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», ассистент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **О. А. Сеницина** — ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **А. Е. Мирошников** — ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», лаборант кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **Л. Н. Шитов** — ГУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», заведующий лабораторией, кандидат биологических наук.

ORGANIZATIONAL ASPECTS OF CONDUCTING BIOEQUIVALENCE STUDY

A. L. Khokhlov — Yaroslavl State Medical Academy, Head of Department of clinical pharmacology with the course of Institute of postgraduate education, Professor, Doctor of medical sciences; **I. N. Kagramanyan** — Deputy Minister of health of the Russian Federation, PhD; **E. G. Lileyeva** — Yaroslavl State Medical Academy, assistant Professor of clinical pharmacology, Candidate of medical sciences; **O. A. Sinitina** — Yaroslavl State Medical Academy, associate Professor of clinical pharmacology, Candidate of medical sciences; **A. E. Miroshnikov** — Yaroslavl State Medical Academy, Department of clinical pharmacology assistant, Candidate of medical sciences; **L. N. Shitov** — Yaroslavl regional clinical narcological hospital, head of laboratory, Candidate of medical sciences.

Дата поступления — 1.03.2014 г.

Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

Хохлов А.Л., Каграманян И.Н., Лилеева Е.Г., Сеницина О.А., Мирошников А.Е., Шитов Л.Н. Организационные аспекты проведения исследований биоэквивалентности. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 203–210.

Цель: оценить организационные аспекты проведения исследований биоэквивалентности в России на примере работы одного из клинических центров г. Ярославля. **Материал и методы.** На базе ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2» (клиническая база кафедры клинической фармакологии ЯГМА) проведено 93

исследования по биоэквивалентности и фармакокинетики в 2011–2014 гг., из них 15 исследований иностранных спонсоров и 78 — отечественных производителей. *Результаты.* В исследованиях участвовали добровольцы обоих полов из собственной базы данных клинического центра ГАУЗ ЯО КБ № 2 в количестве 1437 человек. Из них женского пола 698 человек (48,6%) и мужского пола 739 человек (51,4%). Средний возраст добровольцев составил 26,37 года. В каждом исследовании принимали участие от 18 до 103 добровольцев в зависимости от дизайна протокола исследования. При этом отечественные исследования включали 18–24 добровольца, зарубежные — 30–103 добровольца. Число дублеров в отечественных исследованиях составляло 2–6 человек, а в зарубежных — 6–12 человек. Число не включенных добровольцев в исследованиях по биоэквивалентности составляло 10–15% от числа испытуемых. *Заключение.* В России оценка биоэквивалентности лекарственных средств более десяти лет является главным требованием медико-биологического контроля дженерических 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 исследований биоэквивалентности лекарственных средств требуется тщательный контроль за качеством проведения этих исследований на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: оценка биоэквивалентности, фармакокинетика.

Khokhlov AL, Kagramanyan IN, Lileeva EG, Sinitsina OA, Miroshnikov AE, Shitov LN. Organizational aspects of conducting of bioequivalence study. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 203–210.

Aim: to evaluate the organizational aspects of conducting bioequivalence study in Russia on the example of one of the clinical centers, Yaroslavl. *Material and methods.* On the basis of the Municipal Autonomous institution of health care of the Yaroslavl region Clinical hospital №2 (CH, clinical base of the Department of clinical pharmacology of YSMA) was held 93 bioequivalence studies and pharmacokinetics in the period from 2011 to 2014, of which 15 studies of foreign sponsors and 78 of domestic producers. *Result.:* The studies involved 48 volunteers of both sexes from the database of clinical center CH №2. There were 698 females (48.6%) and 739 males (51.4%). The average age of the volunteers was 26,37 years. In each study there were from 18 to 103 volunteers, depending on the design of the research Protocol. At the same time Russian studies ranged about 18–24 volunteers, about 30–103 volunteers abroad. The number of doubles in domestic studies ranged from 2 to 6 persons, and foreign — from 6 to 12 people. 10–15% from the whole number of subjects were not included into the study. *Conclusion.* In Russia bioequivalence of medicines for more than ten years is the main requirement of medico-biological control generic drugs. Regardless of the manufacturer to the generic drugs are exactly the same as the original drugs, must meet the following requirements: quality, efficiency and safety. In connection with the increase in recent years of bioequivalence studies of medicines, require close monitoring of the quality of these studies on the territory of the Russian Federation.

