

# Подтверждение терапевтической эквивалентности – первый шаг к взаимозаменяемости лекарственных препаратов

А.Н.Миронов, А.Н.Васильев, Е.В.Гавришина, Р.Р.Ниязов, Д.П.Ромодановский, Д.В.Горячев  
ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

## Введение

Отечественный фармацевтический рынок развивается преимущественно за счет воспроизведенных препаратов, доля которых составляет от 78 до 95% [1]. По объему воспроизведенных препаратов, доступных на рынке, Россия занимает третье место после Китая и Индии [2, 3].

В связи с расширением фармацевтического рынка за счет воспроизведенных препаратов возникают вопросы оценки их эквивалентности по качеству, безопасности и эффективности в сравнении с оригинальными лекарственными препаратами, безопасность и эффективность которых доказана с помощью десятков и сотен проведенных доклинических и клинических исследований.

Данные вопросы имеют важное социальное и экономическое значение, учитывая дороговизну оригинальных лекарственных препаратов как в период действия патентной защиты, так и после ее окончания. Воспроизведенные же лекарственные препараты, как правило, значительно дешевле оригинальных, что выгодно как пациенту, так и государству, закупаящему их. Поэтому большое значение имеют вопросы доказательств того, что воспроизведенный лекарственный препарат удовлетворяет всем высоким стандартам качества, имеет сопоставимый профиль безопасности и эффективности и применяется по тем же показаниям, что и оригинальный лекарственный препарат, с целью «замещения» более дорогого на более дешевый.

Следует отметить, что сопоставимость по качеству, безопасности и эффективности есть научная модель, именуемая терапевтической эквивалентностью [4], а взаимозаменяемость – производная от этой модели. Критерии взаимозаменяемости лежат в социально-экономической и политической плоскостях. Терапевтическую эквивалентность признают на основании научных критериев, а взаимозаменяемость – исходя из сложившейся социально-экономической обстановки, т.е. терапевтически эквивалентные лекарственные препараты могут быть признаны взаимозаменяемыми. Такое признание – задача тех, кто снабжает лекарственными препаратами население. Критерии взаимозаменяемости: цена, фактическая доступность на рынке (мощность производства), защита отечественного производителя и т.д.

Однако в настоящее время в России нет инфраструктуры, позволяющей признавать тот или иной лекарственный препарат взаимозаменяемым по отношению к другому. Поэтому в настоящей статье авторы попытались пролить свет на международно признанную научную концепцию, лежащую в основе взаимозаменяемости, а также перечислить основные условия становления этой сложной системы.

## Принципы взаимозаменяемости за рубежом

За рубежом концепция взаимозаменяемости широко развита и применяется как для лекарственных препа-

ратов, полученных путем химического синтеза, – истинно воспроизведенных лекарственных препаратов, так и для лекарственных препаратов биологического происхождения – биоаналогов.

Взаимозаменяемость напрямую не является предметом условий регистрации лекарственного препарата, на нее влияют такие факторы, как ценообразование, локализация производства. Органы, уполномоченные вести предрегистрационный контроль качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, за взаимозаменяемость, как правило, не отвечают [5].

Как указывалось, в основе взаимозаменяемости лежит научная модель, именуемая терапевтической эквивалентностью, под которой понимается сопоставимость по безопасности и эффективности в заранее установленных допустимых пределах.

## Лекарственные препараты, полученные путем химического синтеза

В США еще в 1970-х годах в целях сдерживания неуклонно растущих цен на лекарственные препараты отдельные штаты стали принимать законы об их взаимозаменяемости. Ряд обращений в Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) вынудил FDA подготовить перечень терапевтически эквивалентных лекарственных препаратов (Orange Book, «Оранжевая книга») и научные принципы подтверждения такой эквивалентности [6]. Лишь лекарственные препараты, входившие в перечень, могли в дальнейшем признаваться взаимозаменяемыми.

В основах законодательства Европейского союза о лекарственных препаратах для медицинского применения (Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и совета от 6 ноября 2001 г. о кодексе Содружества о лекарственных препаратах для медицинского применения [7]) прямое юридическое определение взаимозаменяемости отсутствует. ЕС оставил решение этого вопроса на усмотрение стран-членов [5]. Однако на доктринальном уровне достаточно глубоко проработан вопрос терапевтической эквивалентности, который, как правило, сводится к подтверждению биоэквивалентности (часть 1 статьи 10 Директивы 2001/83/ЕС) лекарственных препаратов, полученных путем химического синтеза, или биоаналогичности – для лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества биологическую фармацевтическую субстанцию (часть 4 статьи 10 Директивы 2001/83/ЕС). Таким образом, указывается, что доказательство биоэквивалентности направлено на подтверждение терапевтической эквивалентности. А страны-члены, руководствуясь данными о терапевтической эквивалентности, в дальнейшем вправе самостоятельно решать вопросы взаимозаменяемости (замещения) одних лекарственных препаратов другими.

