

20. Ullman D. *The international Homeopathic Renaissance / D. Ulman // The Berlin Journal on Research in Homoeopathy*. – 1991. – Vol. 1, № 2. – P. 118–120.

Резюме

Сергеева О.Ю. *Міждисциплінарні аспекти вивчення гомеопатії в структурі освітніх програм на післядипломному етапі.*

Гомеопатію розглянуто як єдину наукову систему, статистичними даними та станом фармацевтичного ринку багатьох країн підкреслено всесвітнє відродження гомеопатії. Обґрунтовано актуальність подальшого удосконалення та поширення викладання гомеопатичної доктрини на академічному рівні, що обумовлено зростанням зацікавленість лікарів різної фахової спрямованості, які використовують гомеопатію як основну або компліментарну терапевтичну систему.

Ключові слова: загальна практика-сімейна медицина, лікарі-інтерни, гомеопатія.

Резюме

Сергеева О.Ю. *Междисциплинарные аспекты изучения гомеопатии в образовательных программах на последипломном этапе.*

Гомеопатия рассматривается как единая научная система, статистические данные и состояние фармацевтического рынка многих стран подчеркивает всемирное возрождение гомеопатии. Обоснована актуальность дальнейшего усовершенствования и распространения преподавания гомеопатии на академическом уровне, что обусловлено растущим интересом врачей различных специальностей, использующих гомеопатию как основную или комплиментарную терапевтическую систему.

Ключевые слова: общая практика-семейная медицина, врачи-интерны, гомеопатия.

Summary

Sergeyeva O.Yu. *Interdisciplinary aspects of homoeopathy studying in the educational programs at the post-graduate stage.*

Homoeopathy is considered as a single scientific system, statistical data and state of pharmaceutical market of many countries emphasizes the world revival of homoeopathy. Actuality of further improvement and distribution of teaching homoeopathy at the academic level is reasonable, that is caused by increasing interest of doctors of different specialties using homoeopathy as basic or complementary therapeutic system.

Key words: general practice – family medicine, internship doctors, homoeopathy.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Иванова

УДК 615.014.2/038/036.8

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ И ЕЕ РОЛЬ В ОБЕСПЕЧЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ

О.А. Тарасенко

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

В течение нескольких последних десятилетий Украина переживает демографический кризис. Он является отражением, как экономических проблем, так и проблем в области здравоохранения, и отсутствия традиций здорового образа жизни, и загрязнения окружающей среды [14]. Почти аксиомой считается, что снижение рождаемости в стране вызвано падением уровня и качества жизни.

К одному из основных показателей качества жизни населения относится качество здравоохранения. В идеале лекарственные препараты должны не только влиять на текущее состояние пациентов, но и повышать качество их жизни, способствовать полной социальной адаптации. Это возможно только при условии использования лекарственных средств высокого качества. Применение препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью приводит к снижению эффективности терапии социальнозначимых заболеваний (туберкулеза, синдрома приобретенного иммунодефицита, онкологических заболеваний, патологии сердечно-сосудистой системы и т. д.), учащению случаев тяжелых осложнений и инвалидности [2, 4, 32].

Одним из методов доказательства качества генерического лекарственного препарата является изучение биоэквивалентности (БЭ). Исследование биоэквивалентности в настоящее время – ключевой параметр, определяющий возможность регистрации воспроизведенного лекарственного средства в США, Канаде, Японии, Европейском Сообществе [19, 29]. По определению ВОЗ два лекарственных препарата считают биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны, имеют одинаковую биодоступность и при назначении в одинаковой дозе обеспечивают должную эффективность и безопасность [16].

В Европе два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны или альтернативны и если их биодоступность (скорость и степень всасывания) после введения в одинаковой молярной дозе сходна в такой степени, что их эффективность и безопасность в основном одинаковы [36].

В США биоэквивалентные лекарственные препараты – это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях [1].

Биодоступность – клинико-фармакологический термин, обозначающий часть лекарственного препарата, достигающую системного кровотока [17]. Выражается в процентах. При внутривенном введении биодоступность препарата равна 100 %. При введении лекарства другими путями величина биодоступности меньше из-за неполного всасывания препарата и метаболизма при первом прохождении печени. Абсолютная биодоступность – часть лекарственного препарата, которая достигла системного кровотока вычисляемая как отношение "площади под кривой концентрация препарата-время" (AUC) после введения данным методом к аналогичному показателю после внутривенного введения. Выражается в процентах.

Исследования БЭ проводятся в три этапа:

1. Клиническая часть проводится в центрах, имеющих соответствующую аккредитацию; и лицензию, включает в себя: подбор добровольцев, соответствующих критериям включения, выполнение требований протокола, стандартизация условий проведения исследования, отбор и хранение проб;

2. Биоаналитическая часть проводится в фармакокинетических лабораториях, включает в себя: разработку методики и ее валидация, определение активного вещества в биоматериале;

3. Фармакокинетический и статистический анализ включает в себя обработку полученных данных, их оценку и подготовку заключительного отчета.