Key words: conducting bioequivalence, pharmacokinetics

Введение. Дженерики, или воспроизведенные препараты, составляют значительную часть рынка лекарственных средств (ЛС), и их количество постоянно возрастает, поэтому вопросам оценки эффективности и безопасности при их регистрации уделяют большое внимание [1]. Оценка биоэквивалентности (или фармакокинетической эквивалентности) лекарственных средств (ЛС) 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].

В России ежегодно проводится более 80 исследований биоэквивалентности. Федеральный закон № 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. Исследование биоэквивалентности позволяет «уровнять в правах» оригинальный фармацевтический продукт и более дешевый генерический препарат [5].

В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат, если он официально зарегистрирован в Российской Федерации, или его аналог, нашедший в Российской Федерации 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 исследование должны быть включены испытуемые в количестве, достаточном для обеспечения статистической значимости исследования. При этом мощность статистического теста для проверки биоэквивалентности должна поддерживаться на уровне не меньше 80% для выявления 20% различий между показателями сравнения. ЛС считаются биоэквивалентными, если полученные результаты не выходят за рамки доверительного интервала $AUC_{\text{тест}} / AUC_{\text{референс}} = 80-125$, $C_{\text{тест}}^{\text{max}} / C_{\text{референс}}^{\text{max}} = 75-133$. Если результаты находятся на уровне верхней границы доверительного интервала, то нельзя исключить, что при курсовой терапии возможно нарастание равновесной концентрации, и ЛС (антидиабетические ЛС, α - и β -стимуляторы, иммуносупрессоры и т.д.), имеющие четкую взаимосвязь между показателями фармакокинетики и фармакодинамики, могут вызвать НЛР [7].

В исследованиях биоэквивалентности наиболее часто применяется перекрестный дизайн, в котором учитывается внутрисубъектная вариабельность. Сравнительные исследования проводятся в тех случаях, если лекарственные препараты имеют большой период полувыведения.

При планировании исследований биоэквивалентности с перекрестным дизайном необходимо обеспечить следующие условия:

— разница между исследуемыми ЛС обычно планируется на уровне 5% (при отсутствии информации о предыдущих исследованиях или пилотных иссле-

Ответственный автор — Лилеева Елена Георгиевна
Тел (сот): +79806594058.
E-mail: elileeva2006@yandex.ru

дованиях), нельзя устанавливать 0% (размер выборки не может быть установлен E9-CPMP/ICH/363/96); — ожидаемое отклонение не рекомендуется устанавливать более 20% (максимально допустимая разница);

— ожидается, что в исследованиях биоэквивалентности обнаружатся межиндивидуальные различия между субъектами с точки зрения обмена веществ (например, медленные метаболизаторы и неблагоприятные события, связанные с крайне высокими уровнями лекарств в плазме);

— перекрестные исследования построены таким образом, что каждый субъект выступает в роли представителя основной группы и группы сравнения.

При исследованиях биоэквивалентности допускается отклонение основных показателей дженерика на 15–20% от показателей оригинального препарата. Если разрешить использовать в качестве препаратов сравнения дженерики, то с каждой последующей копией разница будет возрастать [8].

В рамках программы соблюдения требований GCP в исследованиях биоэквивалентности выполняются инспекционные проверки 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 объеме, возникали сомнения в аутентичности результатов лабораторных и инструментальных методов исследований. Кроме того, нередко исходные данные вообще невозможно было найти [5].

Сейчас, когда контроль качества лекарственных препаратов является одной из основных проблем из-за огромного поступления в нашу страну лекарственных препаратов, далеко не всегда качественных, контроль биоэквивалентности приобретает большое значение [9]. Риски неправильного планирования исследований биоэквивалентности для производителя: выпуск некачественной продукции. Для пациента: прием воспроизведенного 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 дженерикам, повышение затрат на лекарственную терапию.

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.