Каждая страна – член ЕС самостоятельно выбирает подходы определения взаимозаменяемости и его пределы. Например, Агентство лекарственных препаратов Швеции (Läkemedelsverket) самостоятельно составляет и ведет такой перечень на основании трех критериев: одинаковая фармацевтическая субстанция, одинаковое содержание фармацевтической субстанции, иная медицинская эквивалентность [8]. Подход к определению взаимозаменяемости Агентством лекарственных препаратов Швеции основан на концепции биоэквивалентности [9]. В Германии перечень взаимозаменяемости не составляется, признание взаимозаменяемости происходит после подтверждения биоэквивалентности, т.е. на пострегистрационном этапе. Субъектами признающими взаимозаменяемость, являются либо больничные кассы, либо работники аптек – те, кто напрямую осуществляет снабжение и отпуск лекарственных препаратов [10].

Таким образом, согласно подходам Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) и FDA термин «взаимозаменяемость» и «терапевтическая эквивалентность» представляют собой грани одной проблемы [5, 7, 11].

Согласно подходам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) концепция терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, полученных методом химического синтеза, т.е. воспроизведенных, целиком и полностью основана на биоэквивалентности сравниваемых средств [11]. Таким образом, в целом воспроизводятся подходы, используемые в США и странах ЕС [12, 13].

Наиболее подробно подходы к определению терапевтической эквивалентности описаны в США (FDA). Согласно подходу FDA терапевтически эквивалентными признаются те лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим общим критериям [6]:

1. Являются фармацевтическими эквивалентами в силу:

а) идентичного содержания одинаковой фармацевтической субстанции в одинаковой лекарственной форме при одинаковом пути введения;

б) соответствия фармакопейным или иным действующим стандартам по дозировке, качеству, чистоте и подлинности.

2. Являются биоэквивалентными, т.е.:

а) в отношении них отсутствуют известные или потенциальные причины небиоэквивалентности (например, водные растворы для внутривенного введения заведомо признаются биоэквивалентными), и они удовлетворяют приемлемым стандартам *in vitro* (биовойвер);

или

б) при наличии таких известных или потенциальных причин они удовлетворяют надлежащим стандартам биоэквивалентности (т.е. проведены исследования биоэквивалентности).

3. Подтверждены их безопасность и эффективность.

4. Сопровождаются правильной (обоснованной) информацией о лекарственном препарате в его инструкции по применению.

5. Производятся в соответствии с текущими правилами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP).

Следует отметить, что на основании этого определения можно заключить, что не всякий воспроизведенный лекарственный препарат является взаимозаменяемым по отношению к оригинальному. Это обусловлено тем, что не каждый воспроизведенный лекарственный препарат удовлетворяет 1-му критерию терапевтической эквивалентности.

## 1. Первый критерий: фармацевтическая эквивалентность и соответствие стандартам качества

Лекарственные препараты признаются фармацевтическими эквивалентами, если они содержат одинаковую(ые) фармацевтическую(ие) субстанцию(и) в той же лекарственной форме, с тем же путем введения и совпадают по дозировке или концентрации. Фармацевтически эквивалентные лекарственные препараты содержат одинаковое количество фармацевтической субстанции в той же лекарственной форме и удовлетворяют тем же фармакопейным требованиям или, в их отсутствие, стандартам препарата сравнения (т.е. по дозировке, качеству, чистоте и подлинности), но могут различаться по характеристикам, например форме, конфигурации риски, механизму высвобождения, упаковке, вспомогательным веществам (включая красители, ароматизаторы, консерванты), сроку годности и, в определенных пределах, информации о препарате [6, 14, 15].

Лекарственные препараты признаются фармацевтически альтернативными, если они в качестве фармацевтической субстанции содержат одинаковое(ые) действующее(ие) начало(а), но представляющее(ие) собой разные соли, эфиры или комплексы действующего начала или различаются по лекарственной форме или дозировке. Таким образом, лекарственные формы и дозировки в пределах одного действующего начала (международного непатентованного/группировочного наименования) являются фармацевтическими альтернативами, равно как и препараты с модифицированным высвобождением по сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением, содержащими одинаковую фармацевтическую субстанцию [6, 14, 15]. То есть фармацевтические альтернативы (например, фармацевтические субстанции в виде разных солей: периндоприла аргинин и периндоприла эрбумин) не признаются терапевтически эквивалентными.