Изучение БЭ лекарственных средств является одним из видов клинических испытаний, где субъектом исследования является в большинстве случаев здоровый человек. Поэтому к таким исследованиям предъявляют те же требования, что и ко всем другим клиническим испытаниям. Исследование БЭ проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации, международными нормативными требованиями [29, 31] и регулятивными документами страны, в которой осуществляется исследование. Исследования БЭ являются нетерапевтическими исследованиями, поэтому нет непосредственной клинической пользы для добровольцев.

Фармакотерапевтическое действие препарата зависит от многих факторов. Одни из них касаются непосредственно лекарственно-

го препарата, другие связаны с индивидуальными особенностями организма человека (наличие сопутствующей патологии, уровня метаболических процессов в печени и т.д.). В связи с этим при исследовании БЭ необходимо очень тщательно подходить к подбору его участников. Согласно рекомендациям контингент испытуемых для изучения БЭ должен отвечать следующим требованиям [19, 20, 31]:

– быть максимально однородным. В исследование включают лиц в возрасте от 18 до 55 лет. Масса их тела должна быть в пределах возрастной нормы для данного пола;

– не иметь каких-либо заболеваний. В исследование должны включаться преимущественно здоровые добровольцы. В некоторых случаях, например, наличие у исследуемого препарата серьезных известных побочных эффектов, что может нанести здоровью добровольцев серьезный ущерб, в испытание корректнее включать пациентов;

– состоять из мужчин и женщин. Для женщин оценку риска нужно определять индивидуально и они должны быть предупреждены о возможном риске для плода в случае беременности. В некоторых исследованиях участие женщин возможно только при документально доказанной хирургической стерильности.

– соответствовать точным критериям включения в исследование. Также должны быть определены и критерии исключения. Пригодность добровольцев к участию в исследовании должна быть подтверждена с помощью стандартных лабораторных тестов, данных анамнеза и физического обследования. До и в процессе исследования можно проводить специальные медицинские обследования, необходимость которых обусловлена особенностями фармакологических свойств изучаемого препарата;

– предпочтительно быть некурящими. В противном случае они должны быть идентифицированы как таковые.

Возможно формирование банка добровольцев и пациентов для участия в проведении подобных исследований или замене выбывших по каким-то причинам участников испытания (отказ от дальнейшего сотрудничества, появление побочных или нежелательных реакций при приеме лекарственного средства, несоблюдение условий протокола проводимого исследования) [5, 8].

Обычно количество испытуемых, участвующих в изучении БЭ устанавливается при использовании статистических методов. На количество могут влиять также используемые клинические и аналитические кри-

терии. Согласно международным регламентам, количество добровольцев должно быть не менее 12. Как правило, проведение исследования БЭ осуществляется на 18 или 24 здоровых добровольцах [9, 19, 20, 31, 33].

Исследование БЭ является особым видом клинических испытаний, имеющим отличительные черты дизайна и проведения. Золотым стандартом изучения БЭ в нашей стране является рандомизированное перекрестное клиническое исследование (рис. 1) [6, 9]. Здоровые добровольцы, отвечающие критериям включения/исключения в исследование, случайным образом распределяют на 2 группы. Испытуемые обеих групп получают натошак однократно исследуемые препараты. 1-я группа получает исследуемое лекарственное средство (Режим А), 2-я группа – оригинальное лекарственное средство в той же дозе (Режим В). После так называемого интервала «отмывки», составляющего не менее 5-10 периодов полувыведения исследуемого лекарственного средства, 1-я группа испытуемых получает оригинальный препарат (Режим В), а 2-я группа – исследуемый. Таким образом, каждый испытуемый получает как стандартный препарат, так и тестируемый. Преимуществами перекрестного дизайна являются возможность исключения влияния вариации показателей между субъектами исследования и существенно уменьшить число участников без потери валидности полученных результатов. Параллельный дизайн исследования может быть применен, если исследуемое лекарственное средство характеризуется очень продолжительным периодом полувыведения и применение перекрестного дизайна нецелесообразно.

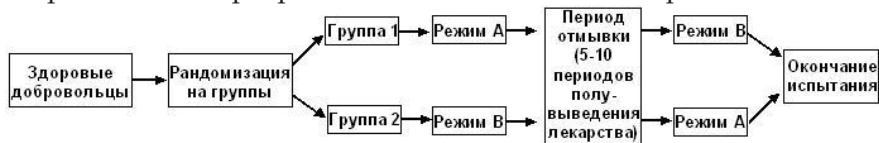


Рис. 1. Схема дизайна перекрестного исследования биоэквивалентности.

Использование однократного введения препаратов не позволяет оценить их БЭ при длительном применении. Особенно это важно для препаратов, существенную роль в биологическом действии которых имеет эффект накопления. В таком случае сравнение биодоступностей изучаемых препаратов проводится после определенного периода приема и установления равновесной концентрации действующих веществ в крови.