Материал и методы. Приведем опыт работы одного из клинических центров, что позволит более полно охарактеризовать организационные аспекты

данного вопроса. Исследования биоэквивалентности и фармакокинетики в городском автономном учреждении здравоохранения Ярославской области (ГАУЗ ЯО) «Клиническая больница № 2» (клиническая база кафедры клинической фармакологии ЯГМА) проводятся с 2011 г. в соответствии со ст. 21 Конституции РФ, Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ, Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, 1964 г., с дополнениями). Все исследования по биоэквивалентности в ГАУЗ ЯО КБ № 2 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 проведено 93 исследования по биоэквивалентности и фармакокинетики 2011–2014 гг. Из них 15 исследований иностранных спонсоров и 78 — отечественных.

Результаты. В исследованиях участвовали добровольцы обоих полов из собственной базы данных клинического центра ГАУЗ ЯО КБ № 2 в количестве 1437 человек. Из них женского пола 698 человек (48,6%) и мужского пола 739 человек (51,4%). Средний возраст добровольцев составил 26,37 года. Курящих добровольцев было около 35% от общего числа испытуемых. Работающие добровольцы составили 27% от общего числа добровольцев, студенты 73% (военнослужащих не было). База данных добровольцев клинического центра формировалась и обновлялась в течение 3 лет и содержит данные по ФИО, возрасту, полу, телефону добровольца, социальному положению, статусу курения, названию 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 103 добровольцев в зависимости от дизайна протокола исследования. При этом отечественные исследования включали 18–24 добровольца, зарубежные — 30–103 добровольца. Число дублеров в отечественных исследованиях составляло 2–6 человек, а в зарубежных 6–12 человек. Число не включенных добровольцев в исследованиях 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 отчета).

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

1. *Комплаентность добровольцев.* Первая причина недостаточной комплаентности добровольцев связана с процедурой дозирования исследуемого препарата. Все добровольцы принимают исследуемый препарат на этапах исследования, как правило, двукратно. Каждая доза исследуемого продукта упаковывается накануне или в день дозирования в закрываемый контейнер (конверт) с этикеткой, содержащей следующую информацию: номер исследования, номер периода, номер добровольца, тестируемый или референтный лекарственный препарат. Исследуемый и референтный препараты применяются согласно протоколу исследования: распределение, дозировка, время приема и схема рандомизации должны быть тщательно проверены перед приемом координатором клинического центра. Контроль за процедурой дозирования осуществляется врачом-исследователем и координатором исследования путем 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 приема 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.

2. *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 отведенных для курения, добровольцы не могут находиться самостоятельно, а только под

контролем сотрудника исследовательского центра. Дверь в отделение биоэквивалентности запирается на ключ, окна в отделении опечатаны.

Более проблематичным представляется контроль за вождением автотранспорта добровольцами после выписки из стационара в исследованиях лекарственных препаратов, влияющих на реакцию и внимание. Решением данной проблемы может быть увеличение сроков госпитализации добровольцев в протоколах клинических исследований 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 приема добровольцев в клинику, блокирования добровольцев в отделении 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.

Необходимо напомнить о регулярности тренингов для персонала по работе с добровольцами. Разроботка 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 путем 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. Так, проведение исследований лекарственных препаратов у определенных половых категорий (например, только у мужчин) является некорректным, в случае если данное лекарственное средство применяется у пациентов обоих полов.

Наиболее частой ошибкой является госпитализация и рандомизация утром в день дозирования, так как исследователю бывает сложно оценить, насколько доброволец соблюдал протокол (пришел ли натощак, не употреблял жидкости, не курил и т.д.).

С целью повышения комплаентности добровольцев необходима госпитализация накануне дозирования вечером одновременно с дублерами.

Некорректным является уменьшения сроков госпитализации менее периода полувыведения лекарственного средства путем замены госпитализации дополнительными визитами. Это не обеспечивает соблюдения безопасности добровольцев и мониторинга нежелательных явлений.

Дизайн исследования может быть разработан некорректно: например, в исследовании не предусмотрено наличие дублеров. В ходе исследования часть добровольцев может досрочно выбыть, и число тех лиц, которые завершают участие в проекте в полном объеме, 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 четкое 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 учетом того, что все это происходило в период отпусков, было большой проблемой пригласить врачей, участвующих в данном исследовании для работы, и процесс подготовки отчета затянулся на длительный срок. Постоянно меняющиеся требования регуляторных органов к подготовке отчетов по клиническим исследованиям зачастую доходят до клинических центров со значительным опозданием. В данном случае возможен отказ в приеме отчета и возникновение необходимости в его доработке с последующим повторным предоставлением данных.