Кроме того, важным аспектом в этом критерии является указание на удовлетворительное качество (соответствие фармакопейным или иным стандартам) лекарственного препарата. Следует отметить, что соответствие производства правилам GMP не является тем же, что и удовлетворительное качество. Требование о соблюдении принципов и правил GMP является отдельным требованием терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов (см. ниже). Таким образом, лекарственный препарат должен удовлетворять стандартам качества и производиться надлежащим образом, поскольку в некоторых случаях воспроизведенные лекарственные препараты не удовлетворяют требованиям о надлежащем их качестве [16].

## 2. Второй критерий: подтверждение биоэквивалентности

В основе концепции биоэквивалентности лежит тезис, что если лекарственный препарат содержит фармацевтическую субстанцию, которая химически идентична и поступает к месту своего действия с той же скоростью и в той степени (количестве), что и другого лекарственного препарата, то он эквивалентен такому лекарственному препарату и может заменить его [6, 12, 14]. В России же сложилось неправильное мнение, что биоэквивалентность – это исключительно подтверждение сравнительной биодоступности (как правило, эквивалентности по времени достижения максимальной концентрации и площади под кривой) [17]. Согласно подходам США [18], ЕС [14] биоэквивалентность можно подтвердить с помощью следующих методов:

1) сравнительные фармакокинетические исследования *in vivo*;

2) сравнительные фармакодинамические исследования *in vivo*;

- 3) сравнительные клинические исследования;
- 4) исследования *in vitro* (биовейвер) [13–15, 19]:
  - сравнительный тест кинетики растворения (сравнительный профиль растворения);
  - биовейвер на основании биофармацевтической классификационной системы (принадлежность фармацевтической субстанции к I или III классу по данной системе);
  - наличие подтвержденной корреляции *in vitro*–*in vivo*.

Выбор исследования зависит от места действия (точки приложения) фармацевтической субстанции (действующего начала) и способности дизайна исследования сравнить доставку фармацевтической субстанции, содержащейся в двух препаратах, к месту действия.

Под биоэквивалентными лекарственными препаратами понимаются фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые при исследованиях в схожих экспериментальных условиях проявляют сопоставимую биодоступность (см. ниже). Следует отметить, что в отличие от модели терапевтической эквивалентности в модели биоэквивалентности фармацевтические альтернативы могут быть биоэквивалентными. Один из возможных вариантов, при котором признается биоэквивалентность лекарственных препаратов [6]:

а) исследуемый препарат по скорости и степени абсорбции несущественно отличается от препарата сравнения при однократном или многократном применении в одинаковой молярной дозе фармацевтической субстанции в аналогичных экспериментальных условиях;

или

б) препарат по степени абсорбции несущественно отличается от препарата сравнения при однократном или многократном применении в одинаковой молярной дозе фармацевтической субстанции в аналогичных экспериментальных условиях, а отличия в скорости абсорбции от препарата сравнения запланированы, отражены в предлагаемой информации о лекарственном препарате и незначимы для достижения эффективной концентрации его в организме при длительном применении и для реализации клинических эффектов препарата.

Это модель фармакокинетического исследования биодоступности. Если описанные подходы неприменимы (например, не предусмотрено всасывание лекарственных препаратов в кровоток), в целях подтверждения биоэквивалентности допускается использовать другие методы исследования.

В некоторых случаях биоэквивалентность можно подтвердить с помощью *in vitro* стандарта биоэквивалентности, особенно если такое исследование *in vitro* коррелирует с данными биоэквивалентности у человека *in vivo* [13, 19]. В иных случаях биоэквивалентность также подтверждают с помощью сравнительных клинических или фармакодинамических исследований [20].

Под термином «биодоступность» понимается скорость и степень всасывания фармацевтической субстанции (действующего начала) из лекарственного препарата и ее доступности в месте действия. Биодоступность лекарственных препаратов, не всасывающихся в системный кровоток, допускается оценивать с помощью параметров, способных отразить скорость и степень доступности фармацевтической субстанции (действующего начала) в месте действия.

Биоэквивалентность характеризуется эквивалентным достижением одной и той же фармацевтической субстанции, содержащейся в двух и более лекарственных препаратах, места своего действия. В классической фармакокинетической модели такая эквивалентность достигается за счет сопоставимой скорости и

степени абсорбции фармацевтической субстанции из биоэквивалентных лекарственных препаратов.