Немаловажным в проведении изучения БЭ является обеспечение стандартных условий для испытуемых на период проведения исследования для минимизации изменчивости всех факторов (интра- и интериндивидуальных) за исключением тех, которые относятся до тестирования лекарств [3]. Стандартизации подлежат:

- диета (пищевой и водный режим, исключение употребления алкоголя, кофеина, наркотических средств, концентрированных соков). В большинстве тестирование лекарств проводятся натощак (никакой еды от вечера, предваряющего прием). В США, тем не менее, существуют утвержденные рекомендации по учету влияния приема пищи на биодоступность и БЭ лекарственных средств «Исследования влияния приема пищи на процесс биодоступности и биоэквивалентности» [21]. Прием жидкости также может значительно влиять на прохождение по ЖКТ оральных лекарств, поэтому объем жидкости строго регламентируется (минимум 150 мл);

- отсутствие сопутствующей терапии (полное исключение или ограничение приема лекарственных средств до и в период проведения исследования);

- физическая нагрузка;

- режим дня;

- время пребывания в исследовательском центре;

- время окончания исследования.

Еще раз следует отметить, что, говоря о БЭ, подразумеваются сравнительные испытания. В связи с этим возникает вопрос о выборе препарата сравнения или, иначе, эталона. Общеизвестно, что сравнение БЭ препарата-генерика следует осуществлять с оригинальным продуктом [1]. Однако иногда бывает трудно установить какой препарат первым вышел на мировой рынок или инновационный препарат известен, но перестал производиться, а потому его образцы фактически недоступны для использования в сравнительных испытаниях.

Рекомендации ВОЗ в отношении эталонных препаратов сводятся к следующему [25]:

БЭ генерика следует определять по отношению к оригинальному лекарственному препарату. Если он не представлен на национальном рынке, то его берут из указанного в перечне (первичный рынок), где, по мнению компании-производителя, он более всего отвечает требованиям, предъявляемым к качеству, безопасности, эффективности и маркировке.

При невозможности использования оригинального лекарственного препарата стандартом может служить лекарственный препарат, лидирующий на рынке страны, если подтверждены его качество, безопасность и эффективность.

При отсутствии препарата-лидера регистрируемый генерик производят в соответствии с местными, государственными или региональными стандартами, в том числе Международной фармакопеей и Руководством ВОЗ по регистрационным требованиям для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, выпускаемых несколькими производителями [38].

Первый вариант перечня эталонных препаратов «Международные препараты сравнения, применяемые для тестирования биоэквивалентности» был опубликован ВОЗ в 1999 г. и содержал около 300 позиций. Пересмотренная версия этого списка была представлена в 2002 г. [25]. Список референтных препаратов составлен также Европейским агентством по оценке лекарственных средств в Европейском союзе, в США он прописан в «Оранжевой книге» [1]. В Украине приказом МЗ Украины № 663 от 07.09.2009 г. утвержден «Перечень референтных лекарственных средств, которые рекомендуются для использования при доказательстве эквивалентности (взаимозаменяемости) лекарственных средств» [13].

Установление БЭ двух препаратов заключается в сравнении как степени и скорости всасывания лекарства, так и характера распределения препарата в тканях и жидкостях организма и особенностей его выведения. Степень и скорость поступления активного вещества в биологические среды организма характеризуют такие фармакокинетические параметры как максимальная концентрация (C_{max}), площадь под фармакокинетической кривой (изменение концентрации активного вещества в плазме или сыворотке крови во времени) (AUC) и время достижения максимальной концентрации (t_{max}). Специфику элиминации препарата из организма описывают период полувыведения ($t_{1/2}$) и константа элиминации (K_{el}).

При изучении фармакокинетики лекарственного средства производят измерение концентрации либо непосредственно активной субстанции, либо ее метаболитов в биологических средах организма в определенные моменты времени с последующим построением фармакокинетической кривой – зависимости концентрации от времени (рис. 2). Биологическим субстратом для определения содержа-

ния активного ингредиента или его метаболитов может быть кровь, моча, слезь и т.д. Наиболее часто в качестве биоматериала используют плазму крови. Образцы должны быть отобраны с частотой, достаточной для оценки C_{max} , AUC и других параметров. Кратность отбора образцов для определения аналита устанавливается на основе данных о фармакокинетики активного вещества. Отбор должен производиться перед приемом дозы, по крайней мере 1–2 отбора до C_{max} , 2 отбора при C_{max} и 3–4 отбора во время фазы элиминации. Более жесткие требования по определению фармакокинетических параметров предъявляются FDA: рекомендуется определять не менее 3 точек на восходящей части кривой и не менее 5–6 точек на нисходящей части кривой, что, соответственно поможет определить параметры всасывания, быстрой и медленной фазы выведения фармакологического препарата из организма [19, 20].

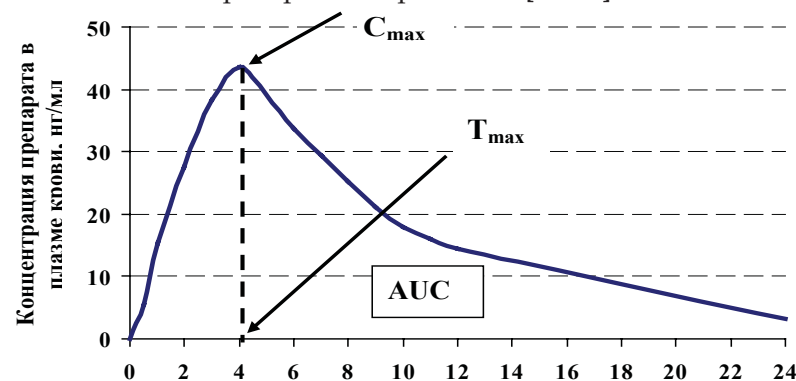


Рис. 2. Фармакокинетическая кривая. Основные параметры фармакокинетики: C_{max} – пиковая концентрация активного вещества, t_{max} – время достижения максимальной концентрации, AUC – площадь под фармакокинетической кривой (изменение концентрации активного вещества в плазме или сыворотке крови во времени).