3. Нежелательные явления. Нежелательные явления должны отслеживаться как во время госпита-

лизации, так и на дополнительных визитах и между этапами исследований. Добровольцы должны получить своевременную и квалифицированную помощь со стороны медперсонала. В отделении клиники должна быть круглосуточно постовая медицинская сестра и дежурный реаниматолог. В отделении 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%, серьезных 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 серьезное нежелательное явление и, в случае ее сохранения, наблюдается до ее разрешения. В нашем центре за 3 года работы мы лишь однократно столкнулись с возникновением беременности у добровольца, которая разрешилась в срок здоровым плодом.

4. Проблемы при проведении биоаналитической части.

Недостаточная частота отбора проб во временном диапазоне, соответствующем моменту достижения максимальной концентрации (C_{max}). При планировании времени отбора проб крови необходимо учитывать не только среднее значение времени достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$), но и диапазон вариации данного параметра. Недостаточная частота отбора проб в области максимума может быть причиной пропуска момента времени достижения максимальной концентрации и, как следствие, получения ошибочных результатов, указывающих на отсутствие биоэквивалентности. В особой степени рассматриваемая проблема касается случаев с лекарственными препаратами, содержащими действующие вещества с быстрым всасыванием и/или быстрым выведением; с лекарственными формами быстрого и пролонгированного действия.

В качестве примера далее приведены кинетические кривые, полученные при исследовании биоэквивалентности препаратов ибупрофена с ускоренным всасыванием. При этом можно отметить выраженные отличия между тестируемым (Т) и референтным (R) препаратами по параметрам C_{max} и $T_{C_{max}}$. Одной из причин такого расхождения между фармакокинетическими параметрами препаратов может быть слишком большой временной интервал между отборами

крови в области максимума. Введение дополнительной точки (1,5 часа) позволило бы выполнить более объективное сравнение препаратов по уровням C_{max} . Учитывая более медленное всасывание действующего вещества из препарата Т, можно предположить, что при его приеме максимальная концентрация достигалась в течение промежутка времени с 1 до 2 ч (рис. 1).

Следует отметить, что в действующих методических рекомендациях по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов параметр $T_{C_{max}}$ не входит в число основных критериев биоэквивалентности. Целесообразно рассмотреть возможность включения $T_{C_{max}}$ в число показателей, характеризующих биоэквивалентность ЛС с ускоренным или пролонгированным высвобождением действующего вещества.

Энтерогепатическая циркуляция действующих веществ. Дизайн исследования фармакокинетики препаратов, содержащих действующие вещества, подвергающиеся выраженной энтерогепатической циркуляции, должен учитывать возможный дополнительный прирост концентрации в терминальной части фармакокинетической кривой. В частности, указанное нарастание концентрации может повлиять на расчет таких фармакокинетических параметров, как k_{el} и $AUC_{0-\infty}$. Примером вещества, имеющего значимую энтерогепатическую циркуляцию, является урсодезоксихолевая кислота — эндогенное соединение, составляющее часть общего пула желчных кислот организма млекопитающих. Нами было выполнено исследование биоэквивалентности препаратов, содержащих урсодезоксихолевую кислоту; при этом у всех добровольцев отмечено наличие нарастания концентрации действующего вещества в поздние сроки. Пример кинетических кривых приведен на рис. 2.