### 3. Третий критерий: подтверждение эффективности и безопасности

Взаимозаменяемость воспроизведенных лекарственных препаратов должна признаваться лишь по отношению к оригинальным лекарственным препаратам (лекарственным препаратам сравнения), безопасность и эффективность которых подтверждена адекватными и строго контролируемые исследованиями [21, 22] и зарегистрированными на основании полного регистрационного досье. Требования к полному регистрационному досье описаны в модулях 3–5 Общего технического документа [23]; они с научной точки зрения раскрывают юридические требования к подтверждению безопасности и эффективности новых лекарственных препаратов, содержащиеся в Дополнении I к Директиве 2001/83/ЕС [7].

### 4. Четвертый критерий: правильная, обоснованная информация в инструкции по применению

Информация о препарате, содержащаяся с инструкции по применению, является неотъемлемым условием при подтверждении терапевтической эквивалентности. Инструкция по применению терапевтического эквивалентного лекарственного препарата в целом не должна отличаться от инструкции по применению оригинального лекарственного препарата (лекарственного препарата сравнения) [6]. Отсутствие унифицированной с оригинальным лекарственным препаратом информации (актуальной информации об опыте клинического применения) и путей решения этой проблемы является одним из препятствий на пути внедрения концепции взаимозаменяемости.

В настоящее время в Российской Федерации инструкции по применению воспроизведенных лекарственных препаратов во многих случаях отличаются от инструкций оригинальных лекарственных препаратов и между собой [24]. Кроме того, инструкции по применению оригинальных лекарственных препаратов могут отличаться от актуальной информации об опыте клинического применения, указанной в инструкции по применению, одобренной в стране производителя или на веб-порталах других регуляторов обращения лекарственных средств. Подобная система обеспечения унификации информации в инструкциях по применению действующим законодательством не предусмотрена. За рубежом эта информация непрерывно обновляется, приводя к постоянному внесению изменений в инструкции как оригинальных, так и воспроизведенных лекарственных препаратов. В России до 2010 г. одним из инструментов обеспечения единства информации в инструкциях по применению воспроизведенных лекарственных препаратов служил Государственный реестр типовых клинико-фармакологических статей, публиковавшийся в Государственном реестре лекарственных средств. Следует отметить, что в ЕС аналоги типовых клинико-фармакологических статей активно используются и обеспечивают одинаковость инструкций по применению на всей его территории. К ним, в частности, относятся Core Summary of Product Characteristics (типовая инструкция по применению), а также инструкции по применению, согласованные ЕМА или Координационной группой по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре по лекарственным препаратам для медицинского применения (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human, CMDh). Без обеспечения единства и непротиворечивости информации, содержащейся в инструкциях по

применению терапевтически эквивалентных лекарственных препаратов, внедрение системы взаимозаменяемости невозможно.

### 5. Пятый критерий: соблюдение правил GMP

Введение правил организации и контроля качества лекарственных средств в РФ запланировано на 1 января 2014 г. [25]. Однако реализация этих требований как с юридических, так и инфраструктурных позиций на данный момент проработана недостаточно.

На сегодняшний день неясно, каким образом будет обеспечиваться соблюдение принципов и руководств GMP на пострегистрационном этапе, в том числе зарубежными производителями готовых препаратов и фармацевтических субстанций; будет ли осуществляться признание сертификатов GMP, выданных уполномоченными органами третьих стран. Это особенно актуально в отношении стран с менее строгим по сравнению с европейским и американским регулированием качества готовых препаратов и фармацевтических субстанций, например Индии, Китая. При этом важно не только и не сколько однократное подтверждение соответствия правилам GMP на предрегистрационном этапе, а повседневное неукоснительное соблюдение этих правил на протяжении всего пострегистрационного периода, пока рассматриваемый лекарственный препарат находится в гражданском обороте РФ.

Например, в ЕС сами правила, а также их обеспечение регламентируется примерно 40 документами, занимающими в общей сложности 500–600 страниц [26].

### Биологические лекарственные препараты Опыт США

В основе взаимозаменяемости биологически аналогичных лекарственных препаратов (биоаналогов) лежит концепция биоаналогичности [5], представляющая разновидность терапевтической эквивалентности в отношении лекарственных препаратов биологического происхождения.