Все биоаналитические методы, которые используются для установления содержания активного ингредиента или его метаболитов должны четко характеризоваться и полностью валидироваться (согласно правил ICH Q2A, Q2B) [26, 27]. Главная цель валидации – доказать, что выбранная аналитическая методика пригодна для надежного количественного определения концентрации в анализируемой пробе, т.е. в специфическом биологическом материале. Биоаналитическая

часть должна проводиться согласно предварительно утвержденных СОП и требований надлежащей лабораторной практики [7, 28].

В дальнейшем для каждого добровольца рассчитывают индивидуальные фармакокинетические параметры, необходимые для оценки БЭ сравниваемых препаратов. Строятся графики зависимости средних значений концентрации от времени для обоих препаратов в исходных единицах и полулогарифмической шкале.

На следующем этапе проводится сравнительный анализ C_{max} , AUC , t_{max} для испытуемого (тестируемого – Т) и референтного (R) лекарственного средства, путем оценки их отношения Т/Р для каждого из указанных фармакокинетических параметров в прямом, а для C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ также и в логарифмически преобразованном виде (рис. 3).

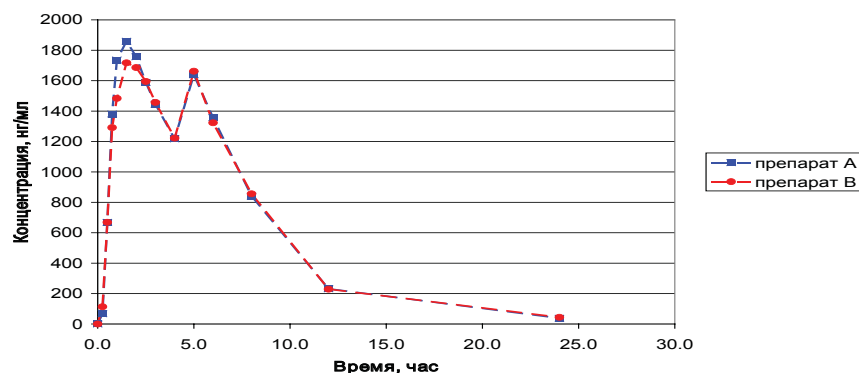


Рис. 3. Совмещенные кривые зависимостей «концентрация–время (средние арифметические).

Для оценки БЭ используется метод, основанный на 90 % доверительном интервале для отношения средних логарифмически преобразованных значений анализируемых фармакокинетических параметров (C_{max} и AUC_{0-t}) для тестового и референтного лекарственного средства [34].

Препараты считаются биоэквивалентными, если 90% доверительный интервал для отношения средних логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} и C_{max} находится в пределах 0,8000÷1,2500 (80,00÷125,00 %) [18, 35]. Такие рамки были выбраны произвольно, исходя из мнения о том, что при вариации концентрации лекарственного вещества в плазме крови до 20% различия в показателях биодоступности не будут превышать 3-5% и это не окажет негативного влияния на эффективность [19, 31].

Препараты не будут считаться биоэквивалентными если:

- средние значения находятся внутри диапазона 80,00÷125,00 %, а их 90 % выходят за рамки диапазона;
- средние значения находятся вне диапазона, а их 90% доверительные интервалы пересекают рамки диапазона;
- средние значения и их 90 % доверительные интервалы находятся вне диапазона 80,00÷125,00 % препарата сравнения.

Данный подход к оценке БЭ не лишен недостатков. Особенно это касается БЭ препаратов с узкой терапевтической широтой, средств, обладающих высокой индивидуальной вариабельностью, и эндогенных субстанций, например гормонов, аминокислот, исходные уровни которых в организме пациентов могут значительно различаться. Все это требует разработки новых критериев БЭ.

Все этапы проведения исследования должны тщательно фиксироваться, анализироваться, описываться в соответствии с предварительно разработанным протоколом клинического испытания и стандартными операционными процедурами по проведению испытания и представляться в подробном отчете. Отчет об исследовании биодоступности или БЭ оформляется согласно требованиям ICH GCP к отчетам о клинических испытаниях [23].

В развитых странах у генериков и оригинальных препаратов единые требования выхода на рынок [30, 36]. Регистрация лекарственного средства возможна только в том случае, если оно отвечает определенным требованиям: эффективность, безопасность, качество. Если на генериковый препарат получено одобрение – это значит, что он отвечает жестким стандартам, установленным в отношении подлинности, дозировки, качества, чистоты и эффективности препарата.