Как отмечено, дополнительный прирост концентрации в поздние сроки фазы элиминации, а также отсутствие снижения концентрации до нуля (поскольку урсодезоксихолевая кислота является эндогенным веществом) затрудняет оценку параметров k_{el} и $AUC_{0-\infty}$. Рассматриваемая задача решалась нами в соответствии с принципами, изложенными далее. При расчете значений $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_{el}$) использовался участок кривой, линеаризуемый в полулогарифмических координатах, для временных промежутков, более ранних, чем момент проявления кишечно-печеночной циркуляции (т.е. прирост концентраций в поздние моменты времени при расчете $AUC_{0-\infty}$ не учитывался). При таком подходе расчетное значение концентрации в последней отобранной пробе ($C_{48ч}$), вычисляемое по формуле $C_{48ч} = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$ ($t=48$ ч; C_0 и k_{el} — условные значения концентрации для нулевого момента времени и константа скорости элиминации, получаемые из уравнения регрессии линеаризуемого участка фармакокинетической кривой в полулогарифмических координатах), во всех случаях было равным нулю, что отражает полную элиминацию экзогенной урсодезоксихолевой кислоты, первоначально поступившей в системный кровоток при абсорбции из капсул тестируемого и референтного препаратов. Соотношение $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$, вычисленное с использованием описанного способа расчета, во всех случаях давало результат, равный 100%.

Препараты с длительным периодом выведения. Особенностью исследования биоэквивалентности препаратов, содержащих действующие вещества с длительным периодом элиминации, является

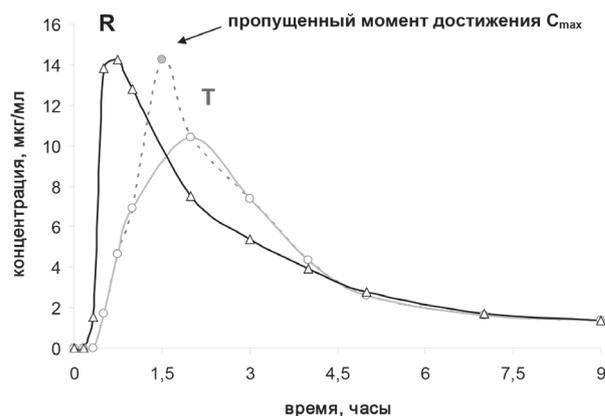


Рис. 1. Кинетические кривые, полученные при исследовании биоэквивалентности экспресс-форм ибупрофена

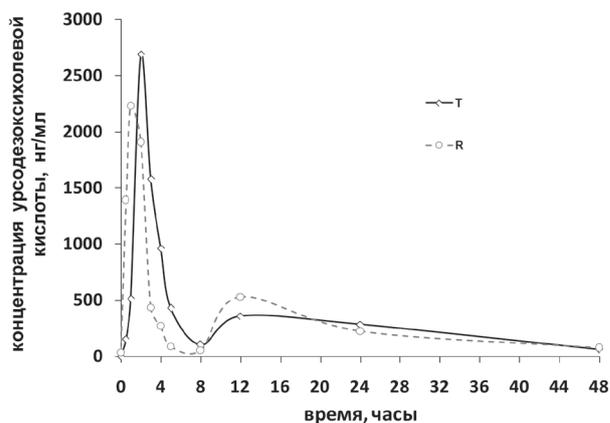


Рис. 2. Кинетические кривые урсодезоксихолевой кислоты — вещества, подвергающегося энтерогепатической циркуляции

необходимость отбора проб крови в течение продолжительного периода времени. Это усложняет исследование 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 расчете традиционного параметра AUC_{0-t} для ситуаций, когда достижение нулевой концентрации наступило, например, на неделю раньше отбора последней пробы. Указанная возможность проиллюстрирована на рис. 3.

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

Тестирование добровольцев на предмет употребления наркотических, психотропных

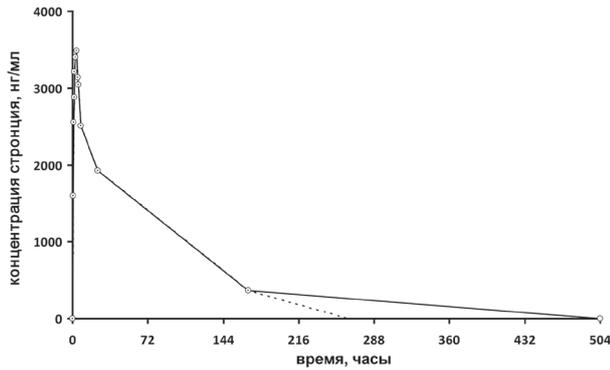


Рис. 3. Кинетическая кривая стронция — вещества с длительным периодом элиминации

и лекарственных веществ. Одним из факторов, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику исследуемого лекарственного средства, является прием 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 лекарственных средств, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику исследуемых препаратов (например, карбамазепин, парацетамол, димедрол, салицилаты, фенотиазины и многие другие), а также значительное число современных наркотических средств. Следует отметить, что в приведенных 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. Серьезной проблемой использования предварительных иммунохимических тестов при скрининге добровольцев являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Ложноположительные результаты возможны в результате перекрестного реагирования в отношении некоторых компонентов пищи, т.е. могут возникнуть даже у лиц, не принимавших каких-либо препаратов, что приведет 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 приема. Как правило, клинические центры не располагают возможностями для контроля качества закупаемых тест-систем.

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

В силу изложенного 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.

5. *Подготовка заключительного отчета.* Итоговый отчет 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 отчета 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 отчета 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, получился 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.

Заключение. В связи с увеличением за последние годы исследований биоэквивалентности всех лекарственных средств требуется тщательный контроль за качеством проведения этих исследований на территории Российской Федерации и соблюдением прав и этических норм для добровольцев всех категорий. Неправильное планирование исследований по биоэквивалентности ведет к снижению эффективности лекарственной терапии и здоровья населения, падению доверия к дженерикам и повышению затрат на лекарственную терапию. Клиники, где проводятся

исследования биоэквивалентности, должны соответствовать тем требованиям, которые позволят определять эффективность и безопасность исследуемых лекарственных средств с учетом интересов добровольцев исключительно в соответствии с принципами качественной клинической практики.

Конфликт интересов заявляется.

References (Литература)

1. Kukes VG, Ramenskaya GV, Nasonov AS. Study of generic drugs — the main stage of its examination, 2006. Russian (Кукес В. Г., Раменская Г. В., Насонов А. С. Исследование генерических препаратов ЛС — основной этап их экспертизы, 2006).
2. Belousov UB. Ethical review of biomedical research: practical recommendations. Moscow, 2005. Russian (Белусов Ю. Б. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: практические рекомендации. М., 2005).
3. National standard of the Russian Federation «good clinical practice» (GOST R 52379–2005). (Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379–2005)).
4. Federal law of the Russian Federation from April 12, 2010, № 61-FZ «On circulation of medicines». Russian (Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).
5. Belousov UB. Problem of equivalence between the original and generic pharmaceutical from the position of clinical pharmacologist. *Vedomosti NTS ESMP* 2007; (1): 12–17. Russian (Белусов Ю. Б. Проблема эквивалентности оригинальных и воспроизведенных ЛС с позиции клинического фармаколога. *Ведомости НЦ ЭСМП* 2007; (1): 12–17).
6. Petrov VI, Nedogoda SV, Sabanov AV. Reproduced drugs: problems of evaluation and selection. *Vedomosti NTS ESMP* 2007; (1): 32–36. Russian (Петров В. И., Недогода С. В., Сабанов А. В. Воспроизведенные лекарственные препараты: проблемы оценки и выбора. *Ведомости НЦ ЭСМП* 2007; (1): 32–36).
7. Bioequivalence studies generics. *PHARMACY* 2006; 45 (566) Russian (Исследования биоэквивалентности дженериков. *АПТЕКА* 2006; 45 (566)).
8. Starodubov VI. Study of bioequivalence of pharmaceuticals: methodical instructions. M., 2011. Russian (Стародубов В. И. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания. М., 2011).
9. Kiselev GS. Bioequivalence and the quality of medicines. *Pharmacist* 1999. (Киселева Г. С. Биоэквивалентность и качество лекарственных средств. *Провизор* 1999).
10. Sedova NN. Rules of ethical review of initiative scientific research: a methodological Handbook for doctoral students, post-graduates and competitors of scientific degrees. Volgograd 2006. Russian (Седова Н. Н. Правила этической экспертизы инициативных научных исследований: методическое пособие для докторантов, аспирантов и соискателей ученых степеней. Волгоград, 2006).
11. Sokolov VA. Rules bioequivalence studies of medicines. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2004; 1 (1). Russian (Соколов В. А. Правила исследования биоэквивалентности лекарств. Фармакокинетика и фармакодинамика 2004; 1 (1)).