Несмотря на то что вопросы взаимозаменяемости биоаналогов в США стоят достаточно остро, FDA до сих пор не утвердило научные подходы и детальные нормативно-правовые требования к подтверждению биоаналогичности [27]. Однако такие требования, вероятно всего, в скором времени появятся, поскольку на то есть прямое указание конгресса, выразившееся в принятии Закона о ценовой конкуренции лекарственных препаратов и инновациях от 2009 г. [28]. Указанный закон вносит изменения в секцию 262 главы 42 Кодекса федеральных постановлений (регулирующей вопросы регистрации биологических лекарственных препаратов).

В части «i» обновленной секции 262 главы 42 упомянутого Кодекса дано определение биоаналогам [28].

Термин «биоаналог», или «биоаналогичность», в отношении биологического лекарственного препарата означает, что:

а) биологический лекарственный препарат высокоаналогичен лекарственному препарату сравнения, несмотря на небольшие различия в клинически неактивных компонентах;

б) отсутствуют клинически значимые различия между биологическим лекарственным препаратом и лекарственным препаратом сравнения с точки зрения безопасности, чистоты и активности.

При этом в пункте 4 части «i» секции 262 главы 42 упомянутого Кодекса отдельно указано, что подтверждение биоаналогичности влечет за собой признание взаимозаменяемости, которая трактуется как отсутствие необходимости в медицинском вмешательстве при замене одного биологического лекарственного препарата другим [28].

К тому же ведомство в середине 2012 г. опубликовало проекты руководств о научных принципах подтверждения биоаналогичности [29–31].

При этом научный диспут все более и более набирает обороты, на первое место встают вопросы подтверждения аналогичного качества – метод «отпечатков пальцев», выделяются разные степени аналогичности, на основании которых предполагается предъявлять разные требования к объему доклинических и клинических исследований [32–34].

Таким образом, несмотря на возможность признания взаимозаменяемости биологических лекарственных препаратов в принципе, США не выработали четких критериев такого признания.

### Опыт ЕС

Согласно части 4 статьи 10 Директивы 2001/83/ЕС [7]: если биологический лекарственный препарат, аналогичный биологическому лекарственному препарату сравнения, не подпадает под определение воспроизведенного лекарственного препарата, особенно в силу различий по сырью или различий в процессах производства между биологическим лекарственным препаратом и биологическим лекарственным препаратом сравнения, в отношении таких различий необходимо представить соответствующие результаты доклинических и клинических исследований. Вид и объем представляемых дополнительных данных должны удовлетворять соответствующим критериям, указанным в Дополнении I и соответствующих подробных руководствах [35–37]. Прочие результаты испытаний и исследований из дося лекарственного препарата сравнения представлять не требуется (см. обсуждение вопроса полного регистрационного досье). В обоснование упомянутого тезиса о необходимости подтверждать биоаналогичность Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) 21 января 2013 г. выпустило коммюнике о лекарственных препаратах, содержащих ботулотоксин. Все они: Ботокс, Ксеомин, Диспорт, Миоблок – были зарегистрированы в качестве оригинальных, их биологическая аналогичность друг другу не подтверждалась, поэтому они не являются терапевтически эквивалентными (взаимозаменяемыми), что и требует отражать регулятор в инструкции по применению каждого из лекарственных препаратов [38].

В отличие от терапевтической эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов с немедленным высвобождением концепция терапевтической эквивалентности биоаналогов, а также липосомальных лекарственных препаратов, лекарственных препаратов с разным механизмом модифицированного высвобождения, лекарственных препаратов для местного и наружного применения и т.п. в Европе, как и в США, проработана недостаточно полно [5].

Тем не менее отдельные страны ЕС так или иначе регулируют такие вопросы. Например, в упомянутом перечне, разработанном Агентством лекарственных препаратов Швеции, помимо замещаемых (взаимозаменяемых) воспроизведенных лекарственных препаратов представлены также замещаемые биоаналоги [8].

Комиссия по оценке лекарственных препаратов (Medicines Evaluation Board) – регулятор Королевства Нидерландов – считает возможным применение биоаналогов, таким образом признавая их терапевтическую эквивалентность, однако рекомендует воздерживаться от бесконтрольной замены биологических лекарственных препаратов и продолжать терапию одним препаратом как можно дольше [5].

В Германии взаимозаменяемость биоаналогов и их регистрация – это две разные процедуры. Биоаналоги не являются автоматически взаимозаменяемыми. Автоматическая взаимозаменяемость признается лишь в отношении параллельно дистрибутируемых биоана-

логов, поскольку они производятся на одной площадке. В остальных случаях решающее слово о взаимозаменяемости остается за врачом [10]. Таким образом, саму взаимозаменяемость, как указывалось, признает не регистрирующий орган, а субъекты, занимающиеся снабжением лекарственных препаратами или их назначением [10].