Процесс регистрации генерического препарата предусматривает несколько обязательных этапов исследования:

1. Изучение химической эквивалентности.
2. Изучение фармацевтической эквивалентности.
3. Изучение биологической эквивалентности.

В США и европейских странах в регистрационное досье генерика входят:

- информация о полном составе препарата (активное вещество и добавки);
- описание метода производства;
- описание методов контроля, используемых производителем;

– результаты фармакологических тестов активной субстанции и конечного продукта;

– сертификат GMP на производство;

– данные, подтверждающие БЭ оригинальному препарату (отсутствие существенных различий скорости и степени абсорбции активного вещества в организме человека).

Простое исследование генерика на пациентах также может быть проведено, однако оно ни в коей мере не может заменить определение БЭ как доказательства подобия генерика оригинальному препарату.

FDA располагает целым рядом документов по проведению исследований биоэквивалентности, среди них:

1. Исследования биодоступности и биоэквивалентности лекарственных препаратов для внутреннего применения [19],

2. Исследования биодоступности и биоэквивалентности назальных спреев и аэрозолей местного действия [22],

3. Исследования влияния приема пищи на процесс биодоступности и биоэквивалентности [21],

Отклонение проведения исследований биоэквивалентности и биодоступности *in vivo* препаратов твердой лекарственной формы с немедленным высвобождением действующего вещества, основанное на биофармацевтической классификационной системе [24],

Рекомендации по проведению исследований биоэквивалентности отдельных лекарственных препаратов (1208 препаратов) [20].

На постсоветском пространстве процесс регистрации лекарственных средств включал только изучение химической и фармацевтической эквивалентности. Это обусловлено исторически сложившимися традициями фармацевтической практики (проведение качественного, количественного анализ препарата и особенностей лекарственной формы), и отражено в фармакопейных статьях и аналитической нормативной документации на лекарственный препарат. Изучение терапевтической активности лекарственных средств проводилось путем ограниченных клинических испытаний на пациентах с соответствующей патологией. Данный вид клинической апробации, по мнению зарубежных специалистов, имеет ряд существенных недостатков:

– высокая вариабельность среди пациентов в отношении патологических состояний, сопутствующих основному заболеванию;

– недостаточная выборка пациентов для получения достоверной информации;

– значительная потеря времени и средств;

– наличие субъективных факторов при оценке эффективности и переносимости лекарственного средства.

Фактически отсутствовала традиционная для промышленно развитых стран схема: появление оригинального лекарственного препарата – его исключительное присутствие на рынке в течение срока действия патента - окончание срока действия патентных прав - появление генерика. У нас наблюдалась обратная картина: сначала появлялась генерическая копия, а затем – оригинальный лекарственный препарат, которому приходилось отвоевывать свою долю рынка у генериков.

После образования новых независимых государств, формирования рыночной экономики и прихода на фармацевтический рынок большого числа зарубежных производителей лекарственных средств у врачей появилась возможность на практике ознакомиться с действием оригинальных лекарственных препаратов. Но при отсутствии объективной информации о сравнительных характеристиках сходных препаратов, когда невозможно оперировать критерием «генерик применяется в том случае, если терапевтически эквивалентен оригинальному аналогу», врач не может быть полностью уверен в одинаковом лечебном эффекте фармацевтических эквивалентов, выпускаемых разными производителями. В связи с этим в государствах начали работу над созданием соответствующих законодательных и административных положений по контролю качества лекарственных препаратов.

Важным моментом в регистрации генериков в развитых странах является общедоступность информации об эквивалентности воспроизведенных препаратов оригинальным. Все зарегистрированные генерики делятся на две категории: с доказанной терапевтической эквивалентностью и безтаковой. Как уже говорилось выше, любой врач в США может легко узнать информацию о взаимозаменяемости лекарственных препаратов в ежегодно переиздаваемой и доступной в электронном виде «Оранжевой книге». Американская ассоциация врачей не рекомендует в качестве замены отпускать лекарственный препарат, которому FDA присвоило код «В». Эксперты ВОЗ также говорят, что «невозможность гарантировать взаимозаменяемость (лекарственных препаратов) может нанести вред здоровью и безопасности пациентов» [29].

В странах СНГ ситуация совсем иная. Информации о взаимозаменяемости лекарственных препаратов либо вообще не существует по причине отсутствия проведенных исследований БЭ, либо она не доступна широкому кругу специалистов. Нередко при выборе препаратов врачи ориентируются на страну-производителя. Действительно, многие генерики, лицензированные в промышленно развитых странах, полностью проходят необходимые этапы жесткого контроля и соответствия всем требуемым стандартам. Россия также подписала межправительственные соглашения об упрощенной регистрации лекарственных препаратов, лицензированных в США, Франции и некоторых других странах. Все же такой подход нельзя назвать достаточно объективным, поскольку отсутствует информация, позволяющая выделить эти генерики среди многих других и дать врачу полную уверенность в правильности окончательного выбора.

В Украине, как и в других странах бывшего СССР, много генерических лекарственных препаратов. Проблема не в том, что генерических препаратов много, а в том, что неизвестно, какого они качества и есть ли объективная информация, на основании которой врач или фармацевт может принимать решение о замене одного аналога другим без ущерба для пациента.