### Подходы ВОЗ

Подходы к терапевтической эквивалентности биологических лекарственных препаратов (биоаналогов) ВОЗ проработаны лишь на принципиальном уровне [39]. ВОЗ настаивает, что подтверждение биоаналогичности равносильно подтверждению терапевтической эквивалентности, влекущему за собой признание взаимозаменяемости [39]. Согласно ВОЗ взаимозаменяемость биологических лекарственных препаратов носит в первую очередь социальную направленность; ее основной целью является равный доступ каждого человека к качественным, безопасным и эффективным лекарственным препаратам [39].

Тем не менее в отличие от ЕС, распространившего правила биоаналогичности на все лекарственные препараты, содержащие биологические фармацевтические субстанции [7], ВОЗ на сегодняшний день фокусирует свое внимание лишь на биотехнологических лекарственных препаратах, полученных с помощью технологии рекомбинантной ДНК [39].

### Взаимозаменяемость в РФ

На сегодняшний день взаимозаменяемость лекарственных препаратов в международно признанном ее понимании в РФ отсутствует. Это обусловлено несогласованностью отечественного законодательства в сфере обращения лекарственных средств с зарубежными (и в первую очередь европейскими) подходами, а также отсутствием базовых предпосылок обеспечения терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости, а именно надлежащих практик: производственной, дистрибьюторской, лабораторной, клинической и фармаконадзорной.

Законодательные определения воспроизведенного лекарственного препарата, биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности некорректны [25], определения (биодоступность, взаимозаменяемость, препарат сравнения и т.д.), содержащиеся в проекте поправок к Федеральному закону от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [40], также требуют доработки с учетом общепринятых подходов.

Например, под терапевтической эквивалентностью, согласно этому закону, понимается «одинаковость свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также одинаковость показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении», подтверждаемая путем проведения клинического исследования [40], что противоречит международно признанным подходам.

Все перечисленное препятствует подтверждению терапевтической эквивалентности на теоретическом уровне, поскольку терминологическая путаница позволяет по-разному трактовать критерии терапевтической эквивалентности и условия их выполнения, а также не позволяет обеспечивать ее в реальности, поскольку контроль и надзор за выпущенными в оборот лекарственными препаратами не соответствует общемировым стандартам.

### Заключение

Таким образом, за рубежом лекарственные препараты синтетического происхождения признаются терапевтически эквивалентными (и впоследствии взаимозаменяемыми), если они удовлетворяют изложенным

критериям, несмотря на возможные различия в других характеристиках, например форме, конфигурации риски, механизмах высвобождения, упаковке, некоторых вспомогательных веществах (например, красителях, ароматизаторах, консервантах), сроке годности, незначимой информации о препарате (например, наличие определенных фармакокинетических сведений) и условиях хранения.

Если такие сведения значимы для лечения отдельного пациента, лечащему врачу целесообразно потребовать отпуск препарата по торговому наименованию. Тем не менее, учитывая это ограничение, считается, что препараты, расцененные как терапевтически эквивалентные, допускается заменять с обоснованным ожиданием, что замененный препарат проявит тот же профиль клинической эффективности и безопасности, что и назначенный по торговому наименованию препарат [6].

Кроме того, каждый зарегистрированный лекарственный препарат должен быть объектом непрерывного регуляторного наблюдения. Время от времени производители зарегистрированных препаратов могут нарушать одно или несколько положений требований к их качеству, безопасности и эффективности. В этом случае следует предпринимать необходимые принудительные меры по прекращению нарушения, обеспечивая изъятие препарата из оборота путем добровольного отзыва, конфискации или иных принудительных мер.

Вопросы пострегистрационного обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов стоят наиболее остро, поскольку, несмотря на то что по результатам экспертизы лекарственных средств регистрируются качественные, безопасные и эффективные лекарственные препараты, на пострегистрационном этапе контроль за соблюдением принципов и руководств GMP снижается, а процедуры фармаконадзора, эквивалентные зарубежным стандартам, не выполняются.

Что касается биологических препаратов, в настоящее время разработаны строгие подходы к подтверждению их терапевтической эквивалентности, однако четкие критерии установления взаимозаменяемости все еще находятся на этапе активной разработки. В разных странах ЕС, США, а также в ВОЗ подходы к определению биоаналогичности различаются, однако можно выделить основные положения, которые могли бы применяться в России:

- Взаимозаменяемость биологически аналогичных лекарственных препаратов (биоаналогов) и концепция биологической аналогичности тесно взаимосвязаны друг с другом.
- Биоаналогичность подразумевает отсутствие клинически значимых различий между биологическим лекарственным препаратом и лекарственным препаратом сравнения с точки зрения качества, безопасности и эффективности, подтвержденное результатами соответствующих испытаний и исследований.
- Необходимо воздерживаться от бесконтрольной замены биологических лекарственных препаратов, несмотря на их биоаналогичность, и продолжать терапию одним препаратом как можно дольше.

### Выводы

Учитывая изложенное, а также принимая во внимание зарубежный опыт применения концепций терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости, при подготовке отечественной концепции взаимозаменяемости лекарственных препаратов необходимо:

1. Иметь международно принятые определения взаимозаменяемости, терапевтической эквивалентности, биоэквивалентности, биодоступности и воспроизведенного лекарственного препарата.

2. Рассмотреть вопрос о возможности признания биоаналогичных лекарственных препаратов как взаимозаменяемых, с учетом описанных положений.

3. Предусмотреть разные правила подтверждения биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности разных лекарственных форм, физико-химических и/или фармакокинетических свойств фармацевтических субстанций (процедура биоэквивалентности, возможность проведения фармакодинамических и иных, помимо изучения биодоступности, фармакокинетических и клинических исследований).

4. Обеспечить унификацию информации о препарате, содержащейся в инструкциях по применению всех воспроизведенных лекарственных препаратов.

5. Описать принципы выбора препарата сравнения (в том числе оригинального препарата).

6. Охватить концепцией взаимозаменяемости упаковщиков, фасовщиков и дистрибьюторов лекарственных препаратов; лекарственные препараты, произведенные на разных производственных площадках.

7. Предусмотреть юридические последствия признания взаимозаменяемости, поскольку оценка терапевтической эквивалентности есть научное суждение, основанное на доказательствах, тогда как принцип взаимозаменяемости включает социальную и экономическую составляющую, формируемую государством и направленную на создание большей доступности лекарственной терапии для потребителей.

#### Литература

1. Юрель Н.В. Анализ состояния фармацевтического рынка России. Ремедиум. 2009; 2: 7.
2. Давыдова К.С. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Фармация. 2011; 3: 51–4.
3. Давыдова К.С., Шохин И.Е., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике. Вестник фармации. 2010; 3: 66–8.
4. Мионов А.Н., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. и др. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы. Ремедиум. 2013; 10: 8–17.
5. Truus Jansse-de Hoog, European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2011/06/WC500107873](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107873)
6. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 33rd (2013) [Orange Book]. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version: 20/01/2011). OJ L 311, 28.11.2001, p. 67.
8. Utbybara läkemedel. Läkemedelsverket (Medical Products Agency). [http://www.lakemedelsverket.se/upload/bal-so-och-sjukvard/forskning/utbytbarhet/gk\\_utbytbara%20grupper\\_121130.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/bal-so-och-sjukvard/forskning/utbytbarhet/gk_utbytbara%20grupper_121130.pdf)
9. Gustafsson L.L. Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. [http://www.hauptverband.at/mediaDB/777660\\_Generics\\_in\\_Sweden.pdf](http://www.hauptverband.at/mediaDB/777660_Generics_in_Sweden.pdf)
10. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов в ФРГ. PharmActa: Quality and Standards, Москва, 2013 [электронный ресурс].
11. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (Annex 7). World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. [http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/TRS937/WHO\\_TRS\\_937\\_annex7\\_eng.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937_annex7_eng.pdf)
12. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Sec. 355 New Drugs, (j) Abbreviated new drug applications. United States Food and Drug Administration. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355.htm>
13. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (08/01/00). United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>
14. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Part 320 – Bioavailability and Bioequivalence Requirements, Subpart A—General Provisions, Sec. 320.1 Definitions(e). United States Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?r=320.1>
15. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