Государственная регистрация лекарственного средства проводится Министерством Здравоохранения Украины, посредством экспертизы качества, безопасности и эффективности лекарственного средства. Фактически, сам процесс экспертизы проводит Государственный Экспертный Центр МЗ Украины [11, 12].

К сожалению, в Украине еще не создана эффективно функционирующая система контроля качества генериков и для регистрации такого лекарственного препарата достаточно только подтверждения химических свойств активной субстанции и состава лекарственной формы. В Украине исследования по БЭ генериков находятся в стадии становления, поэтому говорить о том, что любой генерик имеет ту же эффективность и безопасность, что и бренд, некорректно. Таким образом, на рынке Украины могут присутствовать генерики как с доказанной эффективностью и безопасностью, так и генерики, относительно которых доказательств не имеется.

Тем не менее, в последние годы количество клинических исследований по изучению БЭ начало увеличиваться. Отчасти это обусловлено стремлением отечественных производителей вывести свою

продукцию на мировой рынок, куда без подтверждения безопасности и эффективности лекарственного средства попасть невозможно. Объемы проведенных исследований еще ничтожно малы для той армии генериков, которые находятся на нашем национальном фармацевтическом рынке. Но, как известно, «дорогу осилит идущий».

В нашей стране уже сегодня созданы все возможности для обеспечения изучения БЭ как обязательного фактора для регистрации генерических лекарственных препаратов. Это ряд клиник (Национальный фармацевтический университет, Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины и др.) и фармакокинетических лабораторий (Государственный экспертный центр МЗ Украины, ООО «Клифарм»), соответствующим требованиям GCP и GLP. Создана вся необходимая нормативная база:

- Порядок проведения клинических испытаний лекарственных средств и экспертизы материалов клинических испытаний и Типовое положение комиссии по вопросам этики (Приказ МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 в редакции приказа МЗ Украины № 523 от 12.07.2012) [10];

- СТ-Н МОЗУ 42-7.0: 2008 «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (Приказ МЗ Украины № 95 от 16.02.2009) [7];

- Перечень референтных лекарственных средств, которые рекомендуются для использования при доказательстве эквивалентности (взаимозаменяемости) лекарственных средств (Приказ МЗ Украины № 663 от 07.09.2009) [13].

Таким образом, у нас есть специалисты и условия, а также желание отечественных производителей быть честными перед народом и идти в ногу со временем.

К сожалению, до настоящего времени знания практических врачей и провизоров о критериях выбора при назначении или отпуске генерика являются недостаточными. Количество публикаций, посвященных важности изучения биоэквивалентности в вопросах взаимозаменяемости лекарств, также не соответствует потребностям. Это обуславливает определенный субъективизм и даже случайность выбора специалистом конкретного лекарственного препарата и зависимость этого выбора от вариантов, предлагаемых в рамках проведения рекламных компаний или в рамках принятия административных решений.

В заключение необходимо подчеркнуть, что Всемирная Организация Здравоохранения в 2004 г. приняла резолюцию, провозгласившую радикальное увеличение безопасности лечения приоритетной задачей ВОЗ. В этой резолюции особый акцент сделан на право больного знать все о своем заболевании, методах его лечения и на необходимости получения информированного согласия больного на лечение. В связи с этим следует учитывать, что информированное согласие предполагает заведомое разъяснение пациенту различий между «аналогами» лекарственных средств. Однако только 60% врачей обнаруживают знакомство с такой постановкой вопроса.

Огромное количество препаратов-копий, наводнивших Украину и рынки стран СНГ, не вполне соответствуют установленным современным требованиям. Зарубежные производители рассматривают наши рынки как приоритетные, ведь ни в одной европейской стране, ни в США, ни в Японии они не могут продвигать свои продукты. В Украине уже сделаны первые шаги в попытке защитить граждан от некачественной продукции. Несмотря на это, постоянно ужесточающиеся требования к качеству клинических испытаний, их правовой и методической базы требуют дальнейшей работы в данном направлении. Отечественным производителям необходимо идти в ногу со временем и подтверждать качество своих препаратов с учетом положений доказательной медицины, а чиновникам уполномоченных органов усиливать контроль за эффективностью, безопасностью и качеством лекарственных средств. Исследование БЭ как метода клинического испытания позволяет сделать обоснованное заключение об эффективности и безопасности сравниваемых препаратов на основании меньшего объема первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении других видов клинических испытаний. БЭ необходимо не только изучать, но и широко освещать полученные данные в научных статьях, специальных справочниках, рекламных материалах. В нашей стране необходимо наличие объективной информации о генериках, БЭ которых доказана, как это сделано в США («Orange Book», Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation, FDA).

При соблюдении указанных условий наличие таких данных позволит в полной мере использовать взаимозаменяемые лекарства, принимать во внимание и экономические преимущества, а значит, повысить качество медицинского обслуживания населения и сократить масштабы преждевременной смертности и инвалидизации населения Украины.

1. Выбор препарата сравнения при оценке взаимозаменяемости генерических лекарственных средств / Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова [и др.] // Медицинский альманах. – 2001. – № 3 (16). – С. 40-42.
2. Гордиенко С. Реформа здравоохранения в Украине. От теории к реальной практике / С. Гордиенко // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 9 (325). – С. 6-7.
3. Добрава В.Є. Теоретичні підходи до оцінки та розрахунку невизначеностей результатів клінічних випробувань / В.Є. Добрава, І.А. Зупанець // Клінічна фармація. – 2011. – № 4. – С. 18-21.
4. Зупанець І.А. Бренди и генерики – мифы и реальность / И.А. Зупанець, Н.П. Безуглая // Здоров'я України. – 2013. – № 23 (324). – С. 20-22.
5. Зупанець І.А. Наукове обґрунтування моделі організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців в Україні: метод. рек. / І.А. Зупанець, А.М. Морозов, В.В. Ніколаєва [та ін.]. – К., 2011. – 32 с.
6. Клинические испытания лекарств / [В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева, Ю.Б. Белоусов и др.]. – [2-е изд. перераб. и доп.]. – Киев : Морион, 2006. – 456 с.
7. Настанова СТ_Н МОЗУ 42_6.0:2008 «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика». – Київ, 2009. – 48 с.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0: 2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика». – Київ, 2009. – 48 с.
9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – Київ, 2014. – 62 с.
10. Порядок проведения клинических испытаний лекарственных средств и экспертизы материалов клинических испытаний и Типовое положение комиссии по вопросам этики. – Приказ МЗ Украины от 23.09.2009 № 690 в редакции приказа МЗ Украины от 12.07.2012 № 523.
11. Порядок проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию), а также экспертизы материалов о внесении изменений к регистрационным материалам в течение действия регистрационного удостоверения. – Приказ МЗ Украины от 26.08.2005 г. № 426.
12. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 щодо Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію) // Наказ МОЗ України від 04.01.2013 № 3.
13. Про затвердження Переліку референтних лікарських засобів, що рекомендуються для застосування при доведенні еквівалентності (взаємозамінності) лікарських засобів // Наказ від 07.09.2009 № 663.

14. Соціально-економічний розвиток України [Електронний ресурс] / Державна служба статистики України. – Режим доступу до ресурсу <http://www.ukrstat.gov.ua>.

15. *Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations* [Electronic recourse]. – [32th ed.]. – U.S. Department of Health and Human Services, 2012. – 1298 p. – Mode of access: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071436.pdf>.

16. *Bioavailability and bioequivalence : moves towards consensus // WHO drug information.* – 1992. – Vol. 6 (1). – P. 1-2.

17. *Bioavailability and Bioequivalence: An FDA Regulatory Overview* / M.L. Chen, V. Shah, R. Patnaik [et al.] // *Pharm Res.* – 2001. – Vol. 18, № 12. – P. 1645-1650.

18. *Guidance for Industry: average, population, and individual approaches to establishing bioequivalence.* – U.S. Department of Health and Human Services, 1999. – 45 p.

19. *Guidance for Industry: bioavailability and bioequivalence for orally administered drug products – general considerations.* – U.S. Department of Health and Human Services, 2003. – 26 p.

20. *Guidance for Industry: Bioequivalence Recommendations for Specific Products Arranged by Active Ingredient [Total count 1208] [Electronic recourse].* – U.S. Department of Health and Human Services, 2012. – Mode of access: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.htm>.

21. *Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies.* – U.S. Department of Health and Human Services, 2002. – 8 p.

22. *Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products [Electronic recourse].* – U.S. Department of Health and Human Services, 2002. – Mode of access: www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070575.pdf.

23. *Guidance for Industry: Structure and Content of Clinical Study Reports. ICH Topic E3 [Electronic recourse].* – Mode of access: <http://www.ich.org/>.

24. *Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System [Electronic recourse].* – FDA, 2000. – Mode of access: <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm064964.htm>.

25. *Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products // WHO Technical Report Series.* – 2002. – No. 902. – P. 161-180.

26. *ICH – Guidelines Q2, Validation of Analytical Procedures: Methodology // CPMP/ICH/281/95.*

27. *ICH – Guidelines Q2A, Validation of Analytical Procedures: Definition and terminology // CPMP/ICH/381/95.*

28. *Kolman J. Good Clinical Practice: Standard Operating Procedures for Clinical Researchers / J. Kolman, P. Meng, G. Scott.* – Joyn Wiley&Sons, 1998. – 177 p.

29. *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: [a manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs)]. 2nd edition.* – WHO, 2011. – 148 p.

30. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability // WHO Technical Report Series.* 2006. – № 937, Annex 7.

31. *Note for Guidance on Investigation Bioavailability and Bioequivalence.* CPMP/EWP/QWP/1401/98. – EMEA, 2001. – 18 p.

32. *Patients' perceptions of generic medications / W.H. Shrank, E.R. Cox, M.A. Fischer [et al.] // Health Aff.* – 2009. – Vol. 28. – P. 546-556.

33. *Rani S. Bioequivalence: An overview of statistical concepts / S. Rani, A. Pargal // Indian J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 36, no 4. – P. 209-216.

34. *Schuirman D. A comparison of two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the bioequivalence of average bioavailability / D. Schuirman // J. Pharmacokin. Biopharm.* – 1987. – Vol. 15. – P. 657-680.

35. *Steinijans V. W. Some conceptual issues in the evaluation of average, population, and individual bioequivalence / V. W. Steinijans // Drug Inform. J.* – 2001. – Vol. 35, no 3. – P. 893-899.

36. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use [Electronic recourse].* – Mode of access: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf.

37. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations // WHO Technical Report Series.* – 2002. – No. 902. – 219 p.

Резюме

Тарасенко О.А. Биоэквивалентность и ее роль в обеспечении качества жизни населения.

Лекарственные препараты должны не только влиять на текущее состояние пациентов, но и повышать качество их жизни, способствовать полной социальной адаптации. Это возможно только при условии использования лекарственных средств высокого качества. Одним из методов доказательства качества генерического лекарственного препарата является изучение биоэквивалентности. Статья посвящена обзору международных и национальных документов, регламентирующих проведение исследований биоэквивалентности. Содержит детальное описание требований к про-

ведению исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. В статье раскрываются понятия «биодоступности» и «биоэквивалентности», приведены нюансы, которые необходимо учитывать при проведении клинической фазы исследований биоэквивалентности. Описаны общие принципы процесса регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов и законодательство Украины в области биоэквивалентности.

Ключевые слова: биодоступность, биоэквивалентность, требования к проведению исследований биоэквивалентности, законодательные акты в области биоэквивалентности.

Резюме

Тарасенко О.О. *Біоеквівалентність та її роль у забезпеченні якості життя населення.*

Лікарські препарати повинні не тільки впливати на поточний стан пацієнтів, але і підвищувати якість їхнього життя, сприяти повної соціальної адаптації. Це можливо тільки за умови використання лікарських засобів високої якості. Одним з методів доказу якості генеричного лікарського препарату є вивчення біоеквівалентності. Стаття присвячена огляду міжнародних та національних документів, що регламентують проведення досліджень біоеквівалентності. Містить детальний опис вимог до проведення досліджень біоеквівалентності лікарських препаратів. У статті розкриваються поняття «биодоступности» і «біоеквівалентности», наведені нюанси, які необхідно враховувати при проведенні клінічної фази досліджень біоеквівалентності. Описано загальні принципи процесу реєстрації відтворених лікарських препаратів і законодавство України в області біоеквівалентності.

Ключові слова: біодоступність, біоеквівалентність, вимоги до проведення досліджень біоеквівалентності, законодавчі акти в області біоеквівалентності.

Summary

Tarasenko O.A. *Bioequivalence and its role in ensuring quality of the population life.*

Medicines should not only affect the current state of the patients, but also to improve their quality of life, promote their full social adaptation. It is possible only when high quality drugs used. One of the methods for proving the quality of the generic drug is bioequivalence study. The article provides an overview of national and international documents regulating the conduct of bioequivalence studies. Contains a detailed description of requirements for bioequivalence drugs studies. The article describes the concept of "bioavailability" and "bioequivalence", given the nuances that need to be considered during the clinical phase of bioequivalence studies. Describes the general principles for the registration process of generic drugs and the Ukraine legislation in the field of bioequivalence.

Key words: bioavailability, bioequivalence requirements for bioequivalence studies, legislative acts in the field of bioequivalence.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.А. Мороз

УДК 616-092 (075.8)

ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА ФРУКТОРИАНТСТВО. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.М. Василец

*Пермская государственная медицинская академия им. академика
Е.А. Вагнера Минздрава России (РФ)*

Введение

Наиболее распространенным по числу последователей нетрадиционных типов питания является вегетарианство, корни которого уходят в глубокую древность. Академик А.А. Покровский определил вегетарианство как систему питания, исключающую или ограничивающую потребление продуктов животного происхождения. Вегетарианство – это не только система питания, но и система взглядов на образ жизни, согласный с природой [1]. По степени ограничения животной пищи вегетарианцы делятся на несколько групп. Самые ортодоксальные из них (старовегетарианцы, веганы, полные вегетарианцы) запрещают потребление мяса, молока, яиц и жиров животного происхождения. Представители крайнего вегетарианства (сыроеды, свежееды) проповедуют особую полезность всех растительных продуктов, включая зерна злаков и картофель в сыром виде [1, 2]. Еще одна, наиболее многочисленная группа вегетарианцев убеждена в том, что основой питания человека должна быть растительная пища, но при этом допускается использование некоторых продуктов животного происхождения: молока, масла, сыра, сливок, т.е. всех молочных продуктов и яиц. Это направление получило название младого или «лактоовегетарианство», а его последователей называют сторонниками безубойного питания. Следует отметить, что главной чертой всех вегетарианцев является безоговорочный и полный отказ от курения, алкоголя и наркотиков.

Обратимся к медицинским аспектам вегетарианства. Ошибочными являются утверждения сторонников вегетарианства о том, что растительные продукты, особенно в сыром виде, за исключение различных видов орехов, могут служить хорошим источником белка. Важно помнить о том, что растительные белки (кроме соевых и некоторых других бобовых культур) чаще всего