16. Денисова Т.А., Садчикова Н.П. Пробл. репродукции. 2010; 3: 117–24.
17. Методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» (утв. Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 30 августа 2004 г.).
18. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations (03/01/03). United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070124.pdf>
19. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (08/01/97). United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070237.pdf>
20. Draft Guidance on Acarbose. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM170242.pdf>
21. Title 21 Code of Federal Regulations, Sec. 314.126 Adequate and well-controlled studies. United States Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?r=314.126>
22. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078749.pdf>
23. Presentation and content of the dossier: Common Technical Document (CTD). The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)
24. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
25. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Принят Гос. Думой 24 марта 2010 г. с изменениями и дополнениями по состоянию на 6 декабря 2011 г.]. Российская газета – Федеральный выпуск № 5157 от 12 апреля 2010 г.
26. Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)
27. Kurt R. Karst, FDA: Law Blog. [http://www.fdalawblog.net/fda\\_law\\_blog\\_hyman\\_pbelps/2013/01/biosimilar-substitution-battles-are-brewing-at-the-state-level.html](http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_pbelps/2013/01/biosimilar-substitution-battles-are-brewing-at-the-state-level.html)
28. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf>
29. Guidance for Industry on Biosimilars: Q & As Regarding Implementation of the BPCI Act of 2009 (Draft Guidance Updated for 508 on 3/22/12). Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm259797.htm>
30. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (Draft Guidance). Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
31. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Draft Guidance). Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>
32. Shapiro M, United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/FinalDownload/DownloadId-5269EEA4335F5B267F8BF5B531A3D498/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf>
33. Mattaliano RJ. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/FinalDownload/DownloadId-5269EEA4335F5B267F8BF5B531A3D498/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf>
34. McCamish M. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/FinalDownload/DownloadId-5269EEA4335F5B267F8BF5B531A3D498/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf>
35. Similar biological medicinal products (CHMP/437/04). European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)
36. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005). European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf)
37. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BWP/42832/2005). European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf)

38. *New Labelling Information for all Botulinum Toxin Products: Botox/Botox Cosmetic, Dysport, Xeomin/Xeomin Cosmetic and Myobloc. Health Canada.* [http://www.hc-sc.gc.ca/abc-asc/media/advisories-avis/2013/2013\\_07-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/abc-asc/media/advisories-avis/2013/2013_07-eng.php)  
 39. *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) (WHO/BS/09.2110). World Health Organization.* [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)

40. *Проект Федерального закона от 3 сентября 2013 г. «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1 части второй Налогового кодекса Российской Федерации».* Министерство здравоохранения Российской Федерации. [https://www.rosminzdrav.ru/docs/doc\\_projects/956](https://www.rosminzdrav.ru/docs/doc_projects/956)

## Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак

Д.И.Трухан<sup>1</sup>, Л.В.Тарасова<sup>2</sup>, М.А.Акимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова, Чебоксары

**П**ервичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы оказания медицинской помощи и оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара. ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами). Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами.

Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Основным действующим лицом становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь.

Объем лечебно-диагностических манипуляций, которые обязан выполнять врач общей практики, очень разнообразен и позволяет расширить объемы медицинской помощи при неврологической, хирургической патологии, эндокринных заболеваниях, болезнях ЛОР-органов, патологии глаз, урологических и кожных болезнях, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов. Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более 1/3 посещений к врачам-специалистам, соответственно уменьшая число направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов в отдельных видах специализированной помощи.

Боль является одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью. Для многих заболеваний характерна определенная схема возникновения и развития боли, которая нередко является патогномоничной. При наличии у пациента болей врач всегда должен анализировать их, учитывая следующие характеристики: начало, развитие, миграцию, характер, интенсивность, локализацию и иррадиацию, продолжительность, причины усиления и облегчения болей [1].

Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией перифе-

рических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного травмой, воспалением, отеком или ишемией тканей, стойким спазмом поперечно-полосатых или гладких мышц, хирургическим вмешательством и др. [2, 3].

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [4].

Говоря о боли, следует помнить о болевом пороге, который индивидуален для каждого, а один и тот же уровень раздражения может восприниматься в различной степени выраженности субъективного болевого ощущения, как в незначительной, так и в сильной боли для разных людей [5]. Следует отметить и то, что в зависимости от особенностей восприятия боли пациенты делятся на 4 так называемых ноцицептивных, или болевых типа (от лат. *posse* – повреждение, причиняющее страдания). Ноцицепция – нейрофизиологическое понятие, обозначающее восприятие, проведение и центральную обработку сигналов о вредоносных процессах или воздействиях. Это физиологический механизм передачи боли, не затрагивающий описание ее эмоциональной составляющей. Необходимо отметить, что само проведение болевых сигналов в ноцицептивной системе не эквивалентно ощущаемой боли [5].

Боль относится к наиболее распространенным субъективным признакам заболевания и подразделяется на острую и хроническую. Под острой (преходящей) болью понимают боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием и продолжается от 1–3 мес до нескольких лет [4, 6].

Боль является междисциплинарной медицинской проблемой. Адекватное обезболивание – это не только оказание помощи при возникновении острой боли, но и предупреждение запуска патологического каскада для развития хронического болевого синдрома (БС).

### Терапия боли

Своевременное и правильное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия