

# РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

7-8  
2018



WWW.REMEDIUM.RU

экспертная зона

## Гармония в регистрации ЛП



## Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

### Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
  - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
  - Показатели стандартизированы;
  - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



**КЛИФАР**  
БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25  
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»  
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

# СОДЕРЖАНИЕ

**ВАЖНО ИНТЕРЕСНО ПОЛЕЗНО** ..... 3

**Экспертная зона** ..... 5–28

14.02.03. 14.04.03.

## ГАРМОНИЯ В РЕГИСТРАЦИИ ЛП

**Р.Р. НИЯЗОВ, Д.А. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ, А.Н. ВАСИЛЬЕВ, Е.В. ГАВРИШИНА, М.А. ДРАНИЦЫНА, Д.А. КУЛИЧЕВ**  
*Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе* ..... 6

**Мария БОРЗОВА**  
*Защищенные лекарственные формы: иностранный опыт и перспективы внедрения регулирования в России* ..... 20

**Фармрынок** ..... 29–47

14.03.06. 14.04.03.

## ТРЕНДЫ И БРЕНДЫ

**Л.О. МИНУШКИНА, О.Ю. КОЛЕСНИЧЕНКО, А.Л. МАЗЕЛИС, Л.С. МАЗЕЛИС, Д.А. СОЛДАТОВ, Ю.Ю. КОЛЕСНИЧЕНКО, А.В. МАРТЫНОВ, В.В. ПУЛИТ, А.Н. ДОЛЖЕНКОВ, И.Н. ГРИГОРЕВСКИЙ**  
*Аналитика Больших данных МИС на основе кластерного анализа: пациенты с СД* ..... 30

## РОССИЙСКИЙ И ЗАРУБЕЖНЫЙ РЫНКИ

**Вера КАПЛЯ-БУБЕНЕЦ**  
*Четырехвалентные вакцины: путь к снижению бремени гриппа* ..... 42

**Григорий КРИВОБОРОДОВ: «Самое важное при выборе терапии – понимать, какие именно симптомы беспокоят пациента»** ..... 44

**Менеджмент** ..... 49–64

14.04.03.

**Е.О. ТРОФИМОВА, Н.Н. КАРЕВА**  
*Обзор аптечного сектора Германии* ..... 50

**Д.Н. ШЕВЫРЁВ**  
*Концептуальные вопросы реформы федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств* ..... 57

**А.В. МАТВЕЕВ, А.Е. КРАШЕНИННИКОВ, Е.А. ЕГОРОВА**  
*Непрерывный мониторинг электронных ресурсов в работе уполномоченного лица по фармаконадзору* ..... 60

**Промышленность** ..... 65–81

14.02.03. 14.04.03.

## АНАЛИЗ

**Светлана РОМАНОВА**  
*Ежемесячный обзор: производство, инвестиции, финансы* ..... 66

## РЕЙТИНГИ

**Светлана РОМАНОВА**  
*Ежемесячный обзор: деловая активность предприятий отрасли* ..... 76

**Фармгост** ..... 83–95

14.02.03. 14.04.03.

## ТРЕЙД-ИНФО

**Ирина ШИРОКОВА**  
*Развивать бизнес, развивая отрасль* ..... 84

## ТОП-ПОЗИЦИИ

*Производство отдельных групп медицинских изделий за май 2018 г.* ..... 88

*Динамика производства основных ФТГ за май 2018 г.* ..... 89

*Производство отдельных групп медицинских изделий за июнь 2018 г.* ..... 90

*Динамика производства основных ФТГ за июнь 2018 г.* ..... 91

*Показатели импорта и экспорта ГЛС в России в марте 2018 г.* ..... 92

*20 крупнейших рекламодателей и рекламируемых марок лекарственных препаратов в российских СМИ в июне 2018 г.* ..... 95

**ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «РЕМЕДИУМ»** ..... 96



7–8 | 2018

16+



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Ишмухаметов А.А.**, главный редактор, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» ФАНО России, завкафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармации и трансляционной медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Авксентьева М.В.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник РАНХиГС при Президенте РФ, профессор Института лидерства и управления здравоохранением, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Вольская Е.А.**, к.и.н., проректор по научной работе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Гацура С.В.**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Денисова М.Н.**, д.ф.н., профессор кафедры фармации Института фармации и трансляционной медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Трофимова Е.О.**, д.ф.н., профессор кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России

**Прожерина Ю.А.**, к.б.н., доцент кафедры защиты в чрезвычайных ситуациях ФГБОУ ВО РГАУ – МСХА им. К.А. Тимирязева

**Пятигорская Н.В.**, д.ф.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института фармации и трансляционной медицины, завкафедрой промышленной фармации Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Романова С.А.**, директор по развитию информационных связей ассоциации «Союзмедпром»

**Шерстнева Е.В.**, к.и.н., старший научный сотрудник отдела истории медицины и здравоохранения ФГБУ «Национальный НИИ общественного здоровья РАН»

## РЕДАКЦИЯ

**Директор по развитию:** Екатерина Кордубан

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Отдел отраслевой информации:** Ирина Филиппова, [filippova@remedium.ru](mailto:filippova@remedium.ru), Ирина Широкова, [shirokova@remedium.ru](mailto:shirokova@remedium.ru)

**Отдел аналитической информации:** Юлия Прожерина, к.б.н., [prozherina@remedium.ru](mailto:prozherina@remedium.ru), Екатерина Ильохина, [ilyuhina@remedium.ru](mailto:ilyuhina@remedium.ru)

**Отдел промышленности:** Светлана Романова, [romanova@remedium.ru](mailto:romanova@remedium.ru)

**Отдел новостей:** Михаил Алексеев, [alekseev@remedium.ru](mailto:alekseev@remedium.ru), Вера Капля-Бубенец, [vera\\_k@remedium.ru](mailto:vera_k@remedium.ru)

**Корректоры:** Сергей Палилов, Светлана Шведова

**Рекламное агентство ООО «Р-Пресс»:** Екатерина Жарова, Ирина Домашева, Юлия Калыгина, Александр Корниенко, Евгений Колесов, Евгения Крылова, Жанна Лапина, [reklama@remedium.ru](mailto:reklama@remedium.ru)

**Отдел продвижения и распространения:** Галина Третьякова, Марина Ткачева, [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

**Руководитель отдела производства:** Юрий Новожилов, [ny@remedium.ru](mailto:ny@remedium.ru)

**Оформление & верстка:** Андрей Хасянов (обложки, заставки к рубрикам), Анастасия Гаркуша, Максим Деметьев

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Береговых В.В.**, академик РАН, д.т.н., профессор кафедры промышленной фармации Института профессионального образования «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных средств НИИ фармации

**Ишмухаметов А.А.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»

**ФАНО России, завкафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармации и трансляционной медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России**

**Локшин В.Н.**, чл.-корр. НАН РК, д.м.н., профессор (Казахстан)

**Маев И.В.**, академик РАН, проректор, завкафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Наркевич И.А.**, д.ф.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России

**Подпружников Ю.В.**, д.ф.н., профессор, Национальный фармацевтический университет, кафедра управления качеством (Украина)

**Пятигорская Н.В.**, д.ф.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института фармации и трансляционной медицины, завкафедрой промышленной фармации Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Стародубов В.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России

**Сучков С.В.**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, член совета директоров Европейской ассоциации предиктивно-превентивной и персонализированной медицины (ЕРМА) (Брюссель, Евросоюз)

**Трофимова Е.О.**, д.ф.н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России

**Ющук Н.Д.**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, завкафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии

**Янушевич О.О.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Bachinger Gerald**, Ph.D., NO Patienten- und Pflegeanwaltschaft, Austria

**Issakov Andrei**, M. D., M. P. H., Ph.D., Health Systems and Technology International Consulting (Switzerland)

**Natz Alexander**, Dr. Jur., Secretary General of European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs (EUCOPE) (Belgium, Brussels)

**Pinter Erwig**, Dr. Jur., D. M., Senior Assessor der Europäischen Qualitätspreises (EFQM) (Germany)

**Voit Wolfgang**, Prof., Dr. Jur., Philipps-Universität Marburg (Germany)


**Учредитель и издатель:**  ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

**Аналитический консультант:**  **pwc**


**Информационный партнер:**  **SCRIP**  
WORLD PHARMACEUTICAL NEWS  
IMS Health & Quintiles are now

**Информационная поддержка:**  **IQVIA**

Адрес учредителя, издательства и редакции: Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10. Тел./факс: 780–34–25. Для корреспонденции: 105082, Москва, а /я 8

Специализированное издание, предназначенное для медицинских и фармацевтических работников. Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия. Свидетельство ПИ №ФС77–31224 от 22.02.2008. ISSN 1561–5936. **Входит в Перечень научных журналов, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.** Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Рукописи не возвращаются. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. **Подписной индекс каталога «Роспечать» – 47227, каталога «Пресса России» – 43043.** Редакция не несет ответственность за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Материалы, отмеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5. Номер подписан в печать 03.09.2018 г. Общий тираж 12 000.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита  (www.press-abc.ru)



VIP

*very important person*  
*важно интересно полезно*

### Минздрав и ФАС займутся определением взаимозаменяемости ЛС

Президентом РФ подписано поручение Министерству здравоохранения и Федеральной антимонопольной службе разработать план мероприятий по определению взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Также ведомствам получено разработать и утвердить план подключения информационных систем лекарственного обеспечения льготных категорий граждан в субъектах РФ к Единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения. С 1 июля 2018 г. в сфере госзакупок должен осуществиться переход на использование средневзвешенных цен в отношении однородных групп ЛС, а с 1 января 2019 г. – на использование референтных цен для препаратов, в отношении которых определена взаимозаменяемость.

### Минздрав представил законопроект о декриминализации ошибок при работе с обезболивающими

Минздрав РФ опубликовал для общественного обсуждения проект закона о декриминализации ошибок медицинских и фармацевтических работников в обращении с наркотическими обезболивающими. Ведомство предлагает освободить от уголовной ответственности медработников, добровольно сообщивших об ошибке, активно способствовавших расследованию, возместивших ущерб или иным образом возмещивших причиненный вред, при условии, что в их действиях не содержится иного состава преступления. Поручение о декриминализации незначительных нарушений при работе с наркотическими лекарственными препаратами в декабре 2017 г. дал премьер Дмитрий Медведев. Сейчас за утрату наркотических препаратов в результате нарушения правил их хранения или перевозки медработникам грозит уголовная ответственность по ст. 228.2 УК и наказание в виде заключения на срок до трех лет.

### Единый оператор больничных аптек Московской области

Минздрав Московской области создает единого оператора по управлению аптеками при лечебных учреждениях региона на базе ГУП «Мособлмедсервис». Министерством разработана дорожная карта передачи новых функций «Мособлмедсервису». В частности, до 31 августа 2018 г. новый единый оператор должен получить расширенные полномочия по хранению, распределению и отпуску лекарств, наркотических

средств, психотропных веществ, биологических добавок, а также по мониторингу хранения и выдачи этих препаратов аптеками при стационарах. После 1 сентября 2018 г. планируется заключить договоры о передаче помещений больничных аптек в безвозмездное пользо-

вание «Мособлмедсервису», провести в них ремонт и дооснастить в соответствии с лицензионными требованиями. ГУП «Мособлмедсервис» учреждено в 2014 г., в его задачи входит хранение, доставка и выдача лекарств, медицинских изделий и специализированных продуктов питания отдельным категориям граждан, кроме того, это единственная организация, имеющая право распределять наркотические и психотропные вещества юридическим лицам.

### Систему ОМС переведут на рисковую модель

Всероссийский союз страховщиков представил «дорожную карту» по переводу системы обязательного медицинского страхования на «рисковую» модель. Основным принципом реформы должно стать взятие на себя страховщиками части рисков, связанных с превышением



### Путин утвердил централизацию закупок лекарств для лечения орфанных заболеваний

Президент РФ подписал Федеральный закон от 03.08.2018 №299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», предусматривающий расширение перечня заболеваний, дорогостоящие лекарства для лечения которых централизованно закупаются за счет федерального бюджета. Согласно документу, к перечню высокочрезвычайно дорогостоящих нозологий, помимо гемофилии, гипопаратиреоидизма, муковисцидоза, болезни Гоше, злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянного склероза, добавляются гемолитико-уремический синдром, юношеский артрит с системным началом и мукополисахаридоз (типы I, II, VI). В настоящее время обеспечение пациентов с этими заболеваниями лекарствами относится к полномочиям органов государственной власти субъектов РФ, в регионах нередко фиксируются трудности с лекарственным обеспечением пациентов с редкими заболеваниями в связи с нехваткой финансов в местных бюджетах. Стоимость ЛС, которые будут дополнительно закупаться на средства федерального бюджета, оценивается в 10 млрд руб. ежегодно, однако эта сумма может быть снижена на 20–30% благодаря экономии, достигнутой за счет централизации закупок.

▶ запланированных бюджетных расходов на оказание медицинской помощи. Для этого страховым компаниям придется оставлять на своих счетах часть средств, выделенных из фондов ОМС, в качестве резерва для участия в страховых рисках наряду с государством. Такая модель также подразумевает более масштабное участие страховщиков в управлении объемами медицинской помощи, убыточностью и тарифами, а также их активное вовлечение в пропаганду здорового образа жизни среди пациентов. На первом этапе реализации реформы должны быть проанализированы ресурсы программы госгарантий – эту задачу предлагается возложить на Совет здоровья нации при президенте РФ. В течение 2019 г. должны быть подготовлены первые пилотные проекты по внедрению новой модели в нескольких регионах РФ. Важным этапом реформы также станет запуск федеральной программы по пропаганде здорового образа жизни в 2020 г. Также с ее реализацией увязаны изменение системы оплаты труда медработников, внедрение лекарственного страхования и страхования ответственности медработников. К 2025 г. новые подходы должны быть распространены на всю систему ОМС.

### Минздрав утвердил порядок обезличивания данных пациентов

Министерство здравоохранения приказом от 14.06.2018 г. № 341н утвердило порядок обезличивания данных пациентов, получивших медицинскую помощь и проходящих медицинские осмотры, экспертизы и освидетельствования. Соответствующий приказ ведомства касается данных, обрабатываемых в подсистеме «Федеральная интегрированная медицинская карта» единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. Процесс обезличивания производится автоматически самой подсистемой. Персональные данные пациентов, такие как фамилия, имя,



### AbbVie локализовала производство Калетры на мощностях «Р-Фарма»

Фармацевтические компании AbbVie и «Р-Фарм» объявили о завершении трансфера технологий производства препарата Калетра (лопинавир + ритонавир), предназначенного для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов. Выпуск ЛС по полному циклу из фармацевтической субстанции, поставляемой AbbVie, будет осуществляться на предприятии, расположенном в Ярославской области. В рамках совместного проекта производственные мощности и лаборатория российского предприятия были дооснащены необходимым оборудованием, также были осуществлены трансфер аналитических методов контроля качества препарата и фармацевтической субстанции, ряда производственных технологий, дополнительное обучение специалистов службы качества и производства «Р-Фарм». В настоящее время на российском предприятии произведены экспериментальные серии препарата и серии для изучения стабильности, выполнена валидация производственного процесса.

пол, дата и место рождения, гражданство, паспортные данные, места жительства и регистрации, номера СНИЛС и полиса ОМС, анамнез, диагноз, вид, сроки и условия оказываемой медицинской помощи, сведения об оказывающих ее работниках и т.д. будут защищены идентификаторами, что должно защитить их от нелегального использования, сохранив при этом возможность их обработки.

### Венгерская компания открыла в Обнинске завод по производству ортопедических имплантатов

В Обнинске (Калужская область) состоялось открытие предприятия ООО «Санатметал СНГ», специализирующегося на производстве имплантируемых изделий для применения в ортопедии, травматологии, стоматологии и ветеринарии. Объем инвестиций в проект оценивается в 250 млн руб., планируемая производственная мощность завода – 150–180 тыс. единиц продукции в год. «Санатметал СНГ» – российская «дочка» венгерской компании Sanatmetal Kft, выпускающей более 25 тыс. наименований изделий из нержавеющей стали и титанового сплава, реализуемых в 35 странах. По словам генерального директора ООО «Санатметал» Йожефа Фаркаша, предприятие в Обнинске планирует поставлять свою продукцию на рынки РФ и стран Евразийского союза. В перспективе оно рассчитывает занять от 10 до 15% российского рынка.

### Зарубежные фармкомпании отчитались о выплатах российским врачам

В течение 2017 г. российские врачи получили от зарубежных фармацевтических компаний свыше 3,3 млрд руб. Соответствующие данные содержатся

в отчете, опубликованном Ассоциацией международных фармацевтических производителей (AIPM). Информацию о выплатах раскрыли 36 участников AIPM. Свыше 41 тыс. специалистов получили в общей сложности 3,3 млрд руб. в качестве вознаграждений за консультации, оплаты регистрационных взносов за участие в конференции, компенсации транспортных расходов и др. Лидером по объему выплат оказалась компания Ipsep, в прошлом году она перечислила российским врачам 471 млн руб., в среднем по 355 тыс. руб. на специалиста. Наименьшие суммы выплатили GSK и Celgene – 2,4 и менее 2 млн руб. со средним чеком 110 и 70 тыс. руб. соответственно.

### Завершена разработка первой российской вакцины против кори, краснухи и паротита

Компания «Микроген» закончила формирование регистрационного досье первой отечественной живой трехвалентной вакцины для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита. Препарат под названием Вактривир предназначен для иммунизации детей в возрасте 12 месяцев с последующей ревакцинацией в 6 лет. В настоящее время отечественные вакцины для профилактики перечисленных инфекций представлены моновалентными, а также двухвалентной вакциной против кори и паротита. Полученные в исследованиях данные об эффективности и безопасности Вактривира позволяют высоко оценивать экспортный потенциал российского препарата.



# 1 экспертная зона

14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение

14.04.03. Организация фармацевтического дела



## ГАРМОНИЯ В РЕГИСТРАЦИИ ЛП

Развитие сферы обращения ЛС обуславливает выделение новых категорий фармпродуктов и дифференциацию регуляторных подходов к ним. Среди воспроизведенных препаратов в последние годы выделилась группа так называемых гибридных ЛП, которая потребовала разработки особых норм регулирования и допуска на фармрынок. Такие правила внедрены в ЕС и прописаны в нормативной базе ЕАЭС.



Р.Р. НИЯЗОВ<sup>1</sup>, Д.А. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ<sup>2</sup>, А.Н. ВАСИЛЬЕВ<sup>1</sup>, Е.В. ГАВРИШИНА<sup>1</sup>, М.А. ДРАНИЦЫНА<sup>1</sup>, Д.А. КУЛИЧЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ООО «Центр научного консультирования»

<sup>2</sup> Евразийская экономическая комиссия

10.21518 / 1561-5936-2018-7-8-6-19



# РЕГУЛЯТОРНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГИСТРАЦИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ И ГИБРИДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ

В Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) создана прочная методологическая основа для выведения на рынок воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов (ЛП). Поскольку концепции воспроизведенности и гибридности являются регуляторными и служат основанием для упрощенного доступа на фармацевтический рынок ЛП с установленной безопасностью и эффективностью, целесообразно подробно рассмотреть терминологию, критерии признания ЛП воспроизведенными и гибридными, проанализировать регуляторные условия разработки и регистрации таких ЛП, а также провести сравнительный анализ американских, европейских и евразийских правовых норм, регламентирующих вывод этих двух важных для здравоохранения категорий ЛП на рынок.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблемы регулирования обращения воспроизведенных ЛП неразрывно связаны с особенностями их разработки, регистрации

и пострегистрационного жизненного цикла. Закономерности разработки и регистрации оригинальных ЛП объективно заданы и основываются на установлении их профиля

### Ключевые слова:

воспроизведенный лекарственный препарат, гибридный лекарственный препарат, биоэквивалентность, биодоступность, регистрация, фармацевтическая эквивалентность, терапевтическая эквивалентность, взаимозаменяемость, международный компаратор

безопасности и эффективности, для обеспечения которого создается соответствующий процесс производства, стратегия обеспечения и контроля качества. Иными словами, в рамках разработки оригинального ЛП устанавливаются характеристики влияния ксенобиотика на организм человека, а также последствия такого влияния. При разработке воспроизведенного ЛП решается другая задача. В этом случае важно создать такой процесс производства, который в отсутствие знаний обо всех нюансах технологии производства оригинального ЛП будет давать продукт, сопоставимый по влиянию на организм человека с оригинальным ЛП. Основная проблема этого подхода – определение критериев сопоставимости, в каких пределах и при каких условиях ее можно констатировать. Все эти вопросы привели к формированию различных концепций

## SUMMARY

**Keywords:** Generic medicinal product, hybrid medicinal product, bioequivalence, bioavailability, marketing authorization, pharmaceutical equivalence, therapeutic equivalence, interchangeability, international comparator

A robust methodological basis for the placing generic and hybrid medicinal products on the market has been established in the Eurasian Economic Union (EAEU). Since the concepts of generic medicinal products and hybrid medicinal products are regulatory in their nature and serve as a tool for the simplified access on the pharmaceutical market for medicinal products with established safety and efficacy, it is worth discussing the terms and definitions, criteria for recognizing generic or hybrid products, considering regulatory conditions for the development, and applying for the marketing authorization, of generics and hybrids as well as comparing U. S., EU and EAEU legal provisions governing granting marketing authorization for these two group of products that are important for the healthcare.

R. R. NIYAZOV<sup>1</sup>, D. A. ROZHDESTVENSKIY<sup>2</sup>, A. N. VASILIEV<sup>1</sup>, E. V. GAVRISHINA<sup>1</sup>, M. A. DRANITSYNA<sup>1</sup>, D. A. KULICHEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Scientific Advice LLC

<sup>2</sup>Eurasian Economic Commission

REGULATORY ASPECTS OF MARKETING AUTHORIZATION OF GENERIC AND HYBRID MEDICINAL PRODUCTS IN THE EURASIAN ECONOMIC UNION



и подходов к признанию сопоставимости, которая в отношении воспроизведенных ЛП подтверждается с помощью подходов биоэквивалентности. В результате этого выделилась новая регуляторная группа ЛП, называемых гибридными, возникли концепции фармацевтической эквивалентности и альтернативности, стало ясно, что к биологическим препаратам подход воспроизведенности применим лишь ограниченно. Ограниченность подхода также имеет место, если речь идет о растительных, сложных небиологических, гомеопатических и некоторых других ЛП. Все эти вопросы с регуляторных позиций и будут рассмотрены в данной статье.

### ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Анализ проблемы целесообразно начать с рассмотрения определений, поскольку они закладывают основу регулирования воспроизведенных ЛП в ЕАЭС.

В определении биоэквивалентности упоминаются фармацевтически эквивалентные и фармацевтически альтернативные ЛП. Рассмотрим суть этих понятий.

Фармацевтические эквиваленты (pharmaceutical equivalents) – это ЛП в **идентичных** лекарственных формах, содержащие **одинаковое** количество **идентичного** действующего вещества, т.е. одинаковую соль или эфир одной и той же активной части молекулы действующего вещества, или – в случае лекарственных форм с модифицированным высвобождением, требующим создания резервуара или избытка, либо таких форм, как предварительно заполненные шприцы (в которых может варьировать остаточный объем) – которые доставляют **идентичное** количество действующего вещества в течение идентичного **периода дозирования**. Фармацевтические эквиваленты необязательно содержат одинаковые неактивные

ингредиенты. Фармацевтические эквиваленты должны соответствовать идентичным фармакопейным или [в отсутствие соответствующих частных фармакопейных статей] другим применимым стандартам по подлинности, дозировке, качеству и чистоте, включая активность и в применимых случаях однородность содержимого, время распадаемости и скорость растворения [1].

Идентичность лекарственной формы оценивается в соответствии с Номенклатурой лекарственных форм, утвержденной Евразийской экономической комиссией (ЕЭК) [2]. Вместе с тем, согласно законодательству Европейского союза (ЕС), возможно признание идентичности воспроизведенного препарата и препарата сравнения по лекарственной форме, если форма их введения в определении Европейской фармакопеи совпадает [3].

Следует отметить, что данное определение, содержащееся в Правилах проведения исследований биоэквивалентности ЛП в ЕАЭС [1], взято не из документов ЕС, в большинстве своем лежащих в основе норм фармацевтического права ЕАЭС, а из регламентов Администрации по пищевым продуктам и лекарствам США (FDA), поскольку американское определение является более полным и понятным [4].

Фармацевтически альтернативные ЛП (pharmaceutical alternatives) – это ЛП, содержащие одинаковую активную часть молекулы действующего вещества, или его предшественник (прекурсор) (необязательно в одинаковом количестве или лекарственной форме), либо одинаковую соль или эфир. Каждый такой ЛП в индивидуальном порядке соответствует идентичным либо своим собственным фармакопейным или другим применимым стандартам по подлинности, дозировке, качеству и чистоте

(включая активность и в применимых случаях однородность содержимого, время распадаемости и (или) скорость растворения) [1].

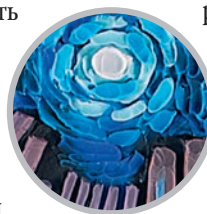
Примерами фармацевтически альтернативных ЛП являются:

- ◆ ЛП нифедипина с пролонгированным высвобождением по отношению к препарату нифедипина с немедленным высвобождением;
- ◆ л е в е т и р а ц е т а м для приема внутрь и леветирацетам для внутривенного введения;

- ◆ тенофовира дизопроксила фумарат в дозировке 300 мг и тенофовира алафенамид в дозировке 25 мг.

Отметим, что в последнем примере имеют место различия не только в солевых формах, но и в дозировках. Вместе с тем они проявляют примерно одинаковую биодоступность в месте своего действия, а именно в области ДНК-зависимой РНК-полимеразы вируса иммунодефицита человека внутри клетки, при этом из-за меньшей лекарственной нагрузки тенофовира алафенамид вызывает меньше нежелательных реакций. Приведенный пример еще раз подтверждает обоснованность определения биодоступности через место действия, а не через системную концентрацию [1].

Используемое в Правилах проведения исследований биоэквивалентности ЛП Евразийского экономического союза (далее – Правила изучения биоэквивалентности Союза) определение **воспроизведенного ЛП** взято из статьи 10(2) Директивы ЕС 2001/83/ЕС о кодексе Сообщества о лекарственных препаратах для медицинского применения и гласит, что воспроизведенный ЛП, генерик – это ЛП, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность которого референтному ЛП подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности [5]. Таким образом, в определении воспроизведенного ЛП фактически указан фармацевтически



эквивалентный ЛП, поскольку воспроизведенный ЛП должен иметь одинаковый с референтным ЛП качественный и количественный состав действующих веществ и одинаковую лекарственную форму (что предполагает одинаковый путь введения), а также эквивалентную биодоступность. При этом подтверждать эквивалентную биодоступность разрешается разными методами, не ограничиваясь исключительно фармакокинетическими исследованиями.

Вместе с тем различия во вспомогательных веществах и профиле примесей также не должны негативно влиять на безопасность и эффективность. При регистрации заявители обязаны предоставлять обоснование того, что различия во вспомогательных веществах и профиле примесей, если они имеют место, не значимы для терапевтической сопоставимости и биоэквивалентности воспроизведенного и референтного ЛП, а уполномоченные органы, в свою очередь, обязаны оценивать такие различия в свете всех научных знаний, которыми они располагают [3]. Далее определение воспроизведенного ЛП постулирует, что другие соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются тем же действующим веществом, если их безопасность и (или) эффективность значимо не отличаются [5]. Таким образом, ряд фармацевтически альтернативных ЛП также могут быть воспроизведенными, если соблюдены клинические критерии – установлена сопоставимая безопасность и эффективность по отношению к референтному ЛП.

При этом, строго говоря, изначально новая соль или новый эфир не могут быть признаны воспроизведенными ЛП, поскольку требуются дополнительные эксперименты, подтверждающие их сопоставимую эффективность и безопасность. Если же такие дополнительные исследования

проводятся, то такой ЛП с регуляторной точки зрения автоматически становится гибридным. Однако со временем, после накопления достаточного клинического опыта, подтверждающего отсутствие клинически значимых различий между разными солями или эфирами, возможно признание таких гибридных ЛП воспроизведенными. Таким образом, причисление ЛП к категории воспроизведенных и гибридных зависит в числе прочего от клинического опыта их применения. Например, изначально при выводе периндоприла аргинина на рынок он рассматривался в качестве гибридного, поэтому потребовались дополнительные доклинические и клинические исследования (сверх простых исследований биоэквивалентности) для подтверждения сопоставимого профиля безопасности и эффективности [6]. В результате первый разработчик был вынужден пойти на дополнительные затраты для получения такого подтверждения, но поскольку сопоставимость клинических профилей была успешно подтверждена, остальные производители аргининовой соли регистрировали свои препараты исключительно по результатам исследования биоэквивалентности, а сама аргининовая соль была признана удовлетворяющей определению воспроизведенного ЛП. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой с биофармацевтической точки зрения.

Это еще одно исключение из общего определения воспроизведенного ЛП, которое ограничивается только пероральными лекарственными

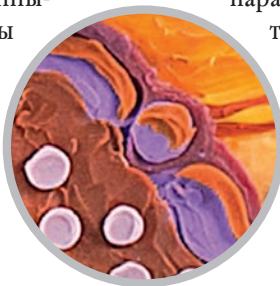
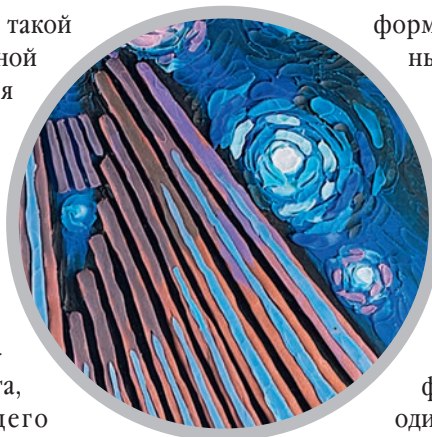
формами с немедленным высвобождением.

В определении ЕЭК введено уточнение «с биофармацевтической точки зрения», которое, на наш взгляд, является несколько лишним, поскольку такие лекарственные формы признаются одинаковыми не столько с биофармацевтической

точки зрения, сколько с регуляторной. Следует отметить, что указанное уточнение отсутствует в оригинальном тексте – в статье 10(2) Директивы 2001/83/ЕС [5].

Определение **гибридного ЛП** также позаимствовано из вышеупомянутой Директивы ЕС, а именно из 3 параграфа статьи 10, т.е. оно следует непосредственно за определением воспроизведенного ЛП и гласит, что гибридный ЛП – это ЛП, не подпадающий под [приведенное ранее] определение воспроизведенного ЛП или в отношении которого невозможно подтверждение биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также если его действующее вещество, показания к применению, дозировка, лекарственная форма или путь введения отличаются от таковых у референтного ЛП, что требует предоставления результатов доклинических и (или) клинических исследований [5].

Таким образом, в определенных случаях при подаче заявления о регистрации ЛП, «похожего» на референтный ЛП, необходимо предоставить результаты соответствующих доклинических испытаний или клинических исследований. Подобные заявления о регистрации будут основываться частично на результатах доклинических испытаний и клинических исследований референтного препарата (результаты которых экстраполируются с помощью исследований биодоступности) и частично на новых/собственных данных, т.е. досье будет смешанным, и чем степень «похожести» меньше, тем,





как правило, больше объем новых/собственных данных.

В основе такой «похожести» лежит идентичность активной части молекулы действующего вещества, которая необязательно должна содержаться в самом ЛП перед его введением. Она может образовываться и в результате биотрансформации непосредственно в организме. Например, тенофовира дифосфат образуется как из тенофовира дизопроксила фумарата, так и из тенофовира алафенамида [7]. В таких случаях результаты испытаний и исследований должны соответствовать требованиям к данным, предъявляемым частью I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения Союза [8] (далее – Правила регистрации и экспертизы Союза). Эти требования были заимствованы из части I дополнения I к Директиве 2001/83/ЕС [5] и являются требованиями, предъявляемыми к регистрационному досье оригинального ЛП. Предоставление дополнительных данных предусматривается в трех случаях:

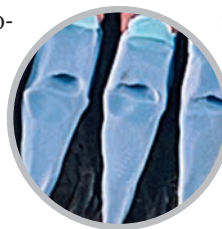
- ◆ при отсутствии строгого соответствия определению «воспроизведенный ЛП», например в силу более благоприятного профиля биодоступности при приеме потенциального воспроизведенного ЛП с пролонгированным высвобождением с пищей (испытываемая формуляция<sup>1</sup> более резистентна к агрессивным факторам желудочно-кишечного тракта при приеме препарата с пищей);
- ◆ при невозможности использования исследований биодоступности для подтверждения биоэквивалентности (например, если новый ЛП сверхбиодоступен или если это некоторые препараты для наружного/местного применения);
- ◆ при изменениях действующего вещества, показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения

воспроизведенного ЛП по отношению к референтному лекарственному препарату.

В ЕС решение об отнесении новой формы действующего вещества к новому действующему веществу принимается уполномоченными органами в индивидуальном порядке во время экспертизы [9]. Этому вопросу посвящены по меньшей мере два научных руководства ЕМА [10, 11]. Правилами регистрации и экспертизы Союза также предусмотрена подобная оценка новизны действующего вещества (см. приложение № 9) [8]. Вопрос признания или непризнания новизны важен с точки зрения патентной защиты и признания исключительных прав, поэтому он довольно подробно урегулирован.

Характеристика дополнительных исследований для гибридного ЛП приводится в таблице, содержащейся в разделе 7 части II приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы Союза [8], однако ее первоисточником является все та же глава 1 тома 2А «Процедуры регистрации» Пояснения для заявителей в Правилах регулирования обращения ЛП в ЕС [3]. Последняя строка таблицы, характеризующая требования, предъявляемые к формам высвобождения, модифицированным по отношению к референтному препарату, имеется только в европейском документе, в Правилах регистрации и экспертизы Союза ее нет в связи с неурегулированностью вопроса о лекарственных формах с модифицированным высвобождением.

Очевидно, что в зависимости от клинических последствий отличия гибридного ЛП от соответствующего ему референтного ЛП объем требуемых данных может сильно варьировать, ограничиваясь в самых простых случаях оценкой только биодоступности, но требуя обширной доклинической и клинической разработки при новом пути введения



или добавлении нового показания к применению. Объем исследований определяется с помощью подхода, основанного на оценке рисков и состоящего в прогнозируемости последствий модификации для профиля безопасности и эффективности гибридного ЛП.

### **АТРИБУТЫ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛП. НЕОТЪЕМЛЕМЫЕ И ДОПУСТИМЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛП**

Рассмотрев определения, перейдем к анализу атрибутов воспроизведенных ЛП.

Говоря о неотъемлемых и допустимых характеристиках воспроизведенных ЛП, следует отметить, что подходы США и ЕС различаются. ЕАЭС, как правило, использует подходы ЕС.

Например, в США инсулины и низкомолекулярные гепарины признаны воспроизведенными [12], тогда как в ЕС/ЕАЭС они рассматриваются в качестве биоаналогов [13, 14].

В отношении ЛП для местного применения местного действия в США проводятся клинические исследования биоэквивалентности по клиническим конечным точкам, поэтому такие лекарственные формы, как мази, признаются воспроизведенными. В ЕС и ЕАЭС считается, что невозможность проведения исследований биоэквивалентности по фармакокинетическим или фармакодинамическим конечным точкам требует проведения клинических исследований, которые как бы не признаются исследованиями биоэквивалентности, хотя фактически таковыми являются. Именно невозможность проведения стандартных исследований биоэквивалентности (т.е. невозможность изучения биодоступности по фармакокинетическим и фармакодинамическим конечным точкам либо недостаточность такого подхода) в отношении некоторых лекарственных форм для местного

<sup>1</sup>Под формуляцией понимается готовый препарат, имеющий определенный состав и технологию производства с учетом внутренней организации материалов в пределах готового препарата. Например, препарат с одинаковым составом, но при разных усилиях по прессованию будет представлять две разные формуляции, которые могут отличаться по растворению, распадаемости, стабильности и биодоступности.

применения местного действия обусловила отнесение таких ЛП в ЕС к гибридным<sup>2</sup>. Этот подход фактически действует и в ЕАЭС.

Говоря о местном, или наружном, применении, приведем его формализованное определение, содержащееся в Регламентах о лекарствах для медицинского применения от 2012 г.

в действующей редакции Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии [15]:

под наружным применением ЛП понимается его применение посредством нанесения на кожу, зубы, слизистую оболочку полости рта, горла, носа, глаз, влагалища или анального канала, если требуется только местное действие и системная абсорбция маловероятна, но не предусматривающее его применение с помощью спрея для горла, спрея для носа, назальной ингаляции и нанесения на зубы либо с помощью пастилок для горла, леденцов для горла, таблеток для горла и назальных капель.

Анализ понятий «оригинальный ЛП» и «референтный ЛП» приводится в рамках обсуждения регуляторных условий регистрации воспроизведенных ЛП.

#### **Неотъемлемые и допустимые характеристики воспроизведенных ЛП**

Перейдем непосредственно к рассмотрению неотъемлемых и допустимых характеристик воспроизведенных ЛП с позиций законодательства ЕС и ЕАЭС [3]. Можно выделить 8 критериев, которые должны быть соблюдены для возможности регистрации ЛП в качестве воспроизведенного. Рассмотрим каждый из них более подробно.

#### **Критерий 1: способ получения**

Чтобы считаться воспроизведенным, действующее вещество ЛП должно

быть получено путем химического синтеза. Таким образом, согласно подходам ЕС и ЕАЭС, воспроизведенными не могут считаться биологические ЛП, ЛП растительного или животного происхождения, гомеопатические ЛП, другие действующие вещества, в недостаточной степени охарактеризованные с химической точки зрения.

Разделение действующих веществ на полученные путем химического синтеза и полученные другим способом объясняется именно степенью химической охарактеризованности, а значит, возможностью получения на постоянной основе действующего вещества с высокооднородными свойствами. Такому требованию обычно удовлетворяют низкомолекулярные действующие вещества, получаемые путем химического синтеза. К ним, как правило, удается применить подход биоэквивалентности, поскольку сопоставимость их клинических свойств можно подтвердить, оценивая исключительно биодоступность. Вещества биологического или растительного происхождения нередко требуют проведения дополнительных исследований, а оценка биоэквивалентности либо невозможна (как в отношении растительных препаратов), либо недостаточна (как в отношении биологических препаратов), поскольку, помимо абсорбции, клинические характеристики биологических веществ могут различаться под влиянием других фармакокинетических процессов, а также иммуногенности. Вместе с тем некоторые антибиотики (равно как и некоторые другие похожие вещества, например витамины), несмотря на то что их получают с помощью биотехнологических процессов

(ферментация), могут быть воспроизведенными, поскольку они являются низкомолекулярными и хорошо поддаются стандартизации.

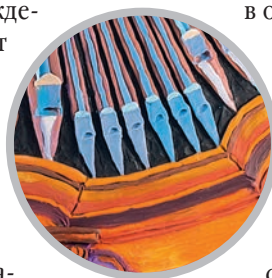
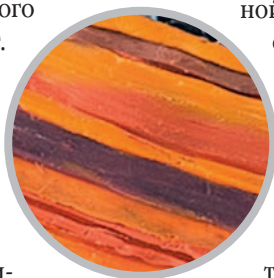
Говоря о степени химической охарактеризованности, целесообразно отметить т.н. небιологические сложные лекарства (non-biologic complex drugs), к которым сегодня относят наноллекарства, включая липосомальные препараты, препараты на основе блок-сополимерных мицелл и препараты коллоидного железа для внутривенного введения, а также глатирамиды. Несмотря на то что в целом многоисточниковые небιологические сложные лекарства относят к воспроизведенным, они требуют проведения дополнительных доклинических и (или) клинических исследований, что, как правило, переводит их в группу гибридных ЛП, либо эти препараты требуют сложного комплекса фармацевтических испытаний (т. е. сверхфармакопейных) для подтверждения фармацевтической эквивалентности. Говоря о химическом синтезе, целесообразно отметить проект нового руководства FDA, опубликованный

в октябре 2017 г. и посвященный ряду высокоочищенных синтетических пептидных ЛП, референтные препараты которых получены по технологии рекомбинантной ДНК [16]. FDA считает, что современные технологии синтеза и установления характеристик достигли таких высот,

что такие пептидные лекарственные вещества, как глюкагон, лираглутид, несиритид, терипаратид и тедуглутид, получаемые путем химического синтеза, допустимо регистрировать по воспроизведенному пути. Данный пример еще раз свидетельствует о том, что конструкция «воспроизведенный ЛП» является регуляторной и зависит от научного и технического прогресса.

#### **Критерий 2: степень совпадения действующего вещества**

Действующее вещество воспроизведенного ЛП должно совпадать с действующим веществом оригинального ЛП. Однако ЛП, содержащий соль,



<sup>2</sup> Следует отметить, что представители Фармакокинетической рабочей группы Европейского агентства по лекарственным средствам признают ошибочность подхода, состоящего в невозможности использования фармакодинамических и клинических конечных точек для подтверждения биоэквивалентности, но вынуждены с ним считаться, поскольку он закреплен в законодательстве.



простой или сложный эфир, комплекс, производное действующего вещества, отличные от действующего вещества оригинального ЛП, может быть признан воспроизведенным, если его модифицированное действующее вещество не отличается по профилю безопасности и эффективности от исходного действующего вещества оригинального ЛП, т.е. в этом случае совпадают только действующие начала [therapeutic/active moiety]. Данный вопрос мы подробно рассмотрели ранее. Таким образом, если ЛП, содержащий модифицированное вещество, отличается по профилю безопасности и эффективности от оригинального ЛП, содержащего немодифицированное вещество, требуется проведение дополнительных исследований, что автоматически переводит такой препарат, содержащий модифицированное действующее вещество, в категорию гибридных. Более того, если такой препарат является первым ЛП, содержащим модифицированное действующее вещество, то он, как правило, по умолчанию признается гибридным и требующим проведения дополнительных исследований и испытаний, поскольку в отсутствие экспериментальных данных нельзя сделать заключение об эквивалентной безопасности и эффективности. Такая необходимость напрямую вытекает из принципа, заложенного фармацевтическим законодательством и состоящего в том, что препарат является небезопасным и неэффективным, пока не доказано обратное. Бремя доказывания ложится на разработчика такого ЛП [5].

**Критерий 3: лекарственная форма**  
Лекарственная форма воспроизведенного ЛП должна совпадать с лекарственной формой оригинального ЛП. Однако в определенных случаях допустимы различия при совпадении пути введения. Целесообразно сначала привести определение лекарственной формы, обратившись



к документу «Стандартные термины» Европейского директората по качеству лекарств и здравоохранения [17]. Итак, лекарственная форма (pharmaceutical dose form или dosage form, т. е. форма дозы лекарства или форма дозирования) – это физическое воплощение препарата, содержащего активный ингредиент и неактивные ингредиенты, доставляемые пациенту. При этом важно отметить, что лекарственная форма относится как к вводимой форме дозирования, так и к производимой форме дозирования, которые могут отличаться, например: лиофилизат для приготовления раствора и раствор, готовый к введению. Следует отметить,

что определение лекарственной формы, содержащейся в Федеральном законе от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – ФЗ-61) [18], а также в Номенклатуре лекарственных форм ЕАЭС [2], является некорректным и не позволяет уяснить суть этого термина. Следует всегда помнить, что лекарственная форма – это форма дозирования.

С точки зрения биоэквивалентности, важно оценивать лекарственную форму, вводимую в организм человека, а не содержащуюся в первичной упаковке, поскольку в случае, когда лекарственная форма препарата требует дополнительных манипуляций для введения, например разведения или растворения, содержащуюся в первичной упаковке форму следует признать промежуточным продуктом. Соблюдение критериев воспроизведенности, а также критериев биоэвивера надлежит оценивать именно для формы, вводимой в организм. При этом важно помнить о следующем: если в информации о препарате указано, что в окончательной своей форме препарат образует истинный раствор, то необходимо подтвердить, что приготовление ЛП приводит к получению такого

истинного раствора, а также валидировать процесс приготовления, поскольку если образуется суспензия, то, к примеру, биоэвивер, применимый для истинных растворов, недопустим.

Вместе с тем в ряде случаев воспроизведенность признается и при несовпадении лекарственных форм воспроизведенного и оригинального препаратов. Однако в этом случае должно быть совпадение пути введения [3]. Такое исключение сделано в отношении лекарственных форм для приема внутрь с немедленным высвобождением. Например, капсулы и таблетки топирамата признаются воспроизведенными, если выполнены остальные критерии воспроизведенности [1, 5].

**Критерий 4: возможность оценки биодоступности**

Должна быть возможность оценки биодоступности действующего вещества. Данный критерий подразумевает два аспекта: действующее вещество должно быть охарактеризовано физико-химически и поддаваться определению, либо должна быть возможность оценки фармакодинамического эффекта. Если вследствие физико-химических или аналитических причин оценка биодоступности по фармакокинетическим конечным точкам невозможна, такой препарат по европейскому и евразийскому законодательству признается гибридным [1, 5]. По этим причинам большинство форм для наружного применения, отличных от истинных растворов, признаются в ЕС гибридными. Таковыми они должны признаваться и в ЕАЭС. Не следует при этом забывать, что для некоторых препаратов, например топических кортикостероидов, возможна оценка биодоступности по фармакодинамической конечной точке (степени вазоконстрикции сосудов кожи).

В США считается, что биодоступность можно оценивать с помощью клинической конечной точки, т.е. такой подход в США применим в отношении воспроизведенных ЛП. Таким образом, проблема отнесения ЛП к воспроизведенным и гибридным

имеет понятийно-терминологическую составляющую.

**Критерий 5: различия во вспомогательных веществах**

Различия во вспомогательных веществах не должны приводить к клиническим отличиям от оригинального ЛП. Это означает, что воспроизведенный ЛП должен содержать изученные вспомогательные вещества, ранее применявшиеся при таком же пути введения, в таких же или сопоставимых количествах, у такой же популяции и при такой же продолжительности экспозиции. В идеале качественный и количественный состав вспомогательных веществ должен быть максимально близок к оригинальному, однако во многих случаях это недостижимо. Если воспроизведенный препарат содержит новые вспомогательные вещества, в т.ч. новые для данного пути введения или данной целевой популяции (например, для детей) и т.д., то могут потребоваться дополнительные исследования. Следует отметить, что в зависимости от пути введения требования к составу вспомогательных веществ могут различаться. Так, для парентеральных и офтальмологических лекарственных форм, если препарат заявлен в качестве воспроизведенного, FDA допускает различия только в составе консервантов и антиоксидантов, в противном случае требуются дополнительные исследования безопасности и эффективности [19]. В случае других лекарственных форм, как правило, отсутствуют столь жесткие рамки, вместе с тем, если препарат претендует на биоинженерию по биофармацевтической классификационной системе, профиль вспомогательных веществ должен быть сопоставим в высокой степени [1, 20, 21].

**Критерий 6: показания к применению**

Показания к применению воспроизведенного ЛП должны совпадать с показаниями к применению оригинального ЛП, либо их перечень должен быть уже, если показания защищены патентом. Если испытуемый препарат по отношению к оригинальному имеет дополнительные

показания, то требуется провести соответствующий комплекс доклинических и клинических исследований, обосновывающих дополнительные показания или модификацию существующих, включая расширение популяции. В этом случае препарат становится гибридным.

**Критерий 7: доступность референтного ЛП**

Оригинальный или референтный ЛП должен быть доступен, т.е. присутствовать на фармацевтическом рынке, чтобы можно было провести сравнительные испытания на биодоступность. Следует отметить, что для некоторых видов биоинженерии не требуется проводить исследования биодоступности, однако нужно помнить о норме, содержащейся в Правилах исследования биоэквивалентности ЛП Союза и гласящей, что референтный и воспроизведенный ЛП не должны отличаться по количественному содержанию действующего вещества, определенному с использованием аналитической методики разработчика воспроизведенного ЛП, более чем на 5%, что предполагает проведение параллельных испытаний, а значит, и доступность референтного ЛП. В отсутствие референтного/оригинального ЛП на рынке придется искать другие основания для регистрации, т.е. воспроизведенный путь невозможен.

**Критерий 8: профиль примесей**

Профиль примесей воспроизведенного ЛП должен быть не хуже, чем у референтного ЛП. В противном случае потребуются дополнительные исследования квалификации профиля примесей, включая исследования общетоксических свойств, генотоксичности, фармакологической безопасности и даже репродуктивной токсичности и канцерогенности. Заявитель в регистрационном досье обязан обосновать, а эксперт при проведении экспертизы должен оценить соблюдение всех этих критериев для возможности регистрации ЛП в качестве воспроизведенного.

**Альтернативные пути регистрации**

При несоблюдении одного или нескольких критериев регистрация ЛП в качестве воспроизведенного невозможна, вместе с тем существуют другие пути вывода ЛП на рынок.

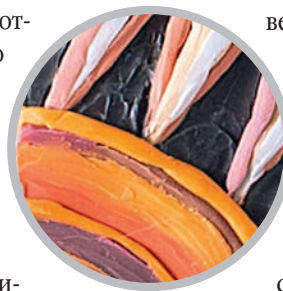
Во-первых, если действующее вещество ЛП представляет собой химическое соединение, а оригинальный или референтный ЛП доступен на рынке, но не соблюдаются любые другие критерии воспроизведенности, то такой ЛП допускается зарегистрировать в качестве гибридного, если проведены дополнительные испытания и исследования, обосновывающие гибридность. Исключением является случай регистрации нового показания, когда референтный ЛП может не потребоваться.

Во-вторых, возможна регистрация по пути *хорошо изученного медицинского (более корректно — установленного лекарственного) применения*. В этом случае действующее

вещество должно быть получено путем химического синтеза, оригинальный или референтный препарат может быть недоступен, однако должны выполняться регуляторные критерии, включая степень изученности молекулы, а библиографическое

описание профиля безопасности и эффективности должно соответствовать полному досье [8]. Например, препараты парацетамола в ЕС регистрируются по пути хорошо изученного медицинского применения [22, 23].

В-третьих, возможна регистрация на основании т.н. смешанного досье. Такое досье основано на комбинации литературных данных и результатов собственных исследований, которые не удалось описать библиографически. Такой препарат в целом будет рассматриваться в качестве оригинального [5]. Следует отметить, что в праве ЕАЭС такой путь регистрации не описан, однако представляется, что такой путь возможен.





В-четвертых, если действующее вещество имеет биологическое происхождение, то при регистрации необходимо

подтвердить биоаналогичность потенциально-го биоаналога и референтного ЛП. Для данного пути существуют свои ограничения, которые подробно описаны

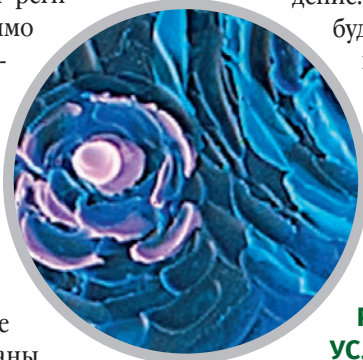
в Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС [14].

В-пятых, если ЛП имеет растительное происхождение, то он подлежит регистрации в качестве такового. Растительные ЛП обычно регистрируются на основании смешанного досье. То есть, как правило, требуется проводить клинические исследования для их регистрации, поскольку подтвердить безопасность и эффективность конкретного растительного препарата можно, только соотнеся его профиль качества с профилем клинической эффективности и безопасности [24]. Вместе с тем, если растительный ЛП подпадает под критерии упрощенной регистрации, то можно отказаться от проведения клинических исследований при соблюдении соответствующих регуляторных критериев, включая соответствующие ограничения в информации о лекарственном препарате. Соответствующие положения содержатся в приложении № 1 к Правилам регистрации и экспертизы [8]. В-шестых, если ЛП является комбинированным и нет полного соответствия критериям воспроизведенности, то такой препарат может регистрироваться по пути оригинального, гибридного, хорошо изученного или их комбинации, в т.ч. с предоставлением смешанного досье [см. т. е., т. д.]. В любом случае потребуются дополнительные исследования.

Если ЛП является гомеопатическим, то он также не вправе претендовать на воспроизведенный путь, даже если он содержит такое же действующее

вещество в таком же количестве и оно имеет химическое происхождение. Всякий раз такой препарат

будет регистрироваться либо в качестве оригинального, либо по упрощенной процедуре; сопоставимую биодоступность гомеопатических препаратов подтвердить невозможно.



### РЕГУЛЯТОРНЫЕ УСЛОВИЯ

Перейдем к рассмотрению регуляторных условий.

#### **Фармацевтическая эквивалентность или альтернативность**

Как фармацевтически эквивалентные, так и фармацевтически альтернативные ЛП могут быть биоэквивалентными по отношению к оригинальному/референтному ЛП.

Как фармацевтически эквивалентные, так и фармацевтически альтернативные ЛП могут быть воспроизведенными по отношению к оригинальному ЛП.

Если ЛП фармацевтически эквивалентен и биоэквивалентен референтному ЛП, он будет считаться воспроизведенным, если действующее вещество является низкомолекулярным, а информация о препарате (в общей характеристике ЛП и листке-вкладыше) совпадает с информацией об оригинальном ЛП. Соответствие остальным критериям воспроизведенности вытекает из определения фармацевтической эквивалентности.

Если ЛП фармацевтически альтернативен и биоэквивалентен референтному ЛП, он может быть признан воспроизведенным, если действующее вещество является низкомолекулярным, фармакологическая и клиническая информация о препарате совпадает с информацией об оригинальном ЛП, препараты совпадают по дозировке или дозе (если сопоставимую дозу можно получить, используя несколько единиц дозирования фармацевтически альтернативного ЛП), пути введения идентичны, препараты обладают одинаковыми характеристиками высвобождения,

## кроме того...

### Терапия гепатита С по программе риск-шеринга

В течение 2017 г. 389 пациентов с гепатитом С в Подмоскovie получили инновационные лекарственные средства в рамках программы риск-шеринга. Такие данные привел главный гепатолог Минздрава Московской области, руководитель отделения гепатологии МОНИКИ Павел Богомолов. По его словам, за основу проекта был взят итальянский подход в распределении рисков: государство выбирало инновационные препараты и оплачивало поставщикам их стоимость только в том случае, если лечение приводило к положительным результатам. По словам Богомолова, в одном из проектов излечение было достигнуто у 87% пациентов, в 13% случаев неэффективного лечения государством не было выплачено за использованные лекарства более 5 млн руб. Программа риск-шеринга была запущена в Московской области в 2017 г., основным ее участником стала российская компания «Биокад».

### «Аптечная сеть 36,6» планирует предоставлять данные своих клиентов

«Аптечная сеть 36,6» намерена продавать фармацевтическим компаниям обезличенные данные своих клиентов, рассказал «Ведомостям» директор интернет-проектов «36,6» Андрей Сорокин. Партнеры сети смогут использовать полученную информацию для таргетирования рекламы в интернете. Продавать данные российский фармрейтер будет либо самостоятельно, либо при помощи посредника – французской компании Weborama. «Аптечная сеть 36,6» передаст Weborama данные пользователей трех сайтов (apteka366.ru, gorzdrav.org и 366.ru), а также информацию, полученную в ходе реализации программ лояльности. Сайты ежемесячно посещает около 1 млн человек, программа лояльности насчитывает более 2 млн пользователей.

а различия в солевых/эфирных и т.д. формах клинически не значимы.

В противном случае ЛП по нормам ЕС и ЕАЭС признается гибридным со всеми вытекающими последствиями, т.е. потенциальной необходимостью проведения дополнительных доклинических и клинических исследований с целью его регистрации.

Следует отметить, что в США фармацевтически альтернативный воспроизведенный ЛП не может быть признан терапевтически эквивалентным, а значит, и взаимозаменяемым по отношению к соответствующему оригинальному ЛП, поэтому в США очень важно разделение ЛП на фармацевтически эквивалентные и фармацевтически альтернативные [25].

#### **Референтный ЛП, ЛП сравнения и оригинальный ЛП**

В контексте регистрации ЛП используются такие понятия, как оригинальный ЛП, референтный ЛП и ЛП сравнения. Указанные понятия в целом схожи между собой и нередко взаимозаменяемы, однако в определенных контекстах могут иметь разные значения, поэтому важно понимать различия между ними. Рассмотрим определения, приведенные в документах ЕАЭС [8]. Следует отметить, что нецелесообразно пользоваться определениями, приведенными в ФЗ-61 [18], поскольку они могут вводить в заблуждение.

В Правилах регистрации и экспертизы Союза содержатся следующие определения:

Оригинальный ЛП – это ЛП с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и выведен на мировой фармацевтический рынок на основании регистрационного досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований,

подтверждающих его качество, безопасность и эффективность.

Данное определение в целом отражает суть оригинального ЛП, однако содержит некоторую правовую неопределенность в отношении полноты доклинических и клинических исследований. Такую полноту следует толковать как комплекс исследований, описанных в части I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы Союза.

Именно такая юридическая конструкция используется в определении оригинального ЛП, приведенном в законодательстве ЕС, а также США [5, 26].

Кроме того, целесообразно отметить, что слово «оригинальный» практически не используется в зарубежных нормативно-правовых актах.

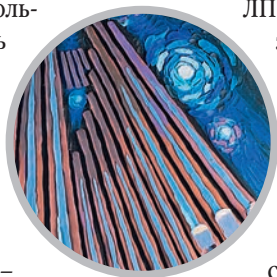
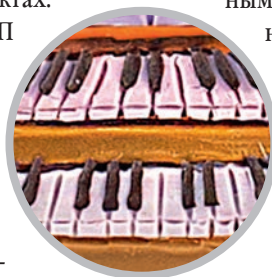
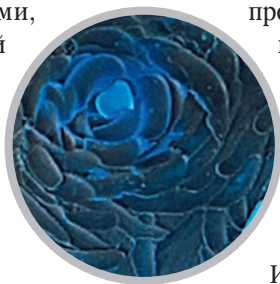
В США оригинальные ЛП называются *new drugs*, т.е. «новые лекарства», или препараты, регистрируемые на основании секции 505(b)(1) Федерального закона о пищевых продуктах, лекарствах и косметике. В ЕС такие ЛП называют препаратами, зарегистрированными на основании самостоятельного досье, или препаратами, зарегистрированными в соответствии с параграфом 3 статьи 8 Директивы 2001/83/ЕС.

Согласно Правилам регистрации и экспертизы Союза, референтный ЛП – это ЛП, который используется в качестве препарата сравнения и является эталоном, по которому определяются (нормируются) свойства ЛП. При этом английское слово «reference» переводится на русский язык как «ссылка», «эталон», «ориентир». В европейском законодательстве понятие «референтный» используется именно применительно к воспроизведенным, гибридным и биоаналогичным ЛП. В случае разработки таких препаратов референтным для них является оригинальный ЛП.

Следует обратить внимание, что референтный ЛП в документах ЕАЭС приравнивается к ЛП сравнения, что, безусловно, правильно и устраняет ту правовую коллизию, которая содержится в ФЗ-61, поскольку референтный ЛП обязательно должен быть оригинальным. В частности, при проведении исследований не меньшей эффективности референтным ЛП может быть ЛП, содержащий совсем другое лекарственное вещество, аналогичная ситуация может быть и в исследованиях превосходства над активным контролем либо при изменении процесса производства биоаналога ЛП – референтным в этом случае является биоаналог, произведенный до внесения изменений.

Применительно к воспроизведенным, гибридным и биоаналогичным ЛП в том случае, когда соответствующий оригинальный ЛП доступен на рынке, оригинальный и референтный ЛП совпадают. Если оригинальный ЛП на рынке отсутствует, то референтным является ЛП, выбранный уполномоченным органом. Принцип выбора определяется максимальной близостью референтного ЛП оригинальному. В США и ЕС такой выбор не является произвольным. Фармацевтическое законодательство указанных регионов предусматривает обязанность держателя регистрационного удостоверения на оригинальный ЛП извещать уполномоченный орган о своем намерении уйти с рынка [5, 25]. В этом случае уполномоченный орган предписывает передать технологию производства оригинального ЛП другому производителю, в данной ситуации он становится референтным ЛП.

Если трансфер технологии по каким-то причинам не состоялся и оригинальный и референтный ЛП различаются, необходимо помнить о следующем: с одной стороны, воспроизведенный ЛП должен «воспроизводить» оригинальный ЛП, но, с другой стороны, биоэквивалентность должна быть подтверждена





референтному ЛП. Перед разработчиком воспроизведенного ЛП не стоит прямая задача воспроизвести референтный ЛП.

Кроме того, при выборе оригинального/референтного ЛП необходимо учитывать, что:

оригинальный/референтный ЛП может производиться на разных производственных площадках для рынков разных стран, при этом возможны даже различия в составах; состав оригинального/референтного ЛП может изменяться со временем, в т.ч. в ходе фармацевтической разработки воспроизведенного ЛП. В некоторых случаях изменение состава оригинального ЛП во время разработки воспроизведенного может требовать доработки состава последнего для учета биофармацевтических изменений оригинального препарата с новым составом. Возможный сценарий: лабораторная разработка шла с использованием референтного препарата с прежним составом, но при переходе к проведению регистрационных исследований биоэквивалентности воспроизведенного препарата на рынок был выведен референтный препарат с новым составом.

#### **Выбор референтного ЛП для проведения исследования биоэквивалентности в ЕАЭС**

Целесообразно рассмотреть принципы выбора референтного ЛП для проведения исследования биоэквивалентности в ЕАЭС и возникающие в связи с этим сложности.

В соответствии с параграфом 18 Правил изучения биоэквивалентности Союза при выборе референтного ЛП исходят из следующей последовательности:

Оптимальным вариантом является оригинальный ЛП, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Союзе (это т.н. «зарегистрированный в Союзе оригинальный препарат»).

В случае отсутствия зарегистрированного в Союзе оригинального препарата надлежит использовать оригинальный ЛП, зарегистрированный в государстве, уровень требований

к регулированию фармацевтического рынка в котором не ниже уровня, установленного в Союзе.

Если оригинальный препарат не доступен ни в Союзе, ни за рубежом, то выбирается воспроизведенный ЛП, зарегистрированный в каждом из государств-членов и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному ЛП. Выбор согласовывается Экспертным комитетом по лекарственным средствам для медицинского применения, учрежденным в составе ЕЭК.

При невозможности прибегнуть к первым трем вариантам допускается использовать ЛП, имеющий стаж применения на территории одного из государств-членов не менее 25 лет. При этом также требуется предварительное одобрение Экспертного комитета.

Целесообразно рассмотреть правовые и регуляторные последствия предложенного подхода к выбору референтного ЛП.

Очевидно, что использование оригинального ЛП, зарегистрированного по меньшей мере в одном из государств-членов Союза, является оптимальной стратегией. При этом разработчикам и экспертам необходимо учитывать, что оригинальный ЛП может производиться на разных площадках, с разными составами для разных рынков. Этот вопрос необходимо учитывать на этапе как разработки, так и экспертизы. ЛП при данном варианте выбора референтного препарата необходимо воспроизводить по отношению к оригинальному, состав, технология и место производства которого зарегистрированы для рынка Союза.

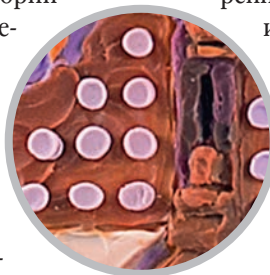
Если выбирается оригинальный препарат с составом, технологией или местом производства, отличными от зарегистрированных в Союзе, то фактически выбор осуществляется в соответствии с пунктом (б) параграфа 18, что может быть нарушением Правил, если вариант (а) возможен.

Оригинальный ЛП может отсутствовать на рынке Союза. Отсутствие может быть временным или постоянным. Временное отсутствие может быть обусловлено различными причинами. К сожалению, законодательство Союза не предусматривает обязательное информирование держателями регистрационных удостоверений уполномоченных органов об отсутствии лекарств на рынке, что не только мешает разработке воспроизведенных ЛП, но и может приводить к дефициту лекарств и проблемам в лекарственном обеспечении. В ЕС и США держатели регистрационных удостоверений в обязательном порядке

информируют регуляторов о проблемах с поставками, а также об уходе с рынка [5, 25].

Постоянное отсутствие референтного препарата может быть обусловлено, помимо прочего, коммерческими и фармаконадзорными причинами. В случае фармаконадзорных причин, очевидно, нельзя допускать разработки воспроизведенных ЛП.

Если оригинальный препарат отсутствует на рынке Союза по коммерческим причинам, то пункт (б) параграфа 18 предусматривает использование оригинального ЛП, зарегистрированного за рубежом. При этом страна происхождения оригинального препарата должна иметь строгое регулирование лекарств. Очевидно, что к таковым должны причисляться постоянные члены ИСН (т.е. ЕС, США, Япония, Канада и Швейцария), однако в 2017 г. бразильский, южнокорейский и китайский регуляторы также стали членами ИСН. Процедура отнесения страны к имеющей регулирование, по меньшей мере эквивалентное регулированию Союза, не определена. Следует отметить, что, например, в ЕС предусмотрены специальные документы и процедуры по установлению соответствия других стран критериям ЕС по уровню регулирования, включая проведение выездных инспекций



зарубежных регуляторов, а также анализ законодательства [5].

Сам по себе вариант использования иностранного оригинального препарата также является довольно противоречивым. В случае успешной разработки и регистрации воспроизведенного ЛП регулятор фактически признает безопасностью и эффективность не только такого воспроизведенного препарата, но и соответствующего оригинального препарата, не зарегистрированного в Союзе, без проведения экспертизы последнего. Тогда возникает закономерный вопрос: если производитель оригинального препарата затем подаст заявление о регистрации в ЕАЭС, нужна ли его экспертиза? Если экспертиза все же проведена и принято решение об отказе в регистрации, следует ли вывести все генерики с рынка? Более того, если признана регистрация, осуществленная в ЕС или США, нужно ли вообще проводить экспертизу ЛП, зарегистрированных в этих регионах? Не целесообразнее ли тогда сосредоточить ресурсы в других областях регулирования лекарств? Возможно, в случае упрощения регистрации оригинальных лекарств, зарегистрированных в государствах – членах ИСН, удалось бы повысить и доступность генериков, поскольку период исключительности данных в государствах – членах Союза достаточно короткий либо вовсе отсутствует.

Кроме того, для данного варианта также необходимо учитывать разные составы, технологии и места производства. Очевидно, что оптимальным для Союза является использование оригинальных ЛП европейского происхождения.

Эти рассуждения применимы и к биоаналогам. Третий вариант, т.е. использование воспроизведенного ЛП, подтвердившего свою биоэквивалентность оригинальному, при отсутствии оригинального препарата на мировом рынке, также является



противоречивым. Как было сказано ранее, в США, например, оригинатор не может просто уйти с рынка, не передав технологию производства другому производителю (при условии значимости препарата для нужд здравоохранения), чтобы можно было получить референтный препарат, максимально приближенный к оригинальному. В ЕАЭС такое возможно. Критерии третьего варианта не вполне научно обоснованы. К примеру, зачем нужна регистрация потенциально референтного воспроизведенного препарата во всех пяти государствах-членах, если подтверждена его биоэквивалентность оригинальному ЛП. Вероятно, достаточно того, чтобы при данном варианте референтный препарат выбирался Экспертным комитетом. Упоминание о подтверждении биоэквивалентности с оригинальным ЛП избыточно, ибо подтверждение биоэквивалентности является неотъемлемым элементом юридического определения воспроизведенного ЛП. Вместе с тем настоятельно рекомендуется рассматривать альтернативные основания регистрации (отличные от воспроизведенности), рассмотренные ранее. Наконец, четвертый вариант в целом также не имеет научных оснований выбора. Требование о 25-летнем опыте использования ЛП также произвольно, в данном случае отсутствует какое-либо упоминание о подтверждении безопасности и эффективности. Единственным положительным рациональным критерием является согласование выбора референтного препарата с Экспертным комитетом. Очевидно, что данная норма касается препаратов наследия, однако была бы целесообразна специальная процедура, реализуемая под началом Экспертного комитета, по оценке профиля безопасности и эффективности такого ЛП с возможным определением условий дальнейшего нахождения на рынке. Таким образом, подходы к выбору референтного ЛП в целях регистрации воспроизведенных ЛП требуют более глубокого осмысления. Кроме

того, мы считаем, что целесообразно обратиться к концепции «международного компаратора» (*international comparator pharmaceutical products*), поддерживаемой Всемирной организацией здравоохранения [27].

**Какой препарат использовать – оригинальный или референтный?** Необходимо отметить, что действующее законодательство ЕАЭС предусматривает два определения воспроизведенного ЛП. Первое содержится в Правилах регистрации и экспертизы Союза, второе – в Правилах проведения исследований биоэквивалентности Союза. Правила регистрации и экспертизы Союза гласят, что воспроизведенный ЛП – ЛП, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному ЛП подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности. Тогда как Правила проведения исследований биоэквивалентности Союза устанавливают, что воспроизведенный ЛП – ЛП, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность которого референтному ЛП подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Поскольку Правила регистрации и экспертизы Союза различают понятия «референтный» и «оригинальный» (определения мы рассмотрели ранее), то остается неясным, являются ли такие различия умышленными, или они носят случайный характер, и возможна ли регистрация воспроизведенного ЛП в Союзе с использованием референтного ЛП, отличного от оригинального?

**Возможность проведения исследования биоэквивалентности**

Проведение исследования биоэквивалентности связано с возможностью определения либо экспозиции анализируемого вещества (системной или в месте действия), либо влияния анализируемого вещества на организм (оценка биомаркера)

Проведение исследования биоэквивалентности связано с возможностью определения либо экспозиции анализируемого вещества (системной или в месте действия), либо влияния анализируемого вещества на организм (оценка биомаркера)

Проведение исследования биоэквивалентности связано с возможностью определения либо экспозиции анализируемого вещества (системной или в месте действия), либо влияния анализируемого вещества на организм (оценка биомаркера)

или с возможностью моделирования экспозиции анализируемого вещества в условиях *in vitro*.

Следует отметить, что нецелесообразность проведения исследования биоэквивалентности, например для растворов для в/в введения, не тождественна невозможности проведения исследования биоэквивалентности. Это особенно важно понимать в России, поскольку многие продолжают считать, что норма ФЗ-61 о невозможности проведения исследования биоэквивалентности распространяется на инъекционные лекарственные формы. В действительности в отношении инъекционных лекарственных форм осуществляется биоэвейвер, а проведение исследования биоэквивалентности возможно, но нецелесообразно, поскольку биоэквивалентность таких водных растворов самоочевидна.

Строго говоря, исследование биоэквивалентности можно провести всегда, варьируют только конечные точки: фармакокинетические, фармакодинамические, клинические или *in vitro*. Однако в некоторых случаях такое исследование трудно выполнимо из-за сложности дизайна (ограниченности размера популяции, например в случае воспроизведенных онкологических ЛП; сложности регистрации фармакодинамических/клинических эффектов при невозможности оценки фармакокинетических/*in vitro*-параметров, например у местных лекарственных форм хондропротекторов; наконец, конечная точка может быть сильно отдаленной) или этических ограничений (например, в случае исследования некоторых онкологических лекарств). К примеру, в ЕС зарегистрирован глатирамера ацетат по суррогатной конечной точке – динамике изменения числа воспалительных очагов в головном мозге после 9 месяцев применения сравниваемых препаратов, но фактически это было исследование биоэквивалентности [28], тогда как в США воспроизведенный препарат глатирамера был зарегистрирован на основании фармацевтической эквивалентности (были проведены

углубленные исследования, показана сопоставимость технологии производства) [29].

Сопоставимость структурной организации лекарственной формы – новое требование FDA/EMA в отношении ряда воспроизведенных ЛП, которые отличаются сложностью строения. Это обусловлено тем, что в ряде случаев комбинация фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности, достаточная для многих генериков, не способна обеспечить клиническую сопоставимость, в связи с чем требуется подтверждение сопоставимости структурной организации действующих и вспомогательных веществ в пределах ЛП. Такая сопоставимость именуется Q3-сопоставимостью [30]. Нередко это предполагает также сопоставимость технологии производства.

#### **Программа исследований биоэквивалентности**

Для подтверждения биоэквивалентности нередко требуется несколько исследований. Дополнительное исследование может быть связано с необходимостью оценки влияния приема пищи на биодоступность в дополнение к ее оценке в условиях натощак. Следует отметить, что в США гораздо чаще требуют проводить исследования после приема пищи [30]. Единое видение данного вопроса в мире пока отсутствует. Следует также учитывать необходимость проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* для дополнительных дозировок при невозможности биоэвейвера дополнительных дозировок.

Что касается одноединичных лекарственных форм с модифицированным высвобождением, то каждая дозировка, согласно требованиям ЕС, подлежит оценке по меньшей мере в рамках одного исследования биоэквивалентности [31]. Наконец, в ЕС при определенных условиях предусмотрено проведение

исследований биоэквивалентности при многократном дозировании [31]. В регистрационном досье необходимо обосновать программу проведенных исследований биоэквивалентности, в т. ч. мотивировать ненужность проведения исследований в соответствующих условиях и для дополнительных дозировок.

#### **Биоэвейвер в Евразийском экономическом союзе**

Документами ЕАЭС допускается 4 вида биоэвейвера:

- ◆ биоэквивалентность самоочевидна, например в случае истинных растворов, газов;
- ◆ биоэвейвер для дополнительных дозировок;
- ◆ биоэвейвер по биофармацевтической классификационной системе;
- ◆ биоэвейвер при установленной *in vitro/in vivo*-корреляции.

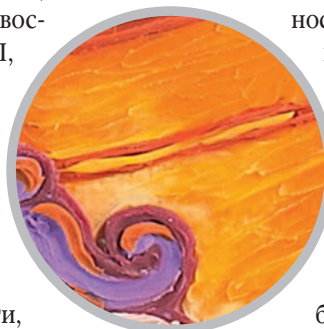
В регистрационном досье необходимо предоставить обоснование выполнения всех условий биоэвейвера.

#### **Биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость**

В завершение рассмотрим вопрос о том, как соотносятся биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость, поскольку эти понятия по-разному используются в разных регионах, что может вызвать путаницу.

Биоэквивалентность – это сопоставимость скорости и степени поступления одинакового действующего вещества или действующего начала к месту своего действия из разных ЛП. Понимание сути биоэквивалентности в мире в целом одинаково, тогда как интерпретация терапевтической эквивалентности

имеет региональные различия. В США – это научная концепция, лежащая в основе взаимозаменяемости; биоэквивалентность является одним из критериев терапевтической эквивалентности. В ЕС терапевтическая эквивалентность





упоминается в ряде научных руководств, посвященных разработке воспроизведенных ЛП, в качестве альтернативы биоэквивалентности. Европейскому понятию терапевтической эквивалентности в США соответствует «биоэквивалентность по клиническим конечным точкам». Вместе с тем в европейском законодательстве отсутствует определение терапевтической эквивалентности, поэтому трудно охарактеризовать, что под ней подразумевается.

В России исследование терапевтической эквивалентности воспринимается как альтернатива исследованию биоэквивалентности, поскольку исследование биоэквивалентности мыслится только в фармакокинетических рамках, тогда как исследование терапевтической эквивалентности, согласно ФЗ-61, – это исследование по фармакодинамическим или клиническим конечным точкам. Данное восприятие концептуально не проработано. В частности, в исследовании изучается только одна конечная точка, выбор которой обычно не обосновывается. Безопасность изучается на выборке небольшого размера в течение короткого срока. Фактически предполагается экстраполяция сопоставимости по одной клинической конечной точке на все остальные. Однако какой-либо анализ концепции отсутствует, она воспринимается на веру, т.е. является ненаучной. В этом контексте ее легко можно спутать с такими клинико-статистическими конструкциями, как не меньшая эффективность и эквивалентность. Отличие исследования биоэквивалентности по клинической конечной точке от исследования

терапевтической эквивалентности в данном случае заключается в том, что доказательство сопоставимости по одному клиническому признаку признается подтверждением сопоставимой биодоступности, а сопоставимая биодоступность позволяет экстраполировать сопоставимость на все остальные клинические свойства воспроизведенного ЛП.

В США терапевтическая эквивалентность – это научная концепция для подтверждения эквивалентной безопасности и эффективности воспроизведенных ЛП, основанная на таких научных критериях, как фармацевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, GMP, соблюдение стандартов качества и одинаковость информации о препарате [25].

Взаимозаменяемость в классическом понимании – это социально-экономическая категория, являющаяся совокупностью терапевтической эквивалентности и фармакоэкономики, большую роль здесь играют вопросы цены и доступности взаимозаменяемого ЛП. Взаимозаменяемый ЛП может быть не столь оптимален по вторичным характеристикам (например по сроку годности, составу вспомогательных веществ, строению и внутренней организации лекарственной формы, если они не значимы для фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности), нежели оригинальный ЛП, однако это допускается в обмен на ценовую доступность.

В России признание взаимозаменяемости преследует исключительно экономические цели, не оставляя места научным критериям подтверждения терапевтической эквивалентности, что устраняет социальную ориентированность, поскольку при таком подходе из контекста выпадает необходимость получения пациентами эквивалентных альтернатив оригинальным ЛП. Несоблюдение научных критериев делает препараты терапевтически неэквивалентными, а значит, и невзаимозаменяемыми. Несоблюдение фармакоэкономических критериев не делает препараты терапевтически неэквивалентными, однако вопросы взаимозаменяемости определяются уже социально-экономическими факторами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках ЕАЭС создана система, дающая твердое научное основание для доступа на рынок государств – членов Союза безопасных, эффективных и качественных воспроизведенных и гибридных ЛП, что является большим достижением в области охраны здоровья населения. Система основана на европейских и общемировых стандартах, она достаточно глубоко проработана и требует усилий для ее понимания, а также дополнительных ресурсов для ее реализации. Однако нельзя не отметить ряд методологических проблем, которые, мы надеемся, можно будет решить за счет доработки действующих документов рабочей группой по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС, действующей при ЕЭК.



## ИСТОЧНИКИ

1. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 85. Справочно-правовая система «Электронный фон правовой и нормативно-технической

документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026107> (дата обращения: 06.04.2018).

2. Номенклатура лекарственных форм. Утв. Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 года № 172. Справочно-правовая система «Электронный фон правовой и нормативно-технической документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/420328287> (дата обращения: 06.04.2018).

3. Chapter 1 – Marketing Authorisation of Volume 2A – Procedures for marketing authorization / EudraLex – Volume 2 – Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use. URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/vol2a\\_chap1\\_rev7\\_201712.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev7_201712.pdf) (дата обращения: 06.04.2018).
4. Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 314, Subpart A, §314.3. Electronic Code of Federal Regulations. URL: [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=5bf93b242a035b681af35b99c0e03231&mc=true&node=se21.5.314\\_13&rgn=div8](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=5bf93b242a035b681af35b99c0e03231&mc=true&node=se21.5.314_13&rgn=div8) (дата обращения: 06.04.2018).
5. 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: 16/11/2012). URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf) (дата обращения: 06.04.2018).
6. Prestalia (perindopril arginine and amlodipine) Tablets / Summary Review. U.S. Food and Drug Administration [2015]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/205003Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205003Orig1s000SumR.pdf) (дата обращения: 06.04.2018).
7. Rautio J, Kärkkäinen J, Sloan KB. Prodrugs – Recent approvals and a glimpse of the pipeline. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017), doi: 10.1016/j.ejps.2017.08.002.
8. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 78. Справочно-правовая система «Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026097> (дата обращения: 06.04.2018).
9. Day 80 assessment report – New active substance status template rev. 10.16. European Medicines Agency [2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Template\\_or\\_form/2011/10/WC500116279.doc](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2011/10/WC500116279.doc) (дата обращения: 06.04.2018).
10. Considerations given to designation of a single stereo isomeric form (enantiomer), a complex, a derivative, or a different salt or ester as new active substance in relation to the relevant reference active substance. European Medicines Agency [2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/11/WC500134993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/11/WC500134993.pdf) (дата обращения: 06.04.2018).
11. Chemical structure and properties criteria to be considered for the evaluation of new active substance (NAS) status of chemical substances. European Medicines Agency [2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/01/WC500199915.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/01/WC500199915.pdf) (дата обращения: 06.04.2018).
12. Product-Specific Guidances for Specific Products Arranged by Active Ingredient: Enoxaparin Sodium [draft]. U.S. Food and Drug Administration [2011]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM277709.pdf> (дата обращения: 06.04.2018).
13. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins, review 1. European Medicines Agency [2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/11/WC500217126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/11/WC500217126.pdf) (дата обращения: 06.04.2018).
14. Правила проведения исследовательских биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 89. Справочно-правовая система «Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116> (дата обращения: 06.04.2018).
15. The Human Medicines (Amendment) Regulations 2017: Amendment to the Human Medicines Regulations 2012. UK Statutory Instruments 2017 No. 715 Medicines. URL: [http://www.legislation.gov.uk/ukSI/2017/715/pdfs/ukSI\\_20170715\\_en.pdf](http://www.legislation.gov.uk/ukSI/2017/715/pdfs/ukSI_20170715_en.pdf) (дата обращения: 09.04.2018).
16. ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin [draft]. U.S. Food and Drug Administration [2017]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM277709.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
17. Standard Terms: Introduction and Guidance for Use (Version 2.1.1–4 January 2018). European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. URL: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/standard\\_terms\\_introduction\\_and\\_guidance\\_for\\_use.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/standard_terms_introduction_and_guidance_for_use.pdf) (дата обращения: 09.04.2018).
18. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изм. и доп. по состоянию на 28 декабря 2017 г. Справочно-правовая система «Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/902209774> (дата обращения: 09.04.2018).
19. Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 314, Subpart C, §314.94. Electronic Code of Federal Regulations. URL: [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=391a32b4a059e1fc7c879efc0c1c223&mc=true&node=sp21.5.314.c&rgn=div6\\*se21.5.314\\_194](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=391a32b4a059e1fc7c879efc0c1c223&mc=true&node=sp21.5.314.c&rgn=div6*se21.5.314_194) (дата обращения: 09.04.2018).
20. Guideline on Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency [2010]. URL: [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) (дата обращения: 09.04.2018).
21. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration [2017]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
22. Paracetamol 500 mg, tablets IPS N. V., Belgium. Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands [2010]. URL: <https://db.cbq-meb.nl/mri/par/nlh-1602-001.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
23. Paracetamol 500mg/5ml Oral Solution (paracetamol). UK Public Assessment Report: Decentralised Procedure [2016]. URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con711210.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
24. Botanical Drug Development: Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration [2016]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458484.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
25. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 38th ed. U.S. Food and Drug Administration [2018]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
26. Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 314, Subpart C, §314.50. Electronic Code of Federal Regulations. URL: [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=c67bb9c239594afc6db11fe52875ec0f&mc=true&node=se21.5.314\\_150&rgn=div8](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=c67bb9c239594afc6db11fe52875ec0f&mc=true&node=se21.5.314_150&rgn=div8) (дата обращения: 09.04.2018).
27. Annex 5 'General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products' in Fifty-first report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; no. 1003). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/expert\\_committee/WHO\\_TRS\\_1003\\_full-version.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_1003_full-version.pdf?ua=1) (дата обращения: 27.05.2018).
28. Brabio 20 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate). Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands [2016]. URL: <https://db.cbq-meb.nl/Pars/h115980.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
29. Glatopa (glatiramer acetate), 20mg/ml. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration [2015]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458484.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
30. FDA Bioequivalence Standards / L.X. Yu, B.V. Li. Springer (2014). 472 p.
31. Guideline on pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms. European Medicines Agency [2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/11/WC500177884.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf) (дата обращения: 09.04.2018).

Мария БОРЗОВА, юридическая фирма «Трубор»

10.21518 / 1561-5936-2018-7-8-20-28

# Защищенные лекарственные формы:

## ИНОСТРАННЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ РЕГУЛИРОВАНИЯ В РОССИИ

Защищенные лекарственные формы являются инновационным решением для снижения возможности употребления опиоидных обезболивающих препаратов в целях, не связанных с лечением и (или) купированием болевого синдрома. На сегодняшний день регуляторные органы отдельных стран рассматривают развитие применения защищенных лекарственных форм в качестве одного из приоритетных направлений национальных стратегий по совершенствованию законодательства об обращении обезболивающих лекарственных средств. Перечень ЗЛФ в развитых правовых системах остается открытым, а различные страны в различной степени детализируют применимые нормы права.

### ОПРЕДЕЛИМСЯ С ТЕРМИНОЛОГИЕЙ

Защищенные лекарственные формы (в США чаще встречается термин «*abuse-deterrent formulations*», в Канаде – термин «*tamper-resistant formulations*») используются для того, чтобы снизить возможность употребления опиоидных обезболивающих в целях, не связанных с лечением и купированием болевого синдрома.

Защищенные лекарственные формы (далее – ЗЛФ) были разработаны в качестве одного из методов борьбы с распространением наркотической зависимости среди населения и предотвращения злоупотреблений, когда рецептурные опиоидные препараты, назначаемые по решению врача для перорального приема, с помощью физических или химических манипуляций превращаются в наркотик.

В международной практике ЗЛФ классифицируют по видам

защитных характеристик. ЗЛФ могут устанавливать физические и химические барьеры, препятствующие размельчению препарата; содержать антагонисты опиоидных рецепторов, нивелирующие эффект эйфории; использовать технологии, активирующие действующее

#### Ключевые слова:

лекарственные препараты, защищенные лекарственные формы, защищенные технологии, иностранный опыт, обезболивающие препараты

вещество только в желудочно-кишечном тракте при приеме препарата в соответствии с назначением; содержать аверсивные агенты, раздражающие рецепторы при попытке использовать препарат вне показаний к применению и т.д. Однако перечень ЗЛФ остается открытым, т.к. развитие инноваций в данной области имеет существенный потенциал.

### SUMMARY

**Keywords:** *medications, protected dosage forms, protected technologies, foreign experience, pain medications*

Protected dosage forms are an innovative solution to reduce the possibility of using opioid pain medications for purposes not related to treatment and/or management of pain. Today, the regulatory authorities of some countries are considering the development of the use of protected dosage forms as one of the priority areas of national strategies to improve the legislation on the management of pain medications. The list of PDF in the developed law enforcement systems remains open, and various countries detail the applicable rules of law in varying degrees.

**Maria BORZOVA**, Trubor Law Firm.

**PROTECTED DOSAGE FORMS: FOREIGN EXPERIENCE AND PROSPECTS FOR INTRODUCING REGULATION IN RUSSIA**



## ОПЫТ США

### Предыстория введения специального регулирования в США

Принимая во внимание необходимость обеспечения баланса между борьбой с наркотической зависимостью и нуждами пациентов, испытывающих хронические боли, США разработали специализированный подход к препаратам, выпускаемым в ЗЛФ (*abuse-deterrent formulations*). Документы Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) указывают, что термин «*abuse-deterrent*» является более предпочтительным по отношению к «*tamper-resistance*», т.к. последний зачастую используется в отношении требований к упаковке некоторых препаратов, медицинских изделий и косметических продуктов [1].

В 2013 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США опубликовало проект Руководства для отрасли: «Защищенные лекарственные формы опиоидов – оценка и маркировка». В 2015 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило Руководство для отрасли: «Защищенные лекарственные формы опиоидов – оценка и маркировка» (*Guidance for Industry: Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling*), которое определяет основные виды ЗЛФ опиоидных анальгетиков, особенности исследований и тестов ЗЛФ, а также особенности маркировки (далее – Руководство в отношении ЗЛФ).

21 ноября 2017 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило Руководство для отрасли: «Общие принципы оценки ЗЛФ для твердых принимаемых перорально воспроизведенных опиоидных препаратов» (*Guidance General Principles for Evaluating the Abuse Deterrence of Generic Solid Oral Opioid Drug Products*). Данный документ стал логическим продолжением руководства 2015 г. и включает в себя рекомендации в отношении исследований, необходимых для того, чтобы доказать, что защитные характеристики

воспроизведенного препарата не уступают оригинальному препарату с точки зрения всех возможных способов злоупотребления.

На момент составления настоящей статьи на официальном сайте Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США также был опубликован «План действий в отношении опиоидных лекарственных препаратов» (FDA Opioids Action Plan). В качестве одного из приоритетных пунктов «План действий в отношении опиоидных лекарственных препаратов» предлагает расширение доступа к ЗЛФ для дестимулирования возможных злоупотреблений. В данном документе Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США указывает, что «фармацевтическая отрасль продемонстрировала существенный интерес в разработке ЗЛФ, а технологии быстро развиваются в данном направлении. ЗЛФ остаются многообещающим инструментом, т.к. характеристики, препятствующие злоупотреблениям, продолжают совершенствоваться и ЗЛФ становятся более доступными...». Данный план иллюстрирует, каким образом развитые страны на уровне программных документов и практических руководств развивают правовое поле по определенному вопросу.

### Виды ЗЛФ, названные в регулировании США

Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США выделяет следующие подходы к видам ЗЛФ (*табл. 1*).

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РУКОВОДСТВА В ОТНОШЕНИИ ЗЛФ

### Исследования и тестирование ЗЛФ

В соответствии с положениями Руководства в отношении ЗЛФ защитные характеристики лекарственной формы должны быть подтверждены в процессе проведения исследований и тестов.

В рамках предрегистрационного изучения (*pre-market review*) характеристики ЗЛФ должны быть подтверждены исследованиями трех категорий:

◆ (а) лабораторные *in vitro*-тесты, связанные с манипуляциями с препаратом и извлечением действующего вещества (предназначаются, чтобы определить, насколько легко защитные свойства препарата могут быть скомпрометированы. Включают в себя, в частности, анализ гранулометрического распределения, экстрагируемости и растворимости ЗЛФ. В оригинале носят название: *laboratory-based in vitro manipulations and extraction*, 1-я категория;

◆ (б) исследования фармакокинетики (демонстрируют, что ЗЛФ не влияет на фармакокинетический профиль (дозирование, всасывание, распределение и выведение из организма), если препарат принимается в соответствии с назначением). В оригинале носят название: *pharmacokinetic studies*, 2-я категория;

◆ (в) исследования наркотического потенциала лекарственной формы (оценивают относительный потенциал защитного свойства в сравнении с препаратом, имеющим то же самое действующее вещество, но не обладающим защитными свойствами, применение которого контролируется в обычном режиме). В оригинале носят название: *clinical abuse potential studies*, 3-я категория. Руководство в отношении ЗЛФ также включает в себя указание на проведение четвертой категории исследований: *post-registrational studies* (четвертая категория должна демонстрировать, помогает ли ЗЛФ достичь существенного снижения злоупотреблений, ошибок в применении и связанных с данными факторами неблагоприятных последствий для здоровья (включая развитие зависимости, передозировки и летальные исходы). Однако одобрение ЗЛФ допускается и на основании данных до- и предрегистрационных исследований, без проведения пострегистративной четвертой стадии.

### Маркировка

Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США устанавливает, что информация, полученная при проведении

Таблица 1 Защищенные лекарственные формы

Вид ЗЛФ	Ключевые характеристики ЗЛФ
1. ЗЛФ, имеющие специфические физические или химические характеристики, которые создают целенаправленные барьеры для предотвращения использования препарата в немедицинских целях	Особые физические свойства таких форм помогают предотвратить длительное разжевывание, дробление, рассечение, растирание или измельчение лекарственной формы в порошок. Особые химические свойства защищенных форм, например использование загустителя, помогают предотвратить извлечение опиоида с помощью обычного растворителя, такого как вода, искусственная биологическая среда, алкоголь и т. д. Соответствующие физические и химические свойства лекарственной формы снижают возможность извлечения опиоидной составляющей посредством физических манипуляций или посредством изменения физической формы препарата, делая его, таким образом, менее привлекательным для применения в немедицинских целях
2. ЗЛФ, использующие комбинации агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов	Антагонист опиоидных рецепторов (далее – антагонист) может быть добавлен в лекарственную форму для снижения или устранения эффекта эйфории. Антагонист может быть изолирован и освобождаться только в результате неправомерной манипуляции с препаратом. Например, лекарственная форма может быть составлена таким образом, чтобы антагонист не высвобождался и не был активен, когда препарат применяется перорально, но высвобождался в случае, если препарат размельчается и вводится в кровь или вдыхается
3. ЗЛФ, вызывающие неприятные ощущения в случае злоупотребления	В состав препарата могут добавляться вещества, которые вызывают неприятные ощущения (аверсивные агенты) в случае неправомерной манипуляции с препаратом или при попытке самостоятельно увеличить дозировку по сравнению с назначенной. Например, в препарат может быть добавлена субстанция, которая раздражает слизистую оболочку носа в случае измельчения препарата в порошок и вдыхания
4. ЗЛФ, обеспечивающие особую систему доставки препарата в организм	Препарат может выпускаться в форме с медленным высвобождением, или в форме подкожного импланта, или иной форме, которую сложно использовать в немедицинских целях
5. ЗЛФ, использующие новые химические соединения или в форме пролекарства	Использование новых химических соединений (new molecular entities) или неактивной формы вещества (prodrug) может быть основано: (i) на активации препарата при переваривании (что делает опиоид неактивным при попытке искусственного извлечения); (ii) на различных профилях рецепторного связывания; (iii) на замедленном действии препарата на центральную нервную систему и т. д.
6. Комбинации описанных подходов	В ЗЛФ может использоваться комбинация двух и более описанных методов для обеспечения более надежной защиты от возможного употребления препарата в немедицинских целях
7. Инновационные ЗЛФ	Данная категория ЗЛФ допускает появление инновационных подходов или инновационных технологий, не подпадающих под описанные выше категории

дорегистрационных/пострегистрационных исследований, требуется для указания в маркировке на то, что препарат произведен в ЗЛФ. Исследования 1-й категории описываются общими словами, чтобы избежать детального указания на способы злоупотребления препаратом. Однако по исследованиям 2-й и 3-й категории требуется более развернутая детализация. При этом маркировка должна содержать обязательную оговорку о том, что «злоупотребление тем не менее возможно» (abuse is still possible). Руководство в отношении

ЗЛФ приводит развернутые требования к формулировкам, которые могут быть использованы производителем для описания ЗЛФ.

#### Воспроизведенные препараты в ЗЛФ

Руководство в отношении ЗЛФ не содержит регуляторных предписаний в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов. Однако Руководство для отрасли: «Общие принципы оценки ЗЛФ для твердых принимаемых перорально воспроизведенных опиоидных

препаратов» (Guidance General Principles for Evaluating the Abuse Deterrence of Generic Solid Oral Opioid Drug Products) устанавливает общие принципы для сравнительной оценки референтного препарата в ЗЛФ и воспроизведенного препарата, претендующего на статус препарата в ЗЛФ. Данный документ устанавливает рекомендации в отношении исследований, включая сравнительные *in vitro*-тесты и исследования фармакокинетики, для подтверждения, что защитные характеристики воспроизведенного препарата

ТАБЛИЦА 2 ЛП с ЗЛФ, одобренные FDA

Действующее вещество	Характеристики ЗЛФ	Год одобрения ЗЛФ
Оксикодон гидрохлорид (oxycodone hydrochloride)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата путем инъекций, а также интраназальным путем	2013
Налоксон гидрохлорид + Оксикодон гидрохлорид (naloxone hydrochloride; oxycodone hydrochloride)	Содержит комбинацию агонистов/антагонистов. Затрудняет возможность манипуляций с препаратом за счет сложности разделения двух его действующих веществ	2014
Сульфат морфина + Налтрексон гидрохлорид (morphine sulfate; naltrexone hydrochloride)	Содержит комбинацию агонистов/антагонистов. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата интраназальным путем, а также злоупотребления пероральным приемом препарата за счет того, что при попытке размельчения происходит высвобождение и быстрая абсорбция налтрексона	2014
Гидрокодона битартрат (hydrocodone bitartrate)	Устанавливает физические барьеры. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата внутривенно, а также интраназальным путем. ЗЛФ также снижает возможность злоупотребления пероральным приемом препарата при длительном пережевывании лекарственной формы	2014
Сульфат морфина (morphine sulfate)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата путем инъекций, а также интраназальным путем	2015
Оксикодон (oxycodone)	Применяется технология «DETERx». Затрудняет высвобождение действующего вещества при манипуляциях с препаратом. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата путем инъекций, а также интраназальным путем	2016
Налтрексон гидрохлорид + Оксикодон гидрохлорид (naltrexone hydrochloride; oxycodone hydrochloride)	Содержит комбинацию агонистов/антагонистов. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата интраназальным путем, а также злоупотребления пероральным приемом препарата	2016
Сульфат морфина (morphine sulfate)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата путем инъекций	2017
Гидрокодона битартрат (hydrocodone bitartrate)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет злоупотребления приемом препарата внутривенно, а также интраназальным и пероральным путем	2017
Оксикодон гидрохлорид (oxycodone hydrochloride)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет злоупотребления приемом препарата внутривенно, а также интраназальным путем	2017

не уступают референтному препарату с точки зрения всех возможных способов злоупотребления.

#### Препараты в ЗЛФ, одобренные в США в соответствии со специальным регулированием

Согласно информации, размещенной на официальном сайте Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США, в Штатах были одобрены следующие лекарственные препараты с ЗЛФ в соответствии с положениями Руководства для отрасли: «Защищенные

лекарственные формы опиоидов – оценка и маркировка» и с применением соответствующей маркировки (табл. 2).

При этом официальный сайт Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США указывает на то, что ни один воспроизведенный препарат с ЗЛФ (на момент составления настоящей статьи) не был одобрен.

#### ОПЫТ КАНАДЫ

**Предыстория разработки специального регулирования в Канаде**

В Канаде обращение опиоидных лекарственных препаратов регулируется Законом о пищевых продуктах и медикаментах (Food and Drugs Act), а также Законом о контролируемых лекарственных препаратах и субстанциях (Controlled Drugs and Substances Act).

Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) пишет на своем официальном сайте, что регулярно оценивает законодательные решения, которые принимаются регуляторными органами других стран, и готово к активному



заимствованию передового опыта [2]. В отношении разработки специального подхода к технологиям защиты опиоидных лекарственных препаратов Канада синхронизировала собственную ведомственную работу с работой, проводимой в США. В марте 2016 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) опубликовало Методический документ: «Защищенные формы опиоидных лекарственных препаратов» (Guidance Document: Tamper-resistance Formulations of Opioid Drug Products), далее – Методический Документ.

Методические документы, подготовленные Министерством здравоохранения Канады (Health Canada), являются административными инструментами, не имеющими силы закона, но поясняющими порядок его применения. Методический Документ описывает особенности регулирования, связанные с защитными характеристиками опиоидных препаратов с контролируемым высвобождением. Такие характеристики должны учитываться при предварительном рассмотрении заявлений о регистрации лекарственных препаратов, внесении изменений в регистрационные досье уже выведенных на рынок препаратов, при разработке фармакопейных статей, инструкций по применению и маркировки. В то же время к заявлениям о государственной регистрации опиоидных лекарственных препаратов с контролируемым высвобождением в защищенных лекарственных формах применяются общие законодательные требования, определяющие порядок ввода лекарственных препаратов в обращение (в т.ч. нормы о защите данных и нормы о патентной защите, а также нормы рекомендаций под названием «Clinical Assessment of Abuse Liability for Drugs with Central Nervous System Activity»).

Помимо этого, в июне 2014 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) опубликовало в сети Интернет уведомление о намерении разработать специальное регулирование в отношении ЗЛФ (tamper-resistant formulations)

в рамках детализации положений Закона о контролируемых лекарственных препаратах и субстанциях (Controlled Drug and Substance Act) [3]. В соответствии с предложенной концепцией препараты, содержащие так называемые «контролируемые субстанции» (или препараты, классифицируемые как «контролируемые»), должны были бы выводиться на рынок Канады только в ЗЛФ.

В июне 2015 г. для общественного обсуждения было опубликовано уведомление о предварительных консультациях в отношении проекта под названием «Предлагаемые защитные характеристики в регулировании обращения лекарственных препаратов» (Proposed Tamper-Resistant Properties of Drugs Regulations) [4]. Согласно данному проекту, Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) должно было бы одобрять ЗЛФ оксикодона (с контролируемым высвобождением в твердой пероральной лекарственной форме) в соответствии с Законодательством о пищевых продуктах и медикаментах (Food and Drugs Regulations), прежде чем препарат мог бы быть допущен на рынок Канады. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) предлагало установить трехгодичный переходный период, в течение которого производители должны были бы начать применять ЗЛФ, а также скорректировать сбытовой процесс. Однако в апреле 2016 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) приостановило развитие соответствующего регулирования [5]. Как представляется автору данной статьи, это связано с тем, что существует необходимость стимулирования применения ЗЛФ с помощью позитивного регулирования, без использования ограничительного подхода.

В связи с этим также следует отметить, что Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) продолжает указывать на важность детальной проработки норм в отношении обращения опиоидных препаратов, а также на продолжение развития разработки ЗЛФ.

### **Виды ЗЛФ, предусмотренные в соответствии с Методическим Документом**

Раздел 1.3 Методического Документа перечисляет следующие виды ЗЛФ:

- ◆ (а) ЗЛФ, содержащие физические или химические барьеры, затрудняющие манипуляции с препаратом или снижающие эффект эйфории при приеме препарата;
- ◆ (б) ЗЛФ, содержащие антагонист опиоидных рецепторов (антагонист), который становится активным в случае манипуляций с препаратом и, таким образом, препятствует, снижает или сводит к минимуму эффект эйфории, на получение которого направлена манипуляция;
- ◆ (в) ЗЛФ, содержащие химический агент, вызывающий неприятные ощущения (аверсивный агент) в случае манипуляций с препаратом для приема в немедицинских целях;
- ◆ (г) ЗЛФ, использующие такую систему высвобождения действующего вещества или систему доставки препарата в организм, которая создает препятствия для манипуляций с препаратом;
- ◆ (д) комбинированные ЗЛФ (применяющие одновременно несколько методов защиты от приема в немедицинских целях);
- ◆ (е) ЗЛФ, применяющие новые или уникальные подходы и технологии, например, использующие новые химические соединения или неактивные формы действующего вещества (пролекарства).

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ МЕТОДИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА**

#### **Исследования и тестирование ЗЛФ**

В соответствии с положениями Методического Документа защитные характеристики лекарственной формы должны быть подтверждены в процессе проведения исследований и тестов.

В рамках дорегистрационных исследований (pre-market review) характеристики ЗЛФ должны быть подтверждены:

- ◆ (а) лабораторными *in vitro*-тестами (демонстрируют устойчивость ЗЛФ к наиболее распространенным манипуляциям. Включают в себя,

ТАБЛИЦА 3 ЛП с ЗЛФ на рынке Канады

Действующее вещество	Защитные свойства	Год вывода на рынок
Тапентадол (tapentadol)	Физический барьер	2014
Оксикодон гидрохлорид (oxycodone hydrochloride)	Физический барьер	2012
Оксикодон гидрохлорид + Налоксон гидрохлорид (oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride)	Комбинация агонистов/антагонистов	2010
Бупренорфин и налоксон (Buprenorphine and naloxone)	Комбинация агонистов/антагонистов	2007

в частности, анализ гранулометрического распределения, экстрагируемости и растворимости ЗЛФ. В оригинале носят название *in vitro laboratory studies*);

◆ (б) исследованиями фармакокинетики (демонстрируют, что ЗЛФ не влияет на фармакокинетический профиль: дозировку, всасывание, распределение и выведение из организма, если препарат принимается в соответствии с назначением. В оригинале носят название *pharmacokinetic studies*);

◆ (в) исследованиями аддиктогенного потенциала защитных свойств лекарственной формы (оценивают относительный потенциал защитного свойства в сравнении с препаратом, имеющим то же самое действующее вещество, но не обладающего защитными свойствами, применение которого контролируется в обычном режиме. В оригинале носят название *abuse liability studies for tamper resistance property*).

При этом, согласно Методическому Документу, добавление защитной характеристики не должно влиять на эффективность и безопасность препарата. В связи с этим Методический Документ устанавливает, что дополнительные исследования безопасности и эффективности ЗЛФ (*evidence of safety and efficacy of tamper-resistance formulations*) необходимы в случае модификаций лекарственной формы, например, добавления в препарат химического агента, вызывающего неприятные ощущения (аверсивного агента), антагониста опиоидных рецепторов или нового вспомогательного вещества.

Методический Документ не содержит требований в отношении пострегистрационных исследований (*post-market studies*) для подтверждения статуса ЗЛФ. В то же время в отношении таких исследований применимы требования общего регулирования, в частности, Методического документа: «Сообщения о побочных реакциях в отношении продуктов, находящихся в обращении» (*Guidance Document for Industry: Reporting Adverse Reactions to Marketed Health Products*). При этом целью соответствующих исследований будет пострегистрационный мониторинг безопасности препарата.

#### Маркировка

Министерство здравоохранения Канады (*Health Canada*) допускает прямое указание на ЗЛФ в маркировке препарата. Однако Методический Документ отмечает, что маркировка и статус продукта как произведенного в ЗЛФ может быть пересмотрен под воздействием ряда факторов (например, при изменениях в демографической статистике; при появлении способа манипуляции с препаратом, нивелирующего защитные свойства; под влиянием фактора доступности опиоидных препаратов, не использующих ЗЛФ, или доступности ограниченных в обороте веществ в целом). При этом Методическим Документом также установлен порядок описания производителем информации о ЗЛФ.

#### Воспроизведенные препараты в ЗЛФ

В дополнение к подтверждению фармацевтической эквивалентности (*pharmaceutical equivalence*) и биоэквивалентности (*bioequivalence*)

референтному препарату воспроизведенные препараты в ЗЛФ должны иметь тот же путь введения (*same route of administration*), а также соответствующие условия применения (*conditions of use*).

Методический Документ устанавливает, что дополнительные данные должны быть представлены, чтобы подтвердить эквивалентность ЗЛФ, а также эквивалентность действия ЗЛФ воспроизведенного препарата в сравнении с референтным препаратом. Сравнительные исследования в отношении ЗЛФ должны подтверждать, что при применении воспроизведенного препарата можно ожидать аналогичного терапевтического эффекта и соблюдения аналогичного профиля безопасности, как и при применении референтного препарата в соответствии с инструкцией (что является основанием для использования такой же маркировки в отношении ЗЛФ, как и у референтного препарата).

Методический Документ также указывает, что могут быть необходимы лабораторные *in vitro*-тесты в отношении устойчивости ЗЛФ воспроизведенного препарата к наиболее распространенным манипуляциям и (или) исследования фармакокинетики. При этом, если воспроизведенный препарат использует иной аверсивный агент, могут потребоваться дополнительные сравнительные исследования аддиктогенного потенциала ЗЛФ воспроизведенного препарата.

#### Препараты в ЗЛФ, присутствующие на рынке Канады

Согласно данным открытых источников, в Канаде, в отличие от США,

процедура одобрения опиоидных препаратов в ЗЛФ с соответствующей специальной маркировкой пока не заработала. При этом, в частности, следующие препараты, выведенные на рынок Канады, согласно заявлениям производителей, применяют технологии ЗЛФ (табл. 3).

### ОПЫТ АВСТРАЛИИ

В Австралии на сегодняшний день не принято детализированное регулирование в отношении ЗЛФ, аналогичное регулированию США.

Тем не менее в январе 2018 г. Департаментом здравоохранения Австралии (Australian Government Department of Health) был опубликован консультативный документ: «Употребление и злоупотребление назначаемыми по рецепту сильными (Приложение 8) опиоидами в Австралии – варианты для регуляторного ответа» (Consultation paper: Prescription strong (Schedule 8) opioid use and misuse in Australia – options for a regulatory response), далее – Консультативный Документ [6]. Департамент здравоохранения Австралии (Australian Government Department of Health) собирал комментарии заинтересованных лиц в отношении Консультативного Документа до 2 марта 2018 г.

Консультативный Документ указывает, что в настоящий момент необходимость в разработке специальных детализированных рекомендаций для ЗЛФ в Австралии отсутствует. В то же время документ подчеркивает важность работы, связанной с расширением практического применения ЗЛФ. В частности, Консультативный Документ прямо поднимает вопрос о необходимости введения ускоренной экспертизы ЗЛФ и продуктов, которые могут снизить опиоидный эффект.

Консультативный Документ также содержит отсылку к «Национальному плану противодействия злоупотреблению лекарственными препаратами на 2012–2015 годы» (National Pharmaceutical Drug Misuse Framework for Action), далее – Национальный План.

Национальный План в числе прочего указывает на необходимость

развития технологий производства ЗЛФ для целевых препаратов. Национальный План выделяет три возможных типа ЗЛФ:

- ◆ (а) устойчивые к злоупотреблениям лекарственные формы (abuse resistant formulations, ARFs), которые создают барьеры, затрудняющие нарушение целостности препарата или извлечение действующего вещества (к примеру, таблетки, устойчивые к манипуляциям для употребления интраназальным или инъекционным путем);

- ◆ (б) лекарственные формы, затрудняющие злоупотребления (abuse deterrent formulations, ADFs) путем фармакологической модификации препарата, чтобы уменьшить эффект эйфории или вызвать неприятные ощущения в случае злоупотребления препаратом;

- ◆ (в) формы, сочетающие первый и второй способ защиты.

Согласно данным открытых источников, в апреле 2014 г. в Австралии был выведен на рынок лекарственный препарат с МНН оксикодон в таблетках, создающих физические и химические барьеры, препятствующие размельчению препарата. Эксперты продолжают изучать динамику изменений, вызванных появлением на рынке Австралии препарата в ЗЛФ.

### АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЗАИМСТВОВАНИЯ ПОДХОДОВ В РФ

#### Цели и задачи заимствования иностранного опыта в части регулирования ЗЛФ

В Российской Федерации специальное регулирование в отношении препаратов, выпускаемых в ЗЛФ, отсутствует. Тем не менее фармацевтическое и медицинское сообщество положительно воспринимают возможность заимствования опыта специального регулирования ЗЛФ в целях упрощения порядка назначения обезболивающих препаратов, в т.ч. при оказании пациентам паллиативной помощи.

Введение специальных норм о ЗЛФ может способствовать достижению следующих целей:

- ◆ (а) повышение доступности лекарственных препаратов для облегчения боли у нуждающихся в обезболивании пациентов;

- ◆ (б) снижение рисков приема опиоидных лекарственных препаратов в немедицинских целях и устранение существующих предубеждений против назначения опиоидных препаратов для целей обезбоживания;

- ◆ (в) повышение доступности паллиативной помощи в рамках реализации поручений Президента РФ, утвержденных по итогам встречи с представителями социально ориентированных некоммерческих организаций, благотворительных организаций и волонтерского движения, состоявшейся 26 июля 2017 г.

Определенная работа в заданном направлении уже ведется. В частности, 31 октября 2017 г. Министерство здравоохранения РФ приняло Приказ № 882н «О внесении изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам обращения лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, и лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету» (далее – Приказ № 882н). Приказ № 882н уточнил особенности оформления рецептурных бланков на препараты, содержащие наркотическое средство в сочетании с антагонистом опиоидных рецепторов. В частности, Приказ № 882н упростил назначение комбинированного препарата в таблетках пролонгированного действия, содержащего: оксикодона гидрохлорид – агонист мю-опиоидных рецепторов и налоксон – антагонист опиоидных рецепторов (препарат применяется для купирования болевого синдрома, а возможность злоупотреблений ограничена наличием антагониста в составе препарата).

Тем не менее для заимствования опыта в отношении регулирования ЗЛФ потребуются более существенные изменения в действующее законодательство. Вероятнее всего,



будет необходимо внести изменения в следующие нормативно-правовые акты: Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Федеральный закон от 8 января 1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах», Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 августа 2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. № 187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. № 193н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям», Постановление Правительства РФ от 26 июля 2010 г. № 558 «О порядке распределения, отпуска и реализации наркотических средств и психотропных веществ, а также отпуска и реализации их прекурсоров», Постановление Правительства РФ от 22 декабря 2011 г. № 1085 «О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений», Постановление Правительства РФ от 21 марта 2011 г. № 181 «О порядке ввоза в Российскую Федерацию и вывоза из Российской Федерации наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров» и др.

Такие изменения должны затронуть базовые определения, содержащиеся в основных нормативных актах; регулирование порядка регистрации и вывода на рынок препаратов в защищенных формах; порядок назначения и выдачи соответствующих препаратов и иные специфические аспекты обращения препаратов в ЗЛФ. Отдельным вопросом может быть установление корреляции с международными нормативными актами Евразийского экономического союза (ЕАЭС), а также масштабирование опыта регулирования ЗЛФ в рамках ЕАЭС.

При этом в дополнение к комплексным нормативным изменениям также необходимо проведение ряда организационных мероприятий, направленных в т.ч. на:

◆ (а) повышение осведомленности медицинского сообщества о технологиях ЗЛФ и о лекарственных препаратах, имеющих защищенные характеристики;

◆ (б) включение вопросов повышения доступности лекарственных препаратов в ЗЛФ для оказания паллиативной помощи и в иных случаях необходимости купирования острого болевого синдрома в приоритеты работы общественных советов при уполномоченных федеральных органах исполнительной власти, а также соответствующих рабочих групп;

◆ (в) интеграцию работы, связанной с поддержкой вывода на рынок лекарственных препаратов в ЗЛФ, в работу по проекту развития паллиативной помощи в России.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день международные эксперты указывают на то, что ряд иностранных юрисдикций создают специальное правовое поле для стимулирования внедрения технологий ЗЛФ в медицине [7].

При проведении настоящего анализа наиболее детализированное регулирование в отношении ЗЛФ было выявлено в США. В вопросе создания и развития отдельной нормативной базы для лекарственных препаратов в защищенных формах США

## кроме того...

### «ПЭТ-Технолоджи» создает центр ядерной медицины в Екатеринбурге

К 2020 г. «ПЭТ-Технолоджи» создаст в Екатеринбурге первый в России центр ядерной медицины «полного цикла». Предполагается, что пациенты центра впервые смогут получить весь спектр онкологической помощи – от диагностики и индивидуального приготовления радиофармпрепаратов до мониторинга состояния после лечения – в одном медицинском учреждении. Инвестиции в проект оцениваются в 2 млрд руб., прием пациентов планируется начать в 2020 г. В течение 4 лет «ПЭТ-Технолоджи» инвестировала 4,6 млрд руб. в развитие своей сети в России, на сегодняшний день в нее входят 11 диагностических и 2 производственных центра в 10 регионах РФ.

### «Ригла» отчиталась об успехе франчайзингового проекта

С начала года аптечная сеть «Ригла» открыла в регионах 26 точек в рамках франшизы на бренды «Ригла» и «Будь здоров!», сообщил «Коммерсанту» гендиректор сети Александр Филиппов. Первые 11 договоров были заключены с давними партнерами сети в Москве и Подмосковье, еще 15 – в регионах, где сеть ранее была представлена несколькими точками. 20 аптек находятся на стадии заключения договоров франчайзинга. До конца года компания планирует довести число участников проекта до 100. Сеть стремится продавать франшизы только в те регионы, где у нее нет собственной существенной доли, чтобы не конкурировать с будущими партнерами. Договор франшизы, предлагаемый «Риглой», подразумевает использование брендов, ассортиментных планов, ценовых матриц, программ лояльности персонала, а также автоматизацию управления товарными запасами. Сопоставимые продажи (LFL) участников проекта «Риглы» сейчас составляют 17,4%.


представляют собой в определенном смысле эталон для изучения и заимствования опыта.

Помимо этого, разработанные рекомендации и планы по дальнейшему реформированию правового поля в отношении опиоидных лекарственных препаратов были выявлены в Канаде. Проведенный анализ также демонстрирует, что и в Австралии прорабатываются подходы к предотвращению злоупотреблений опиоидными анальгетиками, в т.ч. с применением ЗЛФ. Опыт Канады и Австралии доказывает, что, кроме США, и другие развитые страны анализируют пути регулирования и использования ЗЛФ и принимают программные и технические документы, указывающие на перспективы использования защищенных технологий.

В то же время на уровне Европейского союза (ЕС) настоящий анализ не выявил детализированные принципы и подходы к регулированию ЗЛФ. Международные эксперты отчасти связывают данный факт с тем, что регуляторы ЕС не фокусируют внимание на данном вопросе. Между тем необходимо помнить, что иностранное регулирование в отношении ЗЛФ изменяется и совершенствуется. Таким образом, изучение иностранного опыта целесообразно в динамике с учетом возможных колебаний и дальнейшего развития правового поля.

В Российской Федерации специальное детализированное регулирование в отношении препаратов, выпускаемых в ЗЛФ, отсутствует.

Тем не менее фармацевтическое и медицинское сообщество положительно воспринимают возможность частичного заимствования опыта специального регулирования ЗЛФ в целях упрощения порядка назначения обезболивающих препаратов, в т.ч. при оказании пациентам паллиативной помощи.

Важно помнить, что вопрос заимствования лучших международных практик – это, как правило, вопрос совместного диалога государства и отрасли, которые верят в то, что перемены необходимы для внедрения в существующее правовое поле новых передовых инструментов. 

#### ИСТОЧНИКИ

1. Официальный сайт Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA). Доступно по ссылке: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm337066.htm>.
2. Официальный сайт Министерства здравоохранения Канады (Health Canada). Доступно по ссылке: <http://www.ourcommons.ca/DocumentViewer/en/41-2/HESA/report-2/response-8512-412-66>.
3. Уведомление Министерства здравоохранения Канады заинтересованным лицам – защищенные лекарственные формы по Закону о контролируемых лекарственных препаратах и субстанциях / Notice to interested parties – Tamper resistance under the Controlled Drugs and Substances Act, от 28 июня 2014 года на официальном сайте Министерства здравоохранения Канады (Health Canada). Доступно по ссылке: <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2014/2014-06-28/html/notice-avis-eng.html>.
4. Уведомление Министерства здравоохранения Канады о предварительных консультациях в отношении проекта под названием «Предлагаемые защитные характеристики в регулировании обращения лекарственных препаратов» / Proposed Tamper-Resistant Properties of Drugs Regulations, от 27 июня 2015 года. Доступно по ссылке: <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2015/2015-06-27/html/notice-avis-eng.html#ne10>.

5. Пресс-релиз на официальном сайте Министерства здравоохранения Канады (Health Canada): «Регуляторный апдейт: Министерство здравоохранения Канады подтверждает, что предлагаемому регулированию в отношении защищенных лекарственных форм оксикодона пока не будет даваться дальнейший ход» / Regulatory Update – Health Canada confirms proposed regulations requiring tamper resistance for Oxycodone will not move forward at this time, апрель 2016 года. Доступно по ссылке: <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2016/04/regulatory-update-health-canada-confirms-proposed-regulations-requiring-tamper-resistance-for-oxycodone-will-not-move-forward-at-this-time.html>.

6. Официальный сайт Департамента здравоохранения Австралии (Australian Government Department of Health). Доступно по ссылке: <https://www.tga.gov.au/>.

7. Пант С., Коулинг Т., Челак К., Каунелис Д. Лекарственные формы опиоидных препаратов с защитными характеристиками – препараты и регулирование / Sirjana Pant, Tara Cowling, Kristen Chelak, David Kaunelis «Opioid Formulations With Tamper-Resistance or Abuse-Deterrent Features – Products and Policies», 2017. Доступно по ссылке: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0298-EH0034\\_Abuse\\_Deterrent\\_Opioid\\_Formulations.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0298-EH0034_Abuse_Deterrent_Opioid_Formulations.pdf).

8. Официальный сайт Департамента здравоохранения Австралии (Australian Government Department of Health). Доступно по ссылке: <https://www.tga.gov.au/>.

9. Пант С., Коулинг Т., Челак К., Каунелис Д. Лекарственные формы опиоидных препаратов с защитными характеристиками – препараты и регулирование / Sirjana Pant, Tara Cowling, Kristen Chelak, David Kaunelis «Opioid Formulations With Tamper-Resistance or Abuse-Deterrent Features – Products and Policies», 2017. Доступно по ссылке: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0298-EH0034\\_Abuse\\_Deterrent\\_Opioid\\_Formulations.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0298-EH0034_Abuse_Deterrent_Opioid_Formulations.pdf).

#### к р о м е т о г о ...

#### В США одобрен первый препарат, действие которого основано на механизме РНК-интерференции

FDA США одобрила к применению препарат патисиран (patisiran), предназначенный для лечения редкого наследственного заболевания – семейного транстретинового (ATTR) амилоидоза. Патисиран, разработанный Alnylam Pharmaceuticals, стал первым зарегистрированным в США лекарственным средством, действие которого основано на использовании механизма РНК-интерференции. Семейный транстретиновый амилоидоз вызван генетической мутацией, ведущей к нарушению процесса свертывания белка транстретина, деформированные молекулы которого накапли-

ваются в нервных клетках, клетках сердечной мышцы и других тканей, приводя к многочисленным нарушениям жизненно важных функций организма. Патисиран представляет собой малую интерферирующую РНК, заключенную в липидную микрокапсулу. Попадая в организм, молекула блокирует экспрессию одного из генов, участвующего в продукции дефектного белка. Механизм РНК-интерференции, который заключается в подавлении функции отдельных генов путем блокирования матричной РНК, переносимой данные о первичной структуре белковой молекулы для ее синтеза рибосомой, был описан в конце 90-х гг. прошлого века американскими учеными Эндрю Файером и Крейгом Мелло. В 2006 г. исследователи были удостоены Нобелевской премии по физиологии или медицине.

# 2 фармрынок

14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология

14.04.03. Организация фармацевтического дела



## ТРЕНДЫ И БРЕНДЫ

Аналитика Больших данных МИС на основе кластерного анализа: пациенты с СД

## РОССИЙСКИЙ И ЗАРУБЕЖНЫЙ РЫНКИ

- *Четырехвалентные вакцины: путь к снижению бремени гриппа*
- *Григорий КРИВОБОРДОВ: «Самое важное при выборе терапии – понимать, какие именно симптомы беспокоят пациента»*



Л.О. МИНУШКИНА<sup>1</sup>, О.Ю. КОЛЕСНИЧЕНКО<sup>2</sup>, А.Л. МАЗЕЛИС<sup>3</sup>, Л.С. МАЗЕЛИС<sup>3</sup>, Д.А. СОЛДАТОВ<sup>3</sup>, Ю.Ю. КОЛЕСНИЧЕНКО<sup>4</sup>, А.В. МАРТЫНОВ<sup>5</sup>, В.В. ПУЛИТ<sup>5</sup>, А.Н. ДОЛЖЕНКОВ<sup>5</sup>, И.Н. ГРИГОРЕВСКИЙ<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия УД ПРФ», Москва

<sup>2</sup> Институт социологии, психологии и гуманитарных наук, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса», Владивосток

<sup>4</sup> Uzgraph, Москва

<sup>5</sup> Компания СП.АРМ, Санкт-Петербург

<sup>6</sup> Институт программных систем им. А.К. Айламазяна РАН, Национальная суперкомпьютерная технологическая платформа, Переславль-Залесский

10.21518 / 1561-5936-2018-7-8-30-40

# Аналитика Больших данных МИС НА ОСНОВЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА: ПАЦИЕНТЫ С СД

Результаты кластерного анализа записей МИС были использованы для поиска прямых и косвенных указаний на различия в стационарном ведении пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) – в назначаемых диагностических процедурах и операциях. Такой анализ позволяет углубиться в патогенетические механизмы развития заболевания и служит для прогнозирования потоков пациентов, формирования персонализированного подхода к терапии и планирования стационарной медпомощи. Выявлено 5 кластеров, определены кластерообразующие медуслуги, кластеры подробно описаны. Дополнительно проанализированы открытые международные генетические базы данных для некоторых ключевых с точки зрения патогенеза СД 1 молекулярных комплексов. Все данные сопоставлены. Впервые предложен связанный континуум патогенетического каскада при СД 1, построенный на основе кластерного анализа потока пациентов по данным МИС. Континуум отражает ключевые звенья патогенеза.

## Ключевые слова:

кластерный анализ,  
СД 1, континуум  
патогенетического  
каскада, медицинские  
информационные системы

## ВВЕДЕНИЕ

Информационная трансформация медицины вывела клиническое мышление врача на новый уровень, который можно обозначить как синтетизм. Врач не в состоянии сам справиться со всеми потоками информации, особенно с учетом самых разных комбинаций заболеваний у больного. В этом ему призваны помочь медицинские информационные системы (МИС) и алгоритмы искусственного интеллекта (системы поддержки принятия решений). Но чтобы создать такие алгоритмы, необходимо сначала изучать закономерности, которые до информационного этапа не были доступны для анализа, так как не было таких технологических возможностей. Синтетизм в клиническом мышлении врача – это способность к интеграции разных знаний в единую картину. Чем больше разных данных будет записываться в МИС, тем сложнее их синтез **в единый континуум**. Основной проблемой является наличие технической и финансовой возможности

## SUMMARY

**Keywords:** Cluster analysis, Diabetes Mellitus type 1, pathogenetic cascade continuum, medical information system

Cluster analysis of medical information system's records used to find direct and indirect indications to differences in the hospital management of patients with Diabetes Mellitus type 1, according to the prescribed diagnostic examinations and surgery. This approach allows to investigate disease's pathogenetic mechanisms and provides predictive analytics of patients flow for more personalized treatment. Five clusters have been identified. Open international genetic databases were analyzed additionally in terms of some key pathogenesis molecular complexes. All data was compared and connected continuum of the Diabetes Mellitus type 1 pathogenetic cascade was proposed.

L.O. MINUSHKINA<sup>1</sup>, O.YU. KOLESNICHENKO<sup>2</sup>, A.L. MAZELIS<sup>3</sup>, L.S. MAZELIS<sup>3</sup>, D.A. SOLDATOV<sup>3</sup>, YU.YU. KOLESNICHENKO<sup>4</sup>, A.V. MARTYNOV<sup>5</sup>, V.V. PULIT<sup>5</sup>, A.N. DOLZHENKOV<sup>5</sup>, I.N. GRIGOREVSKY<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>2</sup>Institute of sociology, psychology and humanities, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>3</sup>Vladivostok State University of Economics and Service, Vladivostok

<sup>4</sup>Uzgraph, Moscow

<sup>5</sup>SP.ARM, St. Petersburg

<sup>6</sup>Aylamazyan Program Systems Institute of Russian Academy of Sciences, National Supercomputing Technology Platform, Pereslavl-Zalesky

MEDICAL INFORMATION SYSTEM'S BIG DATA ANALYTICS BASED ON CLUSTER ANALYSIS: PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

для сбора максимального объема всевозможных медицинских данных о пациенте, особенно данных современных генетических и биохимических лабораторных исследований, которые дороги и малодоступны.

Представляется, что сбор Больших данных с потоков пациентов будет настолько критически важным для развития медицины, что возникнет практика приглашения пациентов для бесплатного обследования, чтобы максимально заполнить ту или иную базу данных для ее дальнейшего научно-практического использования. Такая практика уже внедрена в сфере сбора генетических данных, скоро такие же тенденции наметятся и в клинической медицине в целом. Однако не стоит ждать появления масштабных и исчерпывающих по содержанию баз данных по потокам пациентов. Необходимо начать активно анализировать имеющиеся накопленные записи МИС с позиции синтетизма.

Например, в данной статье анализируется кластеризация потока пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) по записям МИС нескольких больниц за 5 лет. Кластерный анализ записей МИС ранее уже проводился [1–3] и показал свою релевантность для медицинского анализа (более активно кластерный анализ применяется в социологии и молекулярной биологии). В представленной статье кластеризация используется не только для поиска прямых указаний на различия в стационарном ведении пациентов (одной ведущей нозологической группы) по назначаемым диагностическим процедурам и операциям, но и для поиска косвенных указаний на причины выявляемых различий. Результаты такого анализа помогают углубиться в патогенетические механизмы заболеваний и служат основой для разработки алгоритмов систем поддержки принятия решений, а также для прогнозирования потоков пациентов с целью планирования и оптимизации затрат.

## МЕТОДЫ

Анализировались данные МИС qMS (СПАРМ) за период с 2013 по 2017 г. (несколько разных больниц), кото-

рые представляют собой коды клинических диагнозов по МКБ-10 (нозологическая группа СД 1, E10), отметки о количестве и видах проведенных обследований, процедур и операций, а также анализы крови (были выбраны результаты исследования уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c, %) и паратгормона (ПТГ, пг/мл). Общая выборка включала 862 пациента (304 мужчины и 558 женщин). Исследовательской группе не передавались персональные данные пациентов, информация о каждом из них кодировалась отдельным кодом по каждому эпизоду госпитализации.

Кластерный анализ проведен по полному набору диагностических процедур и операций (по медуслугам) иерархическим методом и методом k-средних. Иерархическая кластеризация позволила определиться с рациональным числом кластеров. Было принято решение о разделении полной выборки пациентов методом k-средних на 5 кластеров. Для оценки валидности разделения на кластеры использовали индекс Дэвиса – Болдина. Анализы крови (HbA1c и ПТГ) вписывались уже в построенные кластеры, то есть в самой кластеризации не участвовали. Кластеризация основана исключительно на коллективном «решении врача» о назначении той или иной процедуры и операции, что отражают данные МИС. Дополнительно проведен кластерный анализ этой же матрицы данных по самим медуслугам, без пациентов, выявлено 5 кластеров. Фактически это разделение медуслуг на группы по признаку совместного их назначения и по частоте их встречаемости в анализируемой матрице данных.

В качестве инструмента для проведения кластеризации использован язык программирования Python. Для автоматизации расчетов была написана программа в интерактивной среде iPython с использованием библиотек NumPy, Pandas и Sklearn, предназначенных специально для анализа и обработки данных.

Исследование выполнялось под эгидой Национального суперкомпьютерного форума – Национальной

суперкомпьютерной технологической платформы. Результаты докладывались на ежегодном форуме, и аналитические подходы корректировались с учетом замечаний после обсуждения докладов научной аудиторией.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Вспомогательная кластеризация по медуслугам*

Кластеризация по медуслугам без пациентов (вспомогательный кластерный анализ) показала, что есть два вида обследования пациентов с СД 1, которые назначаются большинству из них: ЭКГ (n = 719) и УЗИ органов брюшной полости и почек (n = 497). Это первый кластер. В дальнейшем эти два вида обследований не учитывались при анализе результатов основной кластеризации по пациентам, так как конкретно эти два вида записей в МИС не дают различий по кластерам.

Второй кластер объединил три вида обследования больных: эхокардиографию (n = 345), УЗИ щитовидной железы (n = 257) и денситометрию костей скелета (n = 191). Это базовая распространенная триада назначений обследований, которые делали врачи больным с СД 1. Третий кластер содержит только один вид назначений – курс лечебной физкультуры (n = 150).

Четвертый кластер включал восемь видов обследования: суточное мониторирование ЭКГ (n = 115), отдельно УЗИ почек и надпочечников (n = 56), отдельно УЗИ органов брюшной полости (n = 55), УЗИ органов малого таза (n = 76), эзофагогастродуоденоскопию (n = 187), рентгенографию легких (n = 192), рентгенографию суставов и конечностей (n = 69), физиотерапию (n = 60). Это блок часто встречающихся назначений у данной категории больных в том или ином сочетании. Пятый кластер – это все остальные медуслуги, зафиксированные системой в анализируемой матрице данных.

Вспомогательная кластеризация по медуслугам без пациентов учитывалась при детальном анализе результатов кластеризации по пациентам

ТАБЛИЦА 1 Характеристика кластеров пациентов с СД 1 (основной кластерный анализ)

Кластер	Количество пациентов (%)*	Возраст, лет	Дни в стационаре	Название кластера
Кластер Мах-5 1к	n = 127 (14,7%)	50,90 ± 1,56	21,76 ± 1,45	Сердечно-легочный, реактивно-парадоксальный (с реакцией паратгормона)
Кластер Мах-5 2к	n = 205 (23,8%)	42,05 ± 1,20	15,86 ± 0,48	Тиреоидный и высокого риска рака легкого
Кластер Мах-5 3к	n = 387 (44,9%)	45,94 ± 0,86	12,42 ± 0,39	Хирургический, гемодиализный, терминальный по осложнениям
Кластер Мах-5 4к	n = 42 (4,9%)	51,36 ± 3,19	19,31 ± 1,24	Лечебно-физкультурный
Кластер Мах-5 5к	n = 101 (11,7%)	48,31 ± 1,46	18,18 ± 0,79	Денситометрический, с плохим гликемическим контролем

\* % от всех 862 пациентов в выборке.

(основной кластерный анализ). Часто назначаемые процедуры как общие скрининговые могут искажать уникальный профиль кластера, особенно если кластер немногочисленный по сравнению со всей выборкой.

#### Основной кластерный анализ

В описании основного кластерного анализа использовались два подхода. С одной стороны, показательным является отношение числа встречаемости медуслуги определенного вида к количеству пациентов в кластере (в процентах) – *долевое распределение в кластере вида медуслуги*. С другой стороны, надо учитывать и процент встречаемости вида медуслуги по отношению ко всему количеству медуслуг данного вида во всей анализируемой выборке – *абсолютное распределение в кластере вида медуслуги*.

Без учета обоих показателей можно не заметить асимметрии в распределении медуслуг, что исказит понимание данных. Таким образом, кластер должен быть охарактеризован двумя упомянутыми показателями, причем оба показателя являются кластерообразующими.

В *таблице 1* представлены характеристики основной кластеризации по пациентам, она обозначена как Мах-5 (учет максимально всей матрицы данных с разделением на 5 кластеров). Каждый отдельный кластер имеет свое обозначение: 1к, 2к, 3к, 4к, 5к. Используя долевое и абсолютное распределение в кластере вида медуслуги, а также два показателя крови, кластерам дали названия. В *таблице 2* представлены средние значения гликозилированного гемоглобина и паратгормона по кластерам, а также процент пациентов, которым

назначались эти анализы в рамках их пребывания в стационаре (в МИС зафиксированы только те анализы, которые делались непосредственно в стационаре). На *рисунке 1* средние уровни HbA1c и ПТГ для каждого кластера представлены графически.

В *таблице 3* кластеры представлены с позиции распределения зафиксированных в МИС случаев диабетической комы (МКБ E10.0). Коды МКБ в процессе выполнения кластеризации не были задействованы (учитывались только медуслуги). Кластер Мах-5 3к, обозначенный как терминальный, характеризуется наибольшим количеством случаев комы.

#### Оценка компенсации углеводного обмена и уровня паратгормона

На *рисунке 2* показано взаимоотношение уровней (по каждому случаю) паратгормона и гликозилированного

ТАБЛИЦА 2 Распределение средних уровней гликозилированного гемоглобина и паратгормона по кластерам пациентов с СД 1

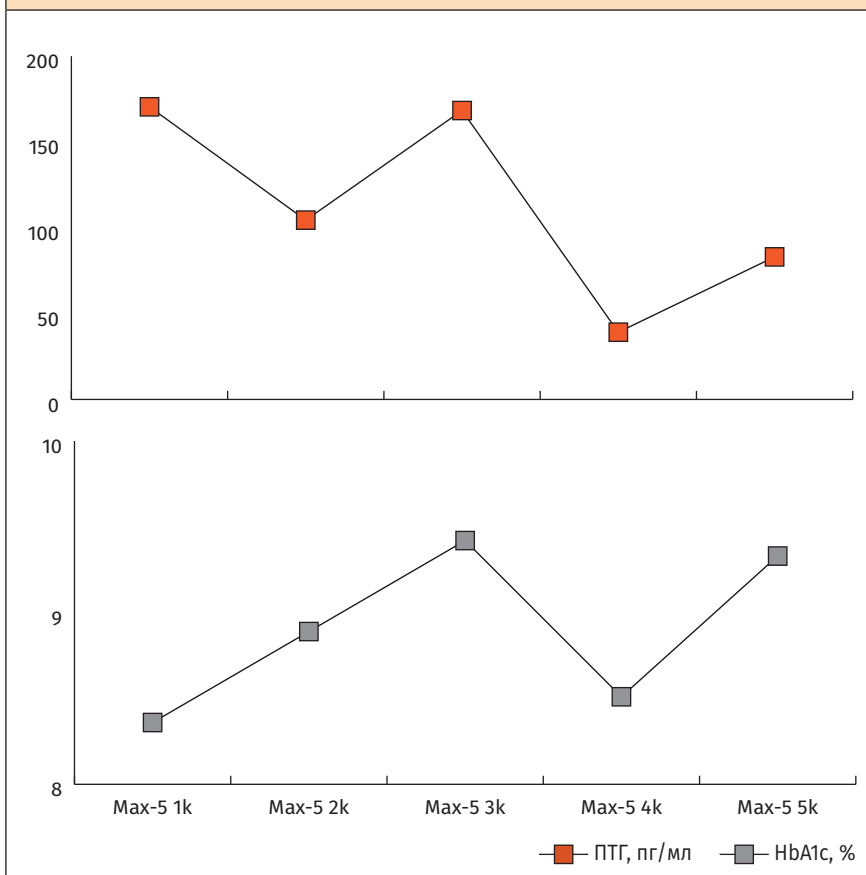
Кластер	Средний уровень гликозилированного Hb (HbA1c), %*	% (n) обследованных в кластере на HbA1c	Средний уровень паратгормона, ПТГ, пг/мл**	% (n) обследованных в кластере на ПТГ
Кластер Мах-5 1к	8,36 ± 0,36	67,7% (86)	170,47 ± 27,31	33,8% (43)
Кластер Мах-5 2к	8,89 ± 0,25	84,9% (174)	104,47 ± 27,90	14,6% (30)
Кластер Мах-5 3к	9,42 ± 0,48	43,7% (169)	168,31 ± 27,46	11,4% (44)
Кластер Мах-5 4к	8,51 ± 0,64	78,6% (33)	39,17 ± 6,38	21,4% (9)
Кластер Мах-5 5к	9,33 ± 0,21	88,1% (89)	83,05 ± 15,50	59,4% (60)

\*Нормальный диапазон значений HbA1c: 4–5,9% [4].

\*\*Нормальный диапазон значений ПТГ: 15–80 пг/мл; у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, содержание ПТГ в крови предпочтительно должно быть 150–300 пг/мл [4].



**РИСУНОК 1** Графическое представление распределения средних уровней паратгормона и гликозилированного гемоглобина по кластерам



**ТАБЛИЦА 3** Распределение случаев комы (E10.0) по кластерам пациентов с СД 1

Кластеры Max-5	1k	2k	3k	4k	5k
Долевое распределение в кластере (процент встречаемости случаев от количества пациентов в кластере)	1,6%	6,8%	7%	0%	0%
Абсолютное распределение в кластере (процент встречаемости случаев от всего количества случаев в анализируемой выборке, n = 44)	4,5%	32%	64%	0%	0%

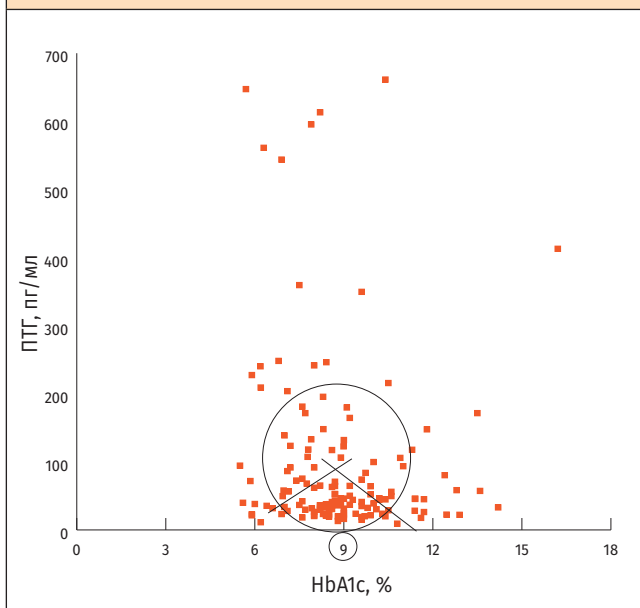
гемоглобина для всей выборки (у тех пациентов, у кого были сделаны оба анализа, n = 145). Статистически значимой корреляции и регрессии не выявлено, как не выявлено и статистически значимых различий показателей крови между кластерами. Это обусловлено тем, что пациенты не ранжировались по жестким критериям (диагностические, возрастные группы и т. п.), а анализировалась вся выборка записей в МИС с отметкой

МКБ E10, которая имела разнородный состав по возрасту, полу, целям госпитализации, лечению, сопутствующим заболеваниям и осложнениям. Значения HbA1c выше нормального уровня свидетельствуют о плохой компенсации углеводного обмена у пациентов. Можно отметить, что прослеживается нелинейная зависимость, которая до уровня HbA1c 9% имеет черты возрастающей функции, а после уровня HbA1c 9%

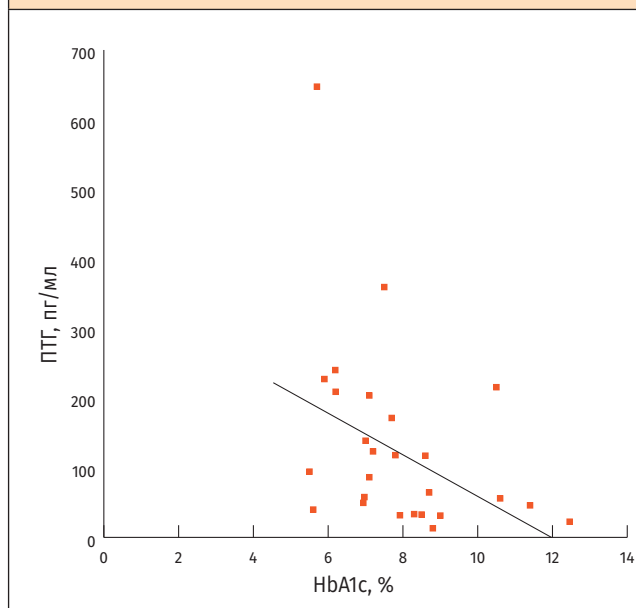
имеет черты убывающей функции. Всего в выборке пациентов отметка E10.7, с множественными осложнениями, стоит у 56% человек, отметка E10.2, с поражением почек, – у 20%. Во всей выборке пациентов только у четверых был записан в МИС сопутствующий диагноз «гиперпаратиреоз» (два пациента имели отметку E21.0, первичный гиперпаратиреоз; два пациента имели отметку E21.1, вторичный гиперпаратиреоз). Все эти случаи вошли в кластер Max-5 3k. При СД происходит прямое воздействие глюкозотоксичности и оксидативного стресса на ткани (включая стенки сосудов) и неферментативное гликозилирование белков организма, в том числе базальной мембраны капилляров почечных клубочков и сосудов (микроангиопатия, гломерулосклероз, артериосклероз, интерстициальный фиброз). По мере поражения почек (диабетическая нефропатия) возникают нарушения фосфорно-кальциевого обмена, гиперфосфатемия, гипокальциемия и ответная гиперсекреция ПТГ околощитовидными железами (вторичный и третичный гиперпаратиреоз). При утяжелении хронической почечной недостаточности (ХПН) развивается дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, что в итоге приводит к снижению всасывания Ca<sup>2+</sup> в кишечнике (кальцитриол индуцирует синтез кальций-переносящих белков, обеспечивающих всасывание Ca<sup>2+</sup> из полости кишечника). В результате гипокальциемия усугубляется, и для ее компенсации Ca<sup>2+</sup> начинает поступать в кровь из костей скелета – происходит активация процессов костной резорбции (остеопения и остеопороз) [4–7].

Есть исследования, в которых показана обратная зависимость между HbA1c и ПТГ, то есть ухудшение гликемического контроля сопровождалось снижением уровня ПТГ (ранее повышенного на начальной стадии развития ХПН), что связывают с угнетающим влиянием глюкозы на паратиреоциты со снижением ими секреции ПТГ [6, 8–10]. Гипокальциемия оказывает негативное влияние на сердце, провоцируя

**РИСУНОК 2** Графическое представление взаимоотношения уровней (по каждому случаю) паратгормона и гликозилированного гемоглобина по всей выборке (n = 145)



**РИСУНОК 3** Графическое представление взаимоотношения уровней (по каждому случаю) паратгормона и гликозилированного гемоглобина в кластере Max-5 1k (n = 26)



нарушение атриовентрикулярной проводимости, удлинение интервала QT, экстрасистолию, пароксизмальную тахикардию, создавая высокий риск желудочковой тахикардии и внезапной смерти. Развивающаяся вследствие микроангиопатии ишемия почки сопровождается повышением синтеза ренина юкстагломерлярным аппаратом почки и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к развитию артериальной гипертензии. Сосуды поражаются атеросклерозом и кальцифицируются [5, 6].

#### **Кластер Max-5 1k**

##### **Сердечно-легочный, реактивно-парадоксальный (с реакцией паратгормона)**

Первый кластер отличается самым длительным пребыванием пациентов в стационаре, более высоким средним возрастом, парадоксальным соотношением уровней HbA1c (самый низкий в сравнении с другими кластерами, но выше нормы) и паратгормона (самый высокий в сравнении с другими кластерами, выше нормы). Для этого кластера выявлена корреляционная связь (рис. 3), имеющая среднюю

силу и отрицательную направленность: линейный коэффициент корреляции  $r = -0,4$  (корреляционный анализ по Пирсону). Значение корреляции и линейной регрессии статистически недостоверно, коэффициент детерминации  $R^2$  имеет низкое значение (16%). Но все же на данную корреляцию стоит обратить внимание как на тенденцию, с учетом того, что анализируется не специально сконструированная по каким-то признакам группа пациентов, а разнородный, без фильтров, поток пациентов с разными коморбидными сочетаниями болезней и сопутствующими заболеваниями. Для первого кластера можно отметить следующие блоки: *рентгенография легких*; эхокардиография, *суточное мониторирование ЭКГ и АД*, тредмил-тест; УЗИ брахиоцефальных артерий (триплексное сканирование); операции на ЖКТ и диагностические обследования ЖКТ (рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия, эзофагогастродуоденоскопия, биопсия); обследование почек и *почечной артерии* (УЗИ,

компьютерная томография); рентгенография и сцинтиграфия костей скелета (череп, позвоночник, конечности). В этот кластер также попали УЗИ щитовидной железы, компьютерная томография шеи, трепанобиопсия подвздошной кости, электроэнцефалография, аудиометрия. На инфографике отмечены основные кластерообразующие характеристики: *рентгенография легких, суточное мониторирование ЭКГ и АД, УЗИ почечной артерии*. Цвет маркировки кластера – голубой (см. в конце статьи).

#### **Кластер Max-5 2k**

##### **Тиреоидный и высокого риска рака легкого**

Второй кластер характеризуется более высоким средним уровнем HbA1c и менее высоким средним уровнем паратгормона. Кластер отличается тем, что среди случаев онкозаболеваний *преобладает рак легкого и бронхов* (табл. 4). Основные блоки обследований: *УЗИ и биопсия щитовидной и паращитовидных желез; спирометрия*; операции на легких; эхокардиография и суточное мониторирование ЭКГ; УЗИ сосудов (триплексное

**ТАБЛИЦА 4** Распределение онкологических заболеваний (коды по МКБ-10) по кластерам

Кластер	Случаи рака (n = 25)
Мах-5 1к n = 2	C34.0 – Бронхов (1). C64.0 – Почки (1)
Мах-5 2к n = 7	C34.8 – Бронхов или легкого (3). C34.9 – Бронхов или легкого (1). C78.0 – Легкого (1). C78.2 – Плевры (1). C50.2 – Молочной железы (1)
Мах-5 3к n = 12	C34.1 – Бронхов или легкого (1). C34.3 – Бронхов или легкого (1). C34.8 – Бронхов или легкого (1). C44.0 – Губы (1). C32.0 – Гортани (1). C73.0 – Щитовидной железы (1). C50.8 – Молочной железы (1). C53.8 – Шейки матки (1). C16.9 – Желудка (1). C20.0 – Прямой кишки (1). C66.0 – Мочеточника (1). C67.0 – Мочевого пузыря (1)
Мах-5 4к n = 4	C78.0 – Легкого (1). C25.0 – Поджелудочной железы (1). C22.0 – Печени (1). C20.0 – Прямой кишки (1)
Мах-5 5к n = 0	Нет

сканирование); УЗИ и биопсия почек; диагностическое обследование ЖКТ с биопсией. В кластер попали мастэктомия, скintiграфия парасци-товидных желез, аортокоронарное шунтирование, аортобедренное шунтирование, стентирование сонной артерии, ангиография сосудов головного мозга, рентгенография суставов и конечностей, компьютерная томография глаз, физиотерапия.

На инфографике отмечены основные кластерообразующие характеристики: *спирометрия (функция внешнего дыхания), УЗИ и биопсия почек, УЗИ и биопсия щитовидной и парасци-товидных желез*. Цвет маркировки кластера – красный.

**Кластер Мах-5 3к**

**Хирургический, гемодиализный, терминальный по осложнениям**

На примере кластера Мах-5 3к можно проиллюстрировать, какую обманчивую картину дает учет только долевого распределения медуслуг в кластере. По этому показателю кластер выглядит как пустой, в нем есть лишь заметное совпадение по гемодиализу. Но при анализе абсолютного распределения медуслуг в кластере открылась совершенно иная картина – кластер оказался насыщенным по проведенным разнообразным операциям и терминальным по разным осложнениям. Основные блоки, характерные для этого кластера: операции на щитовидной,

паразитовидной, молочной железах; офтальмологические операции; *транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием* разных артерий, тромбэндартерэктомии, флебэктомии; ангиография; операции на ЖКТ; удаление и пересадка почки; формирование артериовенозной фистулы и *гемодиализ, перитонеальный диализ; магнитно-резонансная томография головного мозга; рентгенография суставов и костей конечностей*. В этот кластер сгруппировались операция на коже и удаление лимфоузлов, магнитно-резонансная томография суставов и эндопротезирование тазобедренного сустава, санация гнойно-некротического очага стопы.

Третий кластер характеризуется наибольшей встречаемостью комы (отметка в строке диагноза E10.0, СД 1 с комой) и онкологических заболеваний разной локализации (n = 12, табл. 4). Для кластера выявлен самый высокий средний уровень HbA1c  $9,42 \pm 0,48\%$  и высокий средний уровень паратгормона в крови  $168,31 \pm 27,46$  пг/мл. Этот кластер самый вместительный по количеству пациентов (44,9%), и у него небольшой средний срок пребывания в стационаре в сравнении с другими кластерами.

На инфографике отмечены основные кластерообразующие характеристики: *гемодиализ, транслюминальная баллонная ангиопластика*

*со стентированием коронарных артерий, магнитно-резонансная томография головного мозга*. Цвет маркировки кластера – фиолетовый.

**Кластер Мах-5 4к**

**Лечебно-физкультурный**

Четвертый кластер отличается тем, что в него собрались все пациенты, которым были назначены курсы *лечебной физкультуры*. У кластера самый низкий средний уровень паратгормона и относительно низкий средний уровень HbA1c. Кластер малочисленный, с более высоким средним возрастом. Основные блоки, характерные для этого кластера: *лечебная физкультура; эхокардиография, коронароангиография, КТ-ангиография, аортокоронарное шунтирование; операции и диагностическое обследование ЖКТ, включая рентгенографию разных отделов ЖКТ и компьютерную томографию органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, биопсию прямой кишки; пункция плевральной полости, однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких, бронхоскопия, рентгенография грудной клетки; УЗИ щитовидной железы; маммография; компьютерная томография органов малого таза; денситометрия.*

На инфографике отмечены основные кластерообразующие характеристики: *лечебная физкультура, КТ-ангиография, компьютерная томография*



органов брюшной полости. Цвет маркировки кластера – желтый.

### **Кластер Max-5 k**

#### **Денситометрический, с плохим гликемическим контролем**

Пятый кластер состоит из пациентов, каждый из которых прошел рентгеновскую денситометрию костей скелета. Данный кластер характеризуется относительно низким средним уровнем паратгормона и сравнительно высоким средним уровнем HbA1c. Основные блоки, характерные для этого кластера: УЗИ и биопсия щитовидной железы; УЗИ молочных желез; исследование сердца – эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия; эзофагогастродуоденоскопия и Хелпил-тест (определение бактерии *Helicobacter pylori*); УЗИ трансплантированной почки, исследование органов малого таза; УЗИ сосудов (триплексное сканирование); пункция костного мозга; аудиометрия.

На инфографике отмечены основные кластерообразующие характеристики: денситометрия костей, УЗИ молочных желез, УЗИ трансплантированной почки. Цвет маркировки кластера – зеленый.

#### **Синтез данных и построение единого континуума**

Кластерный анализ, проведенный на медицинских данных по потокам пациентов, подтвердил свою релевантность, но необходимо понимать, что этот метод показывает обобщенные тенденции, а не маркирует каждого конкретного пациента. Не все пациенты, попавшие в один кластер, абсолютно одинаковы, напротив, внутри кластера есть различия между пациентами. Это отличает кластерный анализ от привычного жесткого статистического анализа по группам. Кластеризация имеет гибкость, которая позволяет достичь нового уровня понимания процессов в едином связанном континууме.

В данном исследовании получено пять кластеров пациентов, для каждого кластера определены кластерообразующие характеристики, то есть те

медуслуги, которые наиболее выражено различаются по кластерам (абсолютное и долевое распределение). Суммарно эти характеристики представлены на инфографике. Ценность данного кластерного разбиения заключается в том, что оно основано на коллективном выборе врачей нескольких медучреждений, и даже шире – тех врачей, кто направлял пациентов на госпитализацию из поликлиник. Врачи назначали пациентам то или иное обследование или вмешательство, основываясь на своем профессиональном опыте ведения больных. Именно поэтому не вызывает никаких сомнений, что сложившаяся кластерная картина имеет глубокие патогенетические корни.

Для того чтобы попытаться понять, какие закономерности могут лежать в основе получившегося кластерного разбиения, были проанализированы открытые для пользователей в Интернете генетические базы данных для некоторых ключевых с точки зрения патогенеза СД 1 молекулярных комплексов или маркеров сигнальных путей (табл. 5). Этот уровень изучения патогенеза заболеваний находится сегодня еще на стадии эксперимента, так как многие сигнальные пути остаются неизученными и неясными.

СД 1 как аутоиммунное заболевание связывают с генетической предрасположенностью – полиморфизмом антигенов II класса HLA-DRB1 (а также DQB1 и DQA1) [4, 11]. Происходит аутоиммунная деструкция Т-лимфоцитами  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Экспрессия гена в антигенпредставляющих клетках разных тканей и органов различается. Основные органы, интересные в аспекте кластерообразующих целей инструментального обследования пациентов, представлены в таблице 5. В легких экспрессия гена HLA-DRB1 выражена более всего, орган насыщен как РНК, так и самим белком. Антиген HLA-DRB1 связан с риском возникновения *рака легкого*, указание на это есть в генетической базе данных The Human Protein Atlas (www.

proteinatlas.org) и в ряде научных работ [12–14]. В нашей первой статье по исследованию данной когорты больных было показано, что легкие при СД 1 необходимо считать непосредственным органом-мишенью, с высоким риском развития онкологического заболевания [15].

Субстраты инсулиновых рецепторов IRS1 и IRS2 активируют сигнальные пути при взаимодействии рецептора с лигандами – инсулином и инсулиноподобным фактором роста (IGF-I, IGF-II). IRS1 и IRS2 могут участвовать в канцерогенезе (росте, миграции, трансформации опухоли) [16]. Уменьшение числа IRS1 и IRS2 считают одним из базовых механизмов развития сердечной недостаточности [17]. Редукции IRS1 и IRS2 способствует избыточная стимуляция инсулином и паратгормоном. Увеличение концентрации ПТГ приводит к развитию инсулинорезистентности в тканях и повышению уровня глюкозы в крови. При этом ПТГ угнетает сигнальный путь инсулинового рецептора посредством цАМФ и способствует редукции экспрессии IRS1 и транспортера GLUT4, который переносит глюкозу внутрь клетки при активации инсулинового рецептора [18–21]. В свою очередь, нарастание концентрации глюкозы в крови подавляет активность паратироцитов [10].

ПТГ взаимодействует с рецептором PTH1R, с этим же рецептором связывается и ПТГ-родственный белок (Parathyroid Hormone-Related Protein, PTHrP). Этот молекулярный комплекс относится к паракаринным гормонам. Обнаружена защитная роль PTHrP в легочной ткани, при его синтезе в пневмоцитах II типа (в гранулярных клетках плоского эпителия, выстилающего стенки легочных альвеол) происходит восстановление поврежденных альвеол [22]. Низкая концентрация PTHrP приводит к худшим исходам заболеваний легких. Сигнальный путь активации рецептора PTH1R посредством PTHrP останавливает пролиферацию раковых клеток в легких [23, 24]. Помимо этого, PTHrP имеет еще ряд положительных плейотропных эффектов, включая

**таблица 5** Различия выраженности экспрессии генов по органам и тканям: субстратов инсулиновых рецепторов (IRS 1, 2), антигена гистосовместимости (HLA-DRB1), рецептора к ПТГ (PTH1R) и ПТГ-родственного белка (PTHrP) (сводная таблица по открытым генетическим базам данных)

Орган/ткани	IRS1 RPKM	IRS2 RPKM	HLA-DRB1 РНК, TPM	HLA-DRB1 белок	PTH1R TPM	PTHrP 100xFPKM
Головной мозг	<5	>10	<50	–	>10	>10
Щитовидная железа	>15	>5	<100	–	<10	>10
Сердце	<5	>10	<50	–	<10	>10
Коронарные артерии	–	–	–	–	>20	>10
Легкие	<5	<5	>800	пневмоциты, макрофаги	>30	>10
Молочные железы	<5	>10	<50	–	>10	>10
Почки	<5	<5	<100	–	>200	<10
Печень	<5	>5	<50	–	>20	<10
Желчный пузырь	<5	<5	>100	–	–	>10
Поджелудочная железа	<5	<5	>10	–	<10	<10
Пищевод	<5	<5	<100	–	>20	>10
Желудок	<5	<5	>200	–	<10	<10
Тонкая кишка	<5	<5	>200	–	<10	<10
Толстая кишка	<5	>5	>100	–	<10	>10
Жировая ткань	>5	>20	<100	–	>20	<10

**Сокращения и источники (международные генетические базы данных):**

IRS1, IRS2 – Insulin Receptor Substrate 1, 2  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3667>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8660>  
 HLA-DRB1 – Human Leukocyte Antigens class II histocompatibility antigen, D Related beta chain  
<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000196126-HLA-DRB1/tissue>  
 PTH1R – Parathyroid Hormone Receptor 1  
<https://gtexportal.org/home/gene/PTH1R>  
 PTHrP – Parathyroid hormone-related protein /Parathyroid Hormone Like Hormone, PTHLH  
<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PTH1R>

**Сокращения единиц измерения:**

RPKM – Reads Per Kilobase of transcript, per Million mapped reads  
 TPM – Transcripts Per Million  
 FPKM – Fragments Per Kilobase Million

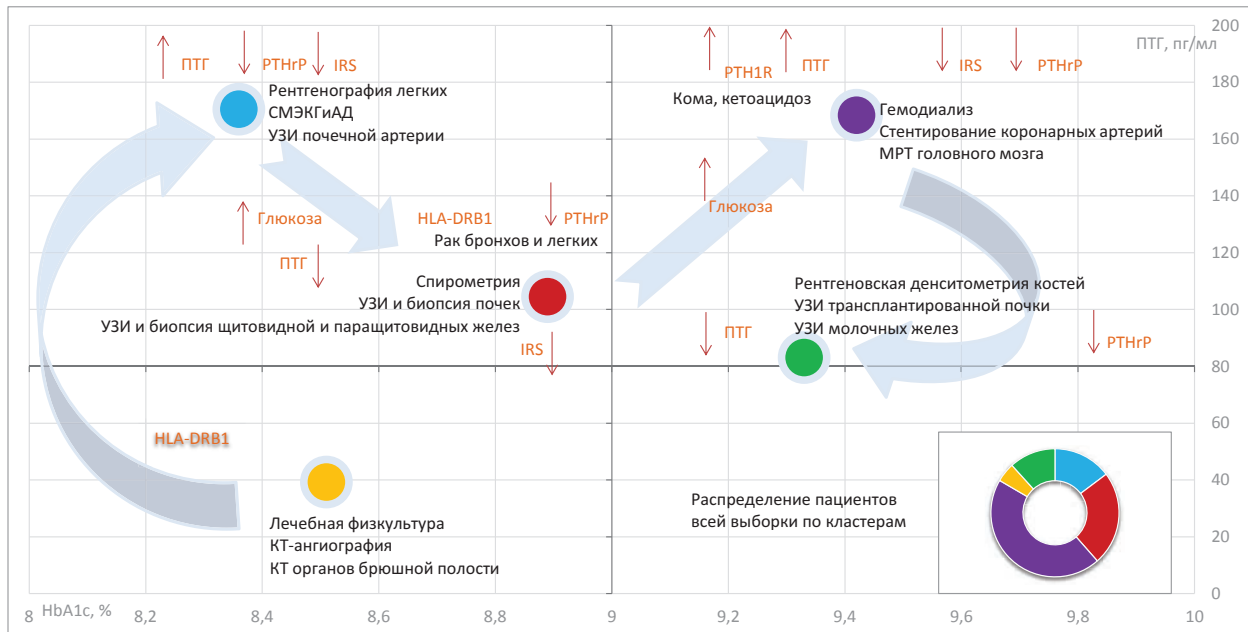
сосудорасширяющий эффект, увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации через сигнальный путь рецептора PTH1R, но предполагают и наличие еще не открытых дополнительных рецепторов для PTHrP [25]. Следует отметить, что есть указания на более длительное, предпочтительное и

стабильное связывание ПТГ с рецептором PTH1R в сравнении с PTHrP [26, 27]. Можно предположить, что в условиях повышенной концентрации ПТГ возникает конкуренция за рецептор. Но – этот вопрос до конца не изучен – два гормона связываются с разными доменами рецептора PTH1R.

На механизм снижения эффекта PTHrP можно взглянуть и со стороны регуляции самого рецептора. Описана резистентность к ПТГ на фоне нарастания тяжести хронической почечной недостаточности, что объясняется снижением экспрессии гена рецептора PTH1R в условиях уремии [28, 29]. Но есть и обратные указания на то, что метаболический ацидоз (уремический ацидоз, диабетический кетоацидоз) способствует повышению экспрессии гена рецептора PTH1R и большему связыванию ПТГ с этим рецептором [30]. Таким образом, описаны разные варианты влияния на экспрессию гена PTH1R у пациентов с СД 1: снижение или повышение экспрессии. Но следует подчеркнуть, что обе эти ситуации могут редуцировать сигнальный путь для PTHrP – либо напрямую при снижении экспрессии рецептора, либо опосредованно через конкуренцию при повышении экспрессии рецептора с усилением его связывания с ПТГ.

Секреция ПТГ при СД усиливается в ответ на гипокальциемию. Этот гормон способствует разрушению костного матрикса, влияя на остеобласты и остеокласты. ПТГ также опосредованно увеличивает канальцевую реабсорбцию и кишечную абсорбцию Ca<sup>2+</sup> [4, 31]. Восполнение за счет резорбции костей концентрации Ca<sup>2+</sup> в крови – это не единственный механизм, разрушающий кости при СД 1. Отсутствие эндогенного инсулина и его недостаток на фоне инсулинотерапии, а также инсулинорезистентность (в том числе из-за ПТГ) угнетают дифференцировку и пролиферацию остеобластов, на которые в норме инсулин оказывает анаболическое действие [32]. Гипергликемия подавляет дифференцировку остеобластов и способствует гликированию белкового матрикса костной ткани с образованием конечных продуктов гликирования (Advanced glycation end-products, AGEs), а кетоацидоз активирует остеокласты [4, 31–33]. Также развивается окислительный стресс в костной ткани, происходит активация воспалительных

**РИСУНОК 4** Континуум патогенетического каскада при СД 1, построенный на основе кластерного анализа потока пациентов по данным МИС



цитокинов, нарушение микроциркуляции [33, 34]. PTHrP участвует в физиологическом процессе ремоделирования костной ткани [35]. Среди множества сигнальных путей, задействованных в регуляции остеобластов и остеокластов, особо выделяют RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), цитокин семейства факторов некроза опухоли [27, 31]. RANKL участвует в дифференцировке и активации остеокластов при стимулирующем влиянии ПТГ [27, 36]. Изменения в костях при СД называют «диабетопороз», при нем происходят патологические изменения матрикса и снижение минеральной плотности, что приводит к переломам [37]. Еще один фактор, усугубляющий поражение костей, – хроническая почечная недостаточность. Почечные остеодистрофии, особенно адинамическая костная болезнь (редуцированный клеточный состав, снижение интенсивности ремоделирования кости, низкий уровень ПТГ), осложняют состояние больных, находящихся на гемодиализе, а также перенесших трансплантацию

почки (посттрансплантационная остеопатия) [4, 37].

На *рисунке 4* представлен созданный на основе анализа кластеров континуум патогенетических изменений при СД 1. Номера кластеров специально не указаны, чтобы не нарушать восприятие выстроенной цепочки. Континуум начинается с кластера, маркированного желтым цветом, указан антиген HLA-DRB1 как один из базовых вовлеченных генетических факторов заболевания. Поражение почек на фоне гипергликемии приводит к возникновению артериальной гипертензии, повышению уровня ПТГ, который, в свою очередь, вызывает инсулинорезистентность. Нарастание почечной недостаточности и высокий уровень ПТГ приводят к подавлению эффектов PTHrP. Этот этап отражен в кластере, маркированном голубым цветом. Далее уровень глюкозы нарастает, и функция паратиреоцитов угнетается. Кластер, маркированный красным цветом, показывает этап, когда влияние онкогенных факторов, включая HLA-DRB1, в условиях подавления протективного эффекта

PTHrP запускает онкологический процесс – рак легкого. Следующий этап – дальнейшее усугубление почечной недостаточности, развитие кетоацидоза и комы, повышение на фоне метаболического ацидоза ПТГ и экспрессии рецептора PTH1R. Пациенты переходят на гемодиализ, у них повышается риск атеросклеротического поражения артерий, требующего оперативного вмешательства, что было показано в предыдущей статье по данному исследованию [15]. Этот кластер маркирован фиолетовым цветом. И завершающий этап континуума – трансплантация почки и выраженность костных изменений. Кластер маркирован зеленым цветом.

Для удобства на рисунке в правом нижнем углу показано процентное распределение пациентов по кластерам, чтобы было понятно, на каком этапе континуума находится больше всего пациентов. Как видно из представленных данных на *рисунке 4*, кластерообразующие медуслуги коснулись тех органов, которые связаны с выраженной экспрессией выбранных молекулярных маркеров



сигнальных путей (табл. 5). Легкие, головной мозг, сердце, молочные железы, щитовидная железа, органы брюшной полости связаны с выбранными маркерами, в них происходят патологические изменения параллельно с изменениями экспрессии этих маркеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кластерный анализ, произведенный в рамках концепции Больших данных, позволяет выстроить континуум, показывающий этапы развития патогенетического процесса. Совпадение кластерообразующих целей инструментального

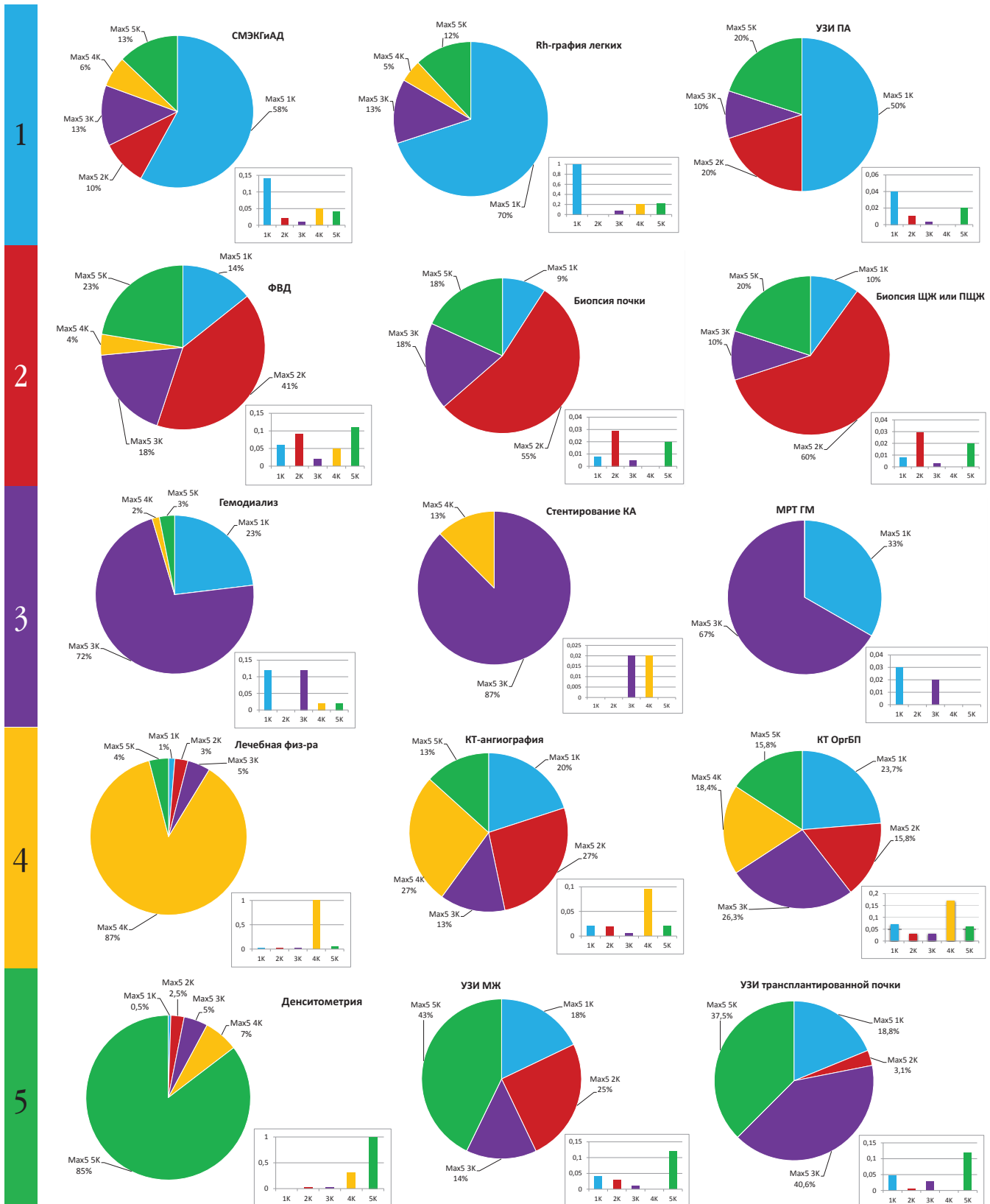
обследования пациентов с органами, которые при СД 1 наиболее подвержены повреждению на уровне молекулярных сигнальных путей, свидетельствует о высоком уровне клинического мышления врачей, задействованных в ведении пациентов.



## ИСТОЧНИКИ

- Колесниченко О.Ю., Мазелис А.Л., Николаев А.Э., Мартынов А.В., Пулит В.В., Смородин Г.Н., Колесниченко Ю.Ю. Intranet-пациент в медицинских информационных системах. Социология медицины, 2017, 16(1): 49-55.
- Мартынов А.В., Пулит В.В., Смородин Г.Н., Колесниченко О.Ю., Мазелис Л.С., Мазелис А.Л., Колесниченко Ю.Ю., Минушкина Л.О., Баландин С.И. Актуальность и опыт освоения новой области Больших данных МИС. Труды ежегодного международного конгресса «Информационные технологии в медицине», 2017. Москва. Web: <http://itmcongress.ru/>.
- Мазелис Л.С., Мазелис А.Л., Смородин Г.Н., Колесниченко О.Ю., Мартынов А.В., Пулит В.В., Колесниченко Ю.Ю., Баландин С.И. Моделирование стационарного ведения пациентов на основе кластерного анализа. Труды ежегодного международного конгресса «Информационные технологии в медицине», 2017. Москва. Web: <http://itmcongress.ru/>.
- Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.
- Серов В.В., Пальцев М.А. Почка и артериальная гипертензия. М.: Медицина, 1993. 256 с.
- Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Анализ фосфорно-кальциевого обмена и функции паращитовидных желез у больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет, 2013, 4: 33-37.
- Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2001, 109 (2):S493-514.
- Heidbreder E, Götz R, Schafferhans K, Heidland A. Diminished Parathyroid Gland Responsiveness to Hypocalcemia in Diabetic Patients with Uremia. Nephron, 1986, 42: 285-289.
- McNair P, Christensen MS, Madsbad S, Christiansen C, Transbøl I. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. Acta Endocrinologica (Copenhagen), 1981, 96 (1): 81-86.
- Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. Kidney International, 1990, 37: 1522-1527.
- Arango M-T, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, Shoenfeld Y. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. Immunology Research, 2017, 65: 82-98.
- Davies KD, Ng TL, Estrada-Bernal A, Le AT, Ennever PR, Camidge DR, Doebele RC, Aisner DL. Dramatic Response to Crizotinib in a Patient with Lung Cancer. Positive for an HLA-DRB1-MET Gene Fusion. JCO Precision Oncology, 2017, 1: 1-6.
- Nacht M, Dracheva T, Gao Y, Fujii T, Chen Y, Player A, Akmaev V, Cook B, Dufault M, Zhang M, Zhang W, Guo M, Curran J, Han S, Sidransky D, Bucetow K, Madden SL, Jen J. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2001, 98 (26): 15203-15208.
- Yang L, Wang LJ, Shi GL, Ni L, Song CX, Zhang ZX, Xu SF. Analysis of HLA-A, HLA-B and HLA-DRB1 alleles in Chinese patients with lung cancer. Genetics and Molecular Research, 2010, 9 (2): 750-755.
- Колесниченко О.Ю., Колесниченко Ю.Ю., Минушкина Л.О., Смородин Г.Н., Мартынов А.В., Пулит В.В., Долженков А.Н. Возможности применения бинарного кода Грея для аналитики Больших данных МИС: пациенты с СД 1-го типа. Ремедиум, 2017, 10: 38-47.
- Hakuno F, Fukushima T, Yoneyama Y, Kamei H, Ozoe A, Yoshihara H, Yamanaka D, Shibano T, Sone-Yonezawa M, Yu B-C, Chida K, Takahashi S-I. The novel functions of high-molecular-mass complexes containing insulin receptor substrates in mediation and modulation of insulin-like activities: emerging concept of diverse functions by IRS-associated proteins. Frontiers in Endocrinology, 2015, 6: 73.
- Qi Y, Xu Z, Zhu Q, Thomas C, Kumar R, Feng H, Dostal DE, White MF, Baker KM, Guo S. Myocardial Loss of IRS1 and IRS2 Causes Heart Failure and Is Controlled by p38 MAPK During Insulin Resistance. Diabetes, 2013, 62 (11): 3887-3900.
- Rahimi Z. Parathyroid hormone, glucose metabolism and diabetes mellitus. Journal of Parathyroid Disease, 2014, 2 (1): 55-56.
- Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroid Hormone Suppresses Insulin Signaling in Adipocytes. Molecular and Cellular Endocrinology, 2009, 307(1-2): 77-82.
- Cheung PS, Thompson NW, Brothers TE, Vinik AI. Effect of hyperparathyroidism on the control of diabetes mellitus. Surgery, 1986, 100 (6): 1039-1047.
- Chiu KC, Chuang L-M, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP, Saad MF. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. Metabolism: Clinical and Experimental, 2000, 49(11): 1501-1505.
- Hastings RH, Defetos LJ. Parathyroid Hormone-Related Protein and Lung Injury. Chest J, 2002, 122(4): 1494-1495.
- Montgrain PR, Phun J, Werff RV, Quintana RA, Davani AJ, Hastings RH. Parathyroid-hormone-related protein signaling mechanisms in lung carcinoma growth inhibition. Springer Plus, 2015, 4: 268.
- Hastings RH, Montgrain PR, Quintana R, Rascon Y, Defetos LJ, Healy E. Cell cycle actions of parathyroid hormone-related protein in non-small cell lung carcinoma. The American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology, 2009, 297 (4): L578-L585.
- Clemens TL, Cormier S, Eichinger A, Endlich K, Fiaschi-Taesch N, Fischer E, Friedman PA, Karaplis AC, Massfelder T, Rossert J, Schlüter K-D, Silve C, Stewart AF, Takane K, Helwig J-J. Parathyroid hormone-related protein and its receptors: nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets. British Journal of Pharmacology, 2001, 134(6): 1113-1136.
- Suzuki N. Parathyroid Hormone-Related Protein. Subchapter 26B. Handbook of Hormones: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research. Ed. by Y. Takei, H. Ando, K. Tsutsui. Oxford: Academic Press, 2015: 227-229.
- Datta NS, Abou-Samra AB. PTH and PTHrP Signaling in Osteoblasts. Cellular Signalling, 2009, 21 (8): 1245-1254.
- Picton ML, Moore PR, Mawer EB, Houghton D, Freemont AJ, Hutchison AJ, Gokal R, Hoyland JA. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. Kidney International, 2000, 58 (4): 1440-1449.
- Ureña P, Mannstadt M, Hruby M, Ferreira A, Segre GV, Drücke T. Down-regulation of the PTH/PTHrP receptor in uremia. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 1994, 12(1): S87-S90.
- Disthabanchong S, Martin KJ, McConkey CL, Gonzalez EA. Metabolic acidosis up-regulates PTH/PTHrP receptors in UMR 106-01 osteoblast-like cells. Kidney International, 2002, 62 (4): 1171-1177.
- Мкртумян А.М. Остеопороз – незамеченная болезнь при сахарном диабете. Открытая лекция. Пленарное заседание Московского городского научного общества терапевтов. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 2018.
- Бабенко А.Ю., Никитин В.С., Каронова Т.Л. Диабет и кость. Медицинский совет, 2015, 17: 108-113.
- Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL, International Osteoporosis Foundation (IOF) Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nature Reviews Endocrinology, 2017, 13 (4): 208-219.
- Ferrari S. Diabetes and Bone. Calcified Tissue International, 2017, 100: 107-108.
- Dean T, Vilardaga J-P, Potts-JrJT, Gardella TJ. Altered Selectivity of Parathyroid Hormone (PTH) and PTH-Related Protein (PTHrP) for Distinct Conformations of the PTH/PTHrP Receptor. Molecular Endocrinology, 2008, 22 (1): 156-166.
- Epstein S, Defeudis G, Manfrini S, Napoli N, Pozzilli P, Scientific Committee of the First International Symposium on Diabetes and Bone. Diabetes and disordered bone metabolism (diabetic osteodystrophy): time for recognition. Osteoporosis International, 2016, 27 (6): 1931-1951.
- Рекина И.В., Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Морозов А.К. Профилактика потери костной ткани у больных с трансплантацией почки. Пособие для врачей. М., 1999.

# ПЯТЬ МОДЕЛЕЙ СТАЦИОНАРНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СД 1 ТИПА



\*Круговые диаграммы – абсолютное распределение в кластере вида медуслуги (%);

\*\*Графики со столбиками – долевое распределение в кластере вида медуслуги (ед.).

02 октября 2018 09.00 – 18.00



XII Научно-практическая конференция

**СОВРЕМЕННЫЕ**

**ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ**



РЕКЛАМА

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84  
info@medq.ru; www.medq.ru

Москва, Новый Арбат, 36  
Здание Правительства Москвы  
Большой конференц-зал



Вера КАПЛЯ-БУБЕНЕЦ, «Ремедиум»

10.21518 / 1561-5936-2018-7-8-42-43

# Четырехвалентные вакцины: ПУТЬ К СНИЖЕНИЮ БРЕМЕНИ ГРИППА

Ежегодные эпидемии гриппа представляют серьезную угрозу здоровью всего человечества. По оценкам ВОЗ, сезонные эпидемии гриппа становятся причиной 3–5 млн случаев тяжелой болезни и 250–500 тыс. случаев смерти во всем мире. Сезонный грипп быстро распространяется в местах большого скопления людей, защититься от него сложно, поэтому наиболее эффективным способом профилактики остается вакцинация. В течение многих лет в состав противогриппозных вакцин входили два подтипа А и один тип В вирусов гриппа. Однако с сезона 2012–2013 гг. ВОЗ рекомендует включать четвертый компонент – антигены второго вируса гриппа В. Ожидается, что 4-валентные вакцины обеспечат более широкую защиту от инфекций, вызываемых вирусами гриппа В.

Одновременную циркуляцию вирусов А и В в мире регистрируют с 70-х гг. XX в. Долгое время вирус гриппа А считался более опасным, однако в последнее время отмечают, что вирусы гриппа В (представлен двумя линиями – Ямагата и Виктория) тоже способны серьезно угрожать здоровью населения, особенно детей. Привычные 3-валентные противогриппозные вакцины не всегда надежно защищают от гриппа, так как содержат только один из штаммов вируса гриппа В (рис. 1). Вакцинный

штамм не всегда совпадает с сезонным (более того, в течение эпидемического сезона могут одновременно циркулировать оба штамма). Так, в Европе в 5 из 10 сезонов гриппа доминировал вирус В, отличный от вакцинного штамма. Подобные несовпадения снижают эффективность иммунизационных программ, но если включить в сезонную вакцину антигены вирусов гриппа В обеих линий, то таких ситуаций можно было избежать. Первая 4-валентная вакцина (рис. 2) вышла на рынок Европы в 2012 г.

**Ключевые слова:** грипп, вакцинация, экономическая эффективность, четырехвалентная гриппозная вакцина, трехвалентная гриппозная вакцина

По прогнозу Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, со временем 4-валентные вакцины против гриппа (табл.) полностью вытеснят с рынка ЕС 3-валентные. Прогноз сделан на основании исследований экономической эффективности: переход на иммунизацию 4-валентными вакцинами поможет существенно сократить как прямые расходы, так и косвенные.

Американские ученые подсчитали, что замена 3-валентных вакцин 4-валентными в течение следующих 20 лет позволит предотвратить 16 млн случаев инфицирования гриппом В (снижение заболеваемости на 27,2%), 137,6 тыс. случаев госпитализации и 16,1 тыс. летальных исходов. В свою очередь, это сэкономит 5,8 млрд долл., хотя стоимость программ иммунизации будет выше, что обусловлено более высокой ценой 4-валентной вакцины.

Об экономической эффективности 4-валентной вакцины в северных регионах свидетельствуют расчетные данные финских исследований. По прогнозам ученых, иммунизация всех возрастных групп 4-валентной вакциной позволит предотвратить 76,1 тыс. случаев заражения в год, 11,5 тыс. обращений к врачу, 540 госпитализаций. Для населения Финляндии,

## SUMMARY

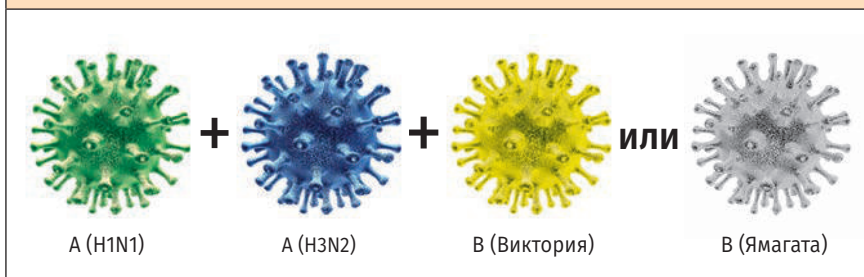
**Keywords:** influenza, vaccination, cost-effectiveness, quadrivalent influenza vaccine, trivalent influenza vaccine

Annual epidemics of influenza poses a serious risk to health of all mankind. According to WHO estimates, seasonal flu epidemics result in three to five million cases of severe illness and between 250,000 and 500,000 deaths worldwide. Seasonal influenza spreads easily, with rapid transmission in crowded areas, it is difficult to protect from it, so vaccination remains the most effective method for preventing infection. For many years, the composition of influenza vaccines included two subtypes A and one type B of influenza viruses. However, since the 2012–2013 season, WHO recommends that the fourth component, the antigens of the second influenza B virus, should be included. The quadrivalent vaccines are expected to provide broader protection against infections caused by influenza B viruses.

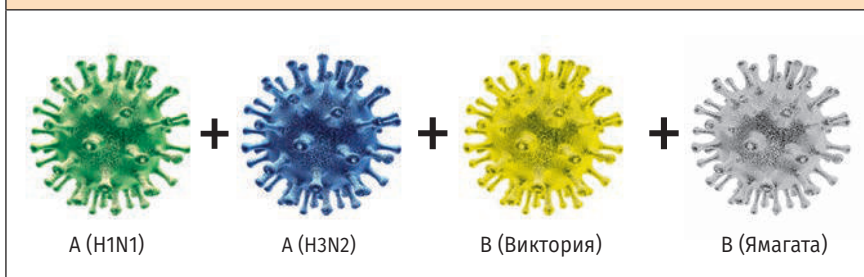
Vera KAPLYA-BUBENETS, Remedium.

Quadrivalent influenza vaccines: an opportunity to reduce the influenza burden

**РИСУНОК 1** Трехвалентные гриппозные вакцины



**РИСУНОК 2** Четырехвалентные гриппозные вакцины



насчитывающего 5,58 млн человек, это более чем существенно. Аналогичные аналитические расчеты были сделаны и российскими специалистами. В среднем при переходе на 4-валентную вакцину прогнозируемое число предотвращенных случаев заболевания гриппом за сезон

составит 265,8 тыс., а объем сэкономленных средств достигнет 2,498 млрд руб. в год. Экономическая эффективность наиболее выражена при вакцинации детей, а также взрослых из групп риска и людей пожилого возраста. Важно учитывать, что в популяции

в целом доля предотвращенных прямых затрат (расходы на лечение гриппа и его осложнений) при переходе на 4-валентную вакцину составит 32,9%, а доля непрямых затрат (недополученный доход из-за временной нетрудоспособности или смерти) – 67,1%.

Как показал ретроспективный анализ, если бы в период 2002–2013 гг. использовались 4-валентные вакцины от гриппа, то в Великобритании, Испании, Италии, Франции и Германии дополнительно можно было бы избежать 1,03 млн случаев гриппа, 453 тыс. обращений к врачу, 24 тыс. госпитализаций и 10 тыс. летальных исходов, а следовательно, сохранить часть бюджета системы здравоохранения.

Успешность внедрения систем иммунизации 4-валентными вакцинами зависит не только от экономической эффективности мероприятия, но и от доступности вакцины. В настоящее время только в шести странах мира имеется производство 4-валентных вакцин, в этом году к ним присоединится и Россия: компания «НПО «Петровакс Фарм» зарегистрировала в 2018 г. первую отечественную 4-валентную вакцину для профилактики гриппа. Уже в этом году ожидается вывод вакцины на рынок для иммунизации населения.



**ТАБЛИЦА** Четырехвалентные вакцины включены в Национальные программы иммунизации в 10 странах мира

Страна/ регуляторный орган	Год выпуска рекомендации	Возраст и группа
ВОЗ	2012	Беременные, дети до 5 лет, работники здравоохранения, пожилые люди, люди с хроническими заболеваниями
Германия	2013	Беременные, дети до 5 лет, работники здравоохранения, пожилые люди, люди с хроническими заболеваниями, лица, планирующие длительные путешествия
США	2013	Дети с 6 месяцев и взрослые
Гонконг	2013	Дети с 3 лет и взрослые
Канада	2014	Дети с 6 месяцев
Италия	2014	Дети с 3 лет и взрослые
Франция	2014	Дети с 3 лет и взрослые
Бельгия	2015	Дети с 2 лет и взрослые
Бразилия	2014	Пожилые люди старше 60 лет
Австралия	2015	Дети с 6 месяцев
Великобритания	2013	Дети 2–7 лет и дети их групп риска в возрасте 2–18 лет

**ИСТОЧНИКИ**

- Харит С.М., Рудакова А.В., Усков А.Н., Коновалова Л.Н., Лобзин Ю.В. Предотвращенный ущерб при вакцинации против гриппа 3- и 4-валентными вакцинами. Журнал инфектологии, 2017, 9(2): 17-22.
- Tisa V et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. J Prev Med Hyg, 2016 Mar, 57(1): E28–E33.
- Pieter T de Boer MSc. Cost-Effectiveness of Quadrivalent versus Trivalent Influenza Vaccine in the United States. Value in Health, 2016 December, 19(Issue 8): 964-975.
- Lisa Nagy. The Clinical Impact and Cost Effectiveness of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccination in Finland. Pharmacoeconomics, 2016, 34: 939–951.
- Лиознов Д.А., Харит С.М. и соавт. Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика, 2018, 17(3): 57-62.

# Григорий КРИВОБОРОДОВ:

## «САМОЕ ВАЖНОЕ ПРИ ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ – ПОНИМАТЬ, КАКИЕ ИМЕННО СИМПТОМЫ БЕСПОКОЯТ ПАЦИЕНТА»

Рост населения планеты в возрасте после 60 лет неизбежно приводит к увеличению случаев заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) – одним из самых распространенных урологических заболеваний пожилых мужчин. Об особенностях ДГПЖ, проблемах, связанных с развитием этого заболевания, а также о современной диагностике и подходах к лечению мы решили поговорить с Григорием КРИВОБОРОДОВЫМ, профессором кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующим урологическим отделением РНЦ геронтологии, председателем Общества нейроурологии, д. м. н.

**?** Григорий Георгиевич, в пожилом возрасте значительная доля мужчин сталкивается с различными урологическими проблемами. Какие из них наиболее распространены? Какое место среди них занимает ДГПЖ?

– У мужчин наиболее часто встречаются три заболевания. Первое – воспаление предстательной железы (ПЖ), которое подразделяется на острое и хроническое (т.н. острый и хронический простатит). При этом следует отметить, что согласно современным представлениям распространенность хронического простатита сильно преувеличена. Нередко молодые пациенты обращаются с жалобами на боли в области таза с иррадиацией в мошонку, в промежность и т.д. В этих случаях, как правило, речь идет о т.н. синдроме хронической тазовой боли, который не обязательно связан с воспалением ПЖ. Второе заболевание, более серьезное – это ДГПЖ, или аденома ПЖ. И наконец, третье заболевание (самое опасное) – рак ПЖ. Если говорить об ДГПЖ, то, по статистике, практически у каждого третьего мужчины в возрасте

старше 50 лет имеет место увеличение размера предстательной железы вследствие доброкачественной гиперплазии. При этом только у трети пациентов с увеличенной ПЖ будут наблюдаться симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП), т.е. клинические проявления ДГПЖ.

При росте ткани предстательной железы происходит сдавление увеличенной ПЖ простатического отдела уретры и сужение его просвета. Для преодоления обструкции мочевой пузырь должен сокращаться с повышенной силой. В результате появляются такие симптомы, как императивные позывы к мочеиспусканию, частые позывы, недержание мочи, заставляющие пациента обращаться к врачу.

Установлено, что с возрастом частота развития ДГПЖ у мужчин увеличивается, и к 80 годам практически все они имеют гистологическую форму ДГПЖ, тогда как клиническая форма выявляется примерно у 50% пациентов. Важно отметить, что главной терапевтической целью лечения ДГПЖ является именно устранение СНМП. При отсутствии симптомов даже на фоне увеличенной ПЖ врачи ограничиваются



Григорий КРИВОБОРОДОВ

только наблюдением за состоянием больного. Напротив, наличие СНМП при незначительном увеличении размеров ПЖ требует проведения лечения, поскольку в этом случае нарушается качество жизни пациента. Кстати, СНМП являются неспецифичными для ДГПЖ, они могут встречаться и при других заболеваниях. Поэтому важно обратиться к врачу и провести правильную диагностику, выяснить, с чем они связаны.

**?** Каковы причины развития ДГПЖ?

– На сегодняшний день этиология ДГПЖ точно не известна. Существует точка зрения, что изменение соотношения половых гормонов (андрогенов и эстрогенов), которое происходит с возрастом, является ключевым пусковым механизмом усиленного роста доброкачественных клеток ацинуса ПЖ. Формирующаяся в результате этих



изменений доброкачественная опухоль приводит к увеличению размеров ПЖ. Следует отметить, что ДГПЖ не может переродиться в злокачественную опухоль.

**?** *Вы коснулись такого важного вопроса, как диагностика клинической формы ДГПЖ. Каким образом выявляют это заболевание?*

– Прежде всего, необходимо заполнить специальный международный опросник «Симптомы нижних мочевыводящих путей вследствие заболеваний предстательной железы», который является крайне важным для определения симптомов. В него включены семь вопросов, 4 из которых связаны с нарушениями функции опорожнения мочевого пузыря, такими как ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, прерывистое мочеиспускание, слабая струя мочи и необходимость тужиться для начала и продолжения акта мочеиспускания. Три вопроса касаются нарушений функции накопления мочи в мочевом пузыре, которые проявляются, в частности, резким, выраженным позывом к акту мочеиспускания. Нередко такой позыв может закончиться недержанием мочи. Признаком нарушения может быть и частое мочеиспускание в течение дня и ночи. Как известно, здоровый человек должен мочиться не более 8 раз в сутки, причем не в ночное время.

После заполнения опросника необходимо оценить нарушение качества жизни пациента, вызванного этими симптомами. Анализируя результаты, врач подсчитывает средний балл по шкале оценки симптомов. Если он меньше 8, то речь идет о легких симптомах; от 8 до 20 – средних, выше 20 – тяжелых симптомах. Как уже говорилось, при легких симптомах мы не лечим пациента, а только наблюдаем за ним и рекомендуем скорректировать образ жизни: проходить не менее 4 км в день, заниматься гимнастикой, спортом,

не передать, попытаться отрегулировать индекс массы тела, не злоупотреблять кофе, а также очень острой, соленой или жирной пищей. Следование этим правилам нередко реально улучшает качество жизни больного.

После того как определены симптомы и степень их выраженности по опроснику, врач обращается к стандартным методам исследования, которые позволяют выявить увеличение размера ПЖ и оценить состояние функции нижних мочевыводящих путей.

**?** *В чем заключаются эти стандартные исследования? Расскажите, пожалуйста, о них подробнее.*

– Первое из них, применяющееся во всем мире, – пальцевое ректальное обследование ПЖ. Пальпаторно можно определить увеличенную в размерах ПЖ, ее консистенцию. Далее врач должен провести УЗИ ПЖ и установить ее размеры. ПЖ считается увеличенной, когда ее объем превышает 27–30 см<sup>3</sup>. Когда размер ПЖ существенно увеличен, то определяют ее форму и направление роста – в мочевой пузырь, в прямую кишку и т.д.

Следующий параметр, который необходимо определить, – объем остаточной мочи. В том случае, когда пациент полностью опорожняет мочевой пузырь и остаточной мочи нет, достаточно консервативной терапии. Если же объем остаточной мочи превышает две трети функциональной емкости мочевого пузыря, т.е. больше 150 мл, то необходимы иные методы устранения инфравизикальной обструкции, которую вызвала ДГПЖ.

Третий шаг в обследовании пациентов связан с проведением урофлоуметрии – метода, позволяющего измерить скорость потока мочи. Для каждой возрастной категории установлены средние значения этого показателя. Но независимо от возраста скорость потока мочи должна быть не меньше 15 мл/с. Если данный показатель

ниже, то это свидетельствует либо о наличии аденомы, либо о проблемах с мочевым пузырем. Когда по данным урофлоуметрии максимальная скорость потока мочи меньше 9 мл/с, в 85–90% случаев это связано с вызванной аденомой инфравизикальной обструкцией. Таких пациентов нужно постоянно наблюдать, чтобы не допустить появления у них большого количества остаточной мочи. В этом случае может произойти переполнение мочевого пузыря, расширение почек, развиваться хроническая почечная недостаточность и даже наступить летальный исход.

**?** *Каким образом дифференцируют ДГПЖ и рак ПЖ, который на начальных стадиях протекает бессимптомно либо имеет симптомы нарушения акта мочеиспускания, характерные и для ДГПЖ?*

– Дифференциальная диагностика между раком и ДГПЖ очень важна и проводится уже на первом этапе обследования пациента. Для этого используют маркер заболевания ПЖ – простатспецифический антиген. Еще до ректального исследования у пациента берется анализ крови для определения ПСА. В норме этот показатель должен быть меньше 4 нг/мл. Если он больше, то ему назначают биопсию ПЖ. Это практически безболезненная процедура, выполняемая амбулаторно под контролем УЗИ. Берутся по 6–8 кусочков ткани из левой и правой доли ПЖ, которые отправляют на гистологию. Если результаты на биопсию отрицательные, то основной задачей становится выбор адекватного метода лечения.

Тем больным, у которых слабо выражены СНМП, нет остаточной мочи и скорость потока мочи больше 10 мл/с, назначают поведенческую терапию и наблюдают за их состоянием. При наличии более выраженных симптомов, объеме остаточной мочи не больше 100–150 мл и низкой скорости

потока мочи показано медикаментозное лечение.

**?** *Что лежит в основе современной фармакотерапии?*

– В медикаментозном лечении выделяют три направления. Первое – терапия препаратами первой помощи: альфа-блокаторами. Для пациентов пожилого возраста мы рекомендуем уроселективные альфа-блокаторы, которые практически не снижают артериальное давление и не приводят к коллапсу, ассоциированному с повышением риска падения пациентов. Таких высокоселективных препаратов два – тамсулозин и силодозин. Как правило, они действуют в течение первых 4 недель. Примерно через месяц мы снова просим пациента заполнить опросник. Если видим снижение выраженности симптомов, продолжаем назначать эти препараты. В ситуации, когда этот эффект незначителен, целесообразно увеличение длительности приема препаратов до 12 недель. Но если за это время симптоматика не улучшилась, следует изменить тактику лечения.

Пациенты, которые отвечают на терапию альфа-блокаторами, могут применять их в течение долгого времени (настоящие наблюдения – до 8–12 лет), поскольку эффективность данных ЛС сохраняется, а привыкания к ним нет.

Пациентам с объемом ПЖ более 40 см<sup>3</sup> и ПСА более 2,0 нг/мл можно назначать ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Это фермент, который переводит тестостерон в его активную форму – дегидротестостерон, отвечающий за усиленную пролиферативную активность клеток ПЖ. Прием препаратов должен быть длительным, не менее 3–6 месяцев, что позволяет ожидать уменьшение в размерах ПЖ. Однако спустя 3–6 месяцев после окончания лечения объем ПЖ неминуемо вернется к прежнему значению. Поэтому мы назначаем эти препараты тем пациентам, которые могут принимать их в течение длительного периода

времени, даже пожизненно. Клинический эффект препаратов возникает только после того, когда объем ПЖ уменьшится в размерах. Но это не препараты скорой помощи. Поэтому чаще всего мы используем комбинированную терапию, назначаем и альфа-блокаторы и ингибиторы. Проводим терапию в течение года, а затем постепенно убираем из схемы лечения альфа-блокаторы. В последнее время появилась возможность использовать для лечения аденомы простаты препарат Сиалис в дозе 2,5 или 5 мг. Это ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, применяющийся для лечения эректильной дисфункции (ЭД). При ДГПЖ его можно принимать по требованию или на постоянной основе. Было показано, что у пациентов с ЭД, имеющих СНМП и принимающих препарат на постоянной основе в небольших дозах, наблюдается облегчение симптоматики. Сегодня мы можем предложить этот препарат страдающим ДГПЖ молодым пациентам, а также всем больным, заинтересованным в улучшении эректильной функции. Таким образом, самое важное в выборе терапии – понимать, какие именно симптомы беспокоят пациента. При обструктивных симптомах показаны альфа-блокаторы. Если преобладает частое мочеиспускание, urgentное недержание мочи, целесообразно использовать препараты для увеличения адаптационной способности мочевого пузыря, т. н. холинолитики. Данные ЛС расслабляют мочевой пузырь и купируют urgentные симптомы. Пациенты также могут применять комбинацию альфа-блокаторов с холинолитиком в одной таблетке, например, препарат Везомни компании Astellas.

Однако при любом медикаментозном лечении важно постоянно наблюдать пациента, поскольку полностью избавиться от инфравезикальной обструкции невозможно, объем остаточной мочи может увеличиваться. В этой ситуации может потребоваться хирургическое лечение.

**?** *В каких конкретных случаях пациенту показано оперативное вмешательство? Как часто он предпочитает его фармакотерапии?*

– Пациент может настаивать на каком-то конкретном варианте лечения, чаще всего на оперативном, если он не готов к длительному приему препаратов.

Показанием для оперативного вмешательства является отсутствие эффекта от приема альфа-блокаторов на протяжении 12 недель. На сегодняшний день существует множество различных вариантов такого лечения. Все они демонстрируют хорошие функциональные результаты при правильно выполненном оперативном вмешательстве. При больших объемах ПЖ выполняется либо открытая операция по удалению аденомы, либо лазерная энуклеация ПЖ, а при маленьких объемах ПЖ – трансуретральная резекция ПЖ.

**?** *Несмотря на отсутствие крупных международных клинических исследований эффективности ЛС на основе растительного сырья, фитотерапия ДГПЖ остается популярной в России и ряде стран мира. Каково Ваше мнение на этот счет?*

– Действительно, имеется группа фитопрепаратов, которые охотно используют больные. Большинство из них в своей основе содержат фитостеролы. Наверное, при легких СНМП с их помощью действительно может быть достигнуто определенное облегчение. Прием фитопрепаратов в этом случае допустим по желанию пациента. Но при средних и тяжелых симптомах необходимо принимать препараты вышеупомянутых фармакотерапевтических групп.

**?** *За последние несколько лет выполнен ряд исследований, указавших на возможность применения фитопрепарата Простагут*

в лечении больных с ДГПЖ. В частности, в исследовании U. Engelmann и соавт. (2006) было показано, что Простагут форте и тамсулозин обеспечили примерно одинаковое уменьшение выраженности СНМП у больных с ДГПЖ на начальных стадиях [1]. Результаты другого исследования позволили его авторам рекомендовать Простагут форте в качестве монотерапии ДГПЖ с умеренно выраженной симптоматикой [2]. Насколько важны эти данные, учитывая приверженность наших больных к ЛС природного происхождения?

– Полученные результаты свидетельствуют о том, что в тех случаях, когда у мужчин с СНМП при использовании Простагута форте наблюдается улучшение симптомов, следует продолжить его применение, контролируя объем остаточной мочи.

**?** Насколько принципиальным преимуществом Простагута является его высокий профиль безопасности и отсутствие таких негативных эффектов, как эректильная дисфункция, снижение либидо, гинекомастия, ретроградная эякуляция?

– Для пациентов, живущих половой жизнью, сохранение эректильной функции и эякуляции имеет огромное значение. Это обстоятельство подчеркивает преимущество растительных препаратов по сравнению с другими вариантами медикаментозной терапии СНМП.

**?** Какие еще причины, помимо отсутствия серьезной доказательной базы, затрудняют применение фитопрепаратов?

– Зачастую врачи опасаются назначать растительные препараты, ввиду того что некоторые из них не полностью отвечают всем необходимым требованиям. Поэтому терапия препаратом Простагут, изготовленным в Германии по высоким международным стандартам, несомненно, имеет определенные преимущества у мужчин с СНМП.

Беседовала Ирина ШИРОКОВА



#### ИСТОЧНИКИ

1. Engelmann U, Walther C, Bondarenko B et al. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. A randomized, double-blind study versus tamsulosin. *Arzneimittelforschung*. 2006. 56, 3: 222–229.
2. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Простагут-форте в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Нефрология*, 2011. 15. 3: 45–50.



## АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

### ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

[www.a-surgeon.ru](http://www.a-surgeon.ru) • АРХИВ ВЫПУСКОВ

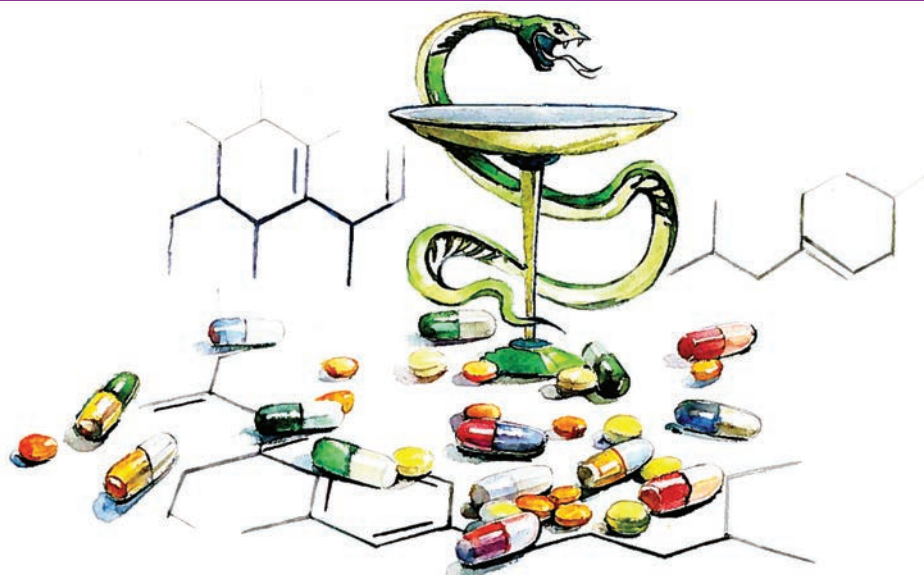
**РЕМЕДИУМ**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
yulia\_ch@remedium.ru



# XI Аптечный Саммит

# РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РИТЕЙЛА В РОССИИ И СНГ



Приглашаем вас принять участие в ключевой осенней встрече всей российской аптечной розницы – XI Аптечном саммите «Развитие фармацевтического ритейла в России и СНГ», который пройдет 5 октября в Москве.

## ЗНАКОВАЯ ВСТРЕЧА ГОДА!

- **450+ делегатов.** ТОП 100 (и не только) российских аптечных сетей. ТОП 20 дистрибуторов.
- **БЕЗ ЦЕНЗУЫ:** на сцене только главные трендсеттеры российской фарм. розницы.
- **3D ОБЗОРЫ.** Драйверы роста федеральных сетей, региональных аптек, дистрибуции.
  - **5 дискуссий; 2** интервью; **2** круглых стола.
- **ВСЕ федеральные округа** + аптечные сети из **СНГ** и дальнего зарубежья

Благодаря рекомендациям наших участников нам удастся собирать по-настоящему качественный состав аудитории, состоящий из владельцев и генеральных директоров крупнейших аптечных сетей. Вместе с ними мы откровенно обсуждаем стратегии выживания на высоко конкурентном рынке!

Полная информация на сайте: [infor-media.ru](http://infor-media.ru) и у Елены Проненко по тел.: +7 495 995-80-04, доб. 1272, или по e-mail: [e.pronenko@infor-media.ru](mailto:e.pronenko@infor-media.ru)

# 3 менеджмент

14.04.03. Организация фармацевтического дела



## МЕНЕДЖМЕНТ

- *Обзор аптечного сектора Германии*
- *Концептуальные вопросы реформы федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств*
- *Непрерывный мониторинг электронных ресурсов в работе уполномоченного лица по фармаконадзору*

Е.О. ТРОФИМОВА, д.фарм.н., профессор, Н.Н. КАРЕВА, д.фарм.н., профессор  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

10.21518/1561-5936-2018-7-8-50-56

# Обзор аптечного сектора Германии

В статье приводятся основные параметры функционирования аптечного рынка Германии, включая работу аптек в системе медицинского страхования. Отмечена тенденция сокращения численности аптек на фоне неблагоприятной экономической ситуации и сдерживания расходов на лекарства в системе социального медицинского страхования. Высказано предположение, что проблема регулирования численности субъектов аптечного рынка в России (удельный показатель в расчете на численность населения примерно в два раза больше, чем в Германии) может быть решена в рамках введения лекарственно-го страхования.

В проекте стратегии развития российской фармацевтической промышленности до 2030 г., представленном Минпромторгом, поднят вопрос о необходимости уменьшения избыточного числа аптек в мегаполисах и увеличения – в сельской местности. Конкретные механизмы регулирования численности и размещения аптек предложены не были,

однако само упоминание данной проблемы в проекте стратегического документа вызвало противоречивые оценки в отраслевой среде. Представляется, что актуальность данной темы связана в т. ч. с вопросом о введении лекарственного страхования, который вновь активно обсуждается в контексте пересмотра социальных обязательств государства и планов

**Ключевые слова:** аптечный рынок Германии и России, социальное медицинское страхование, права собственности на аптеки, численность аптек, финансовые показатели деятельности аптек, возмещение расходов на лекарственные препараты

по реализации нацпроекта в сфере здравоохранения.

В связи с этим представляется целесообразным вновь обратиться к обсуждению вопроса о том, что собой представляет и как функционирует сеть розничных аптек в других странах, какие механизмы задействованы в регулировании деятельности аптек и каковы коммерческие результаты этой деятельности. В частности, интерес представляет аптечный рынок Германии – крупнейшей экономики в составе ЕС.

По затратам на лекарства на душу населения (777 долл. в 2016 г.) Германия лидирует среди стран ЕС. Среди всех развитых стран, согласно данным OECD [1], по этому показателю она уступает только Канаде (833 долл.), Японии (874 долл.), Швейцарии (1080 долл.), США (1174 долл.). По отношению ко всем расходам на здравоохранение расходы на лекарства в Германии составляют 14,3%.

Далее приводятся данные о состоянии аптечного сектора Германии,

## SUMMARY

**Key words:** *pharmacy market in Germany and Russia, statutory health insurance, property rights for pharmacies, number of pharmacies, financial indicators of pharmacies, reimbursement of pharmaceuticals*

The paper represents the main characteristics of the pharmacy market in Germany, including pharmacies' operations within the health insurance system. There was noted the tendency for the pharmacies' number reduction as a result of an unfavorable economic situation and contain of the drugs costs in the statutory health insurance. An assumption is made that the problem of regulation of the pharmacies' number in Russia (a specific indicator of pharmacies' number per population in Russia is about twice as large as in Germany) can be solved within the introduction of the medicines insurance coverage.

Prof E. O. Trofimova, PhD, DSc, Prof N. N. Kareva, PhD, DSc  
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University  
**OVERVIEW OF THE GERMAN PHARMACY MARKET**



основным источником которых являются материалы Федерального союза немецких фармацевтических ассоциаций – ABDA (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände) [2].

### ПРАВА СОБСТВЕННОСТИ И ЧИСЛЕННОСТЬ АПТЕК

В конце 2016 г. в Германии действовало 20 023 розничные аптеки, обслуживающие население. По сравнению с началом 90-х гг. прошлого века после создания объединенной Германии число аптек мало изменилось [3, 4]. Максимальная численность аптек была достигнута в 2009 г. (21 602 аптеки), после чего их количество ежегодно сокращалось, что объясняется экономическим кризисом и конкуренцией среди аптек (табл. 1).

В Германии владельцами аптек могут быть только дипломированные фармацевты. Они имеют полную свободу получить лицензию и открыть собственную аптеку при соблюдении установленных требований, что создает необходимую конкурентную среду на аптечном рынке. В Германии не разрешено развивать аптечные сети, однако с середины 2000-х гг. фармацевты получили право помимо основной аптеки открыть в той же местности не более трех аптек-филиалов (управлять ими также должны

фармацевты). Введение данной нормы было данью процессам дерегулирования, которые активизировались в тот период на аптечном рынке стран ЕС в связи с необходимостью соответствия требованиям антимонопольного законодательства ЕС. В рамках этих процессов обсуждался также вопрос о снятии ограничений в отношении прав собственности на немецкие аптеки. Однако в 2009 г. Европейский суд подтвердил право Германии устанавливать требования к владению аптеками исключительно фармацевтами, поскольку в конечном счете, как счел суд, это отвечает общественным интересам и способствует надежному и качественному обеспечению населения лекарственными препаратами [5]. С тех пор как было разрешено организовывать дочерние аптеки, число индивидуальных аптек в Германии постепенно сокращается, а число аптек, у которых появляются филиалы, – увеличивается, хотя в основном фармацевты открывают только одну дочернюю аптеку (табл. 1). В 2016 г. индивидуальные аптеки составляли 60% от общего числа аптек (включая основные аптеки и филиалы) и 80% – от числа основных аптек. Среди основных аптек с филиалами 71% имеют одну дочернюю аптеку, 20 и 9% – две и три дочерние аптеки соответственно.

В подавляющем большинстве случаев фармацевты владеют аптеками в одиночку, но разрешен также вариант совместного владения одной и той же аптекой несколькими фармацевтами в форме простого товарищества.

В расчете на 100 тыс. человек в Германии приходится 24 аптеки, что меньше среднего показателя по ЕС (31 аптека), но существенно больше, чем, например, в Финляндии, Швеции, Нидерландах, Дании (соответственно, 15, 14, 12 и 7 аптек на 100 тыс. населения). В разрезе отдельных округов удельный показатель аптек в Германии заметно варьируется.

С 2004 г. в Германии разрешена онлайн-торговля и доставка по почте как безрецептурных, так и рецептурных препаратов<sup>1</sup> (исключая вакцины, экстемпоральные препараты и др.). Торговлей по почте занимаются обычные розничные аптеки, которые должны получить для этого специальную лицензию (в настоящее время такие лицензии имеют примерно 3 тыс. аптек, но активно работает в данном формате только часть из них). В Германии разрешена также интернет-торговля из ограниченного числа стран ЕС в соответствии с перечнем, регулируемым министерством здравоохранения.

В 2016 г. по почте было продано примерно 13% всех упаковок безрецептурных препаратов и всего лишь 1% – рецептурных.

<sup>1</sup>Рецепты на рецептурные препараты должны быть предварительно пересланы по почте в аптеку.

ТАБЛИЦА 1 Динамика численности аптек в Германии

	1990	1995	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Общее число аптек, в т. ч.:	19 898	21 119	21 592	21 476	21 441	21 238	20 921	20 662	20 441	20 249	20 023
индивидуальные аптеки (без филиалов)	19 898	21 119	21 592	19 148	15 277	14 788	14 181	13 690	13 223	12 851	12 399
основные аптеки, имеющие филиалы				1 100	2 686	2 789	2 887	2 971	3 046	3 117	3 208
аптеки-филиалы				1 228	3 478	3 661	3 853	4 001	4 172	4 281	4 416
Число новых аптек		372	187	326	263	221	184	174	163	154	123
Число закрытых аптек		156	185	242	370	424	501	433	384	346	349
Изменение числа аптек		216	2	84	-107	-203	-317	-259	-221	-192	-222

## СОСТАВ И ЧИСЛЕННОСТЬ ПЕРСОНАЛА

К деятельности аптек в Германии предъявляются единые требования, которые определяются Аптечным законом Германии (Apothekengesetz – ApoG) и Указом о деятельности аптек (Apothekenbetriebsordnung – ApoBetrO) [2]. Аптеки должны соответствовать требованиям к размеру занимаемой площади (минимально 110 кв. м), составу помещений<sup>2</sup>, лекарственному ассортименту, наличию минимального недельного запаса товара, предоставлению услуг по внутриаптечному изготовлению лекарств и отпуску наркотических препаратов, организации системы менеджмента качества и фармаконадзора. Одним из требований является также обязательное размещение информации о ближайших дежурных аптеках, обслуживающих население в нерабочее время и в экстренных случаях.

Лицензия на управление аптекой и ее филиалами может быть выдана только дипломированному фармацевту, отвечающему целому ряду требований. Наличие лицензии предусматривает личное управление аптекой и персональную ответственность. Действие лицензии распространяется лишь на того аптекаря, кому она выдана, а также на указанные в документе помещения<sup>3</sup>. Главной аптекой владелец лицензии обязан управлять лично, в филиалах он должен назначить ответственных фармацевтов. При совместном руководстве

аптекой лицензию должен иметь каждый из фармацевтов.

В штате аптек должны присутствовать также нанятые работники – фармацевты, поскольку в соответствии с требованиями аптека не может функционировать, если в ней в этот момент отсутствует фармацевт.

В 2016 г. в розничных аптеках в Германии работало 50,1 тыс. дипломированных фармацевтов<sup>4</sup>, из которых 15,6 тыс. (31%) – это владельцы аптек. Средний возраст фармацевтов – 44,7 лет, владельцев аптек – 51,5 лет. Среди владельцев аптек – больше мужчин (53%), среди всех фармацевтов – женщин (70%) [4].

Фармацевты составляют примерно одну треть всего штата сотрудников аптек (рис.). Более многочисленную группу персонала составляют фармацевтические технические ассистенты – 65,6 тыс. Значительная часть сотрудников занята коммерческими вопросами (33,2 тыс.). В штат аптек входят также фармацевтические инженеры<sup>5</sup> и вспомогательный персонал (5,8 тыс.). Несмотря на то что число аптек в последние годы сокращается, численность персонала понемногу увеличивается.

Число фармацевтов и технических ассистентов в расчете на одну аптеку составляет 2,5 и 3,3 человек соответственно,

в расчете на 10 тыс. населения – 6,0 и 7,9 человек.

Удельный показатель числа фармацевтов в расчете на численность населения соответствует средним европейским показателям [6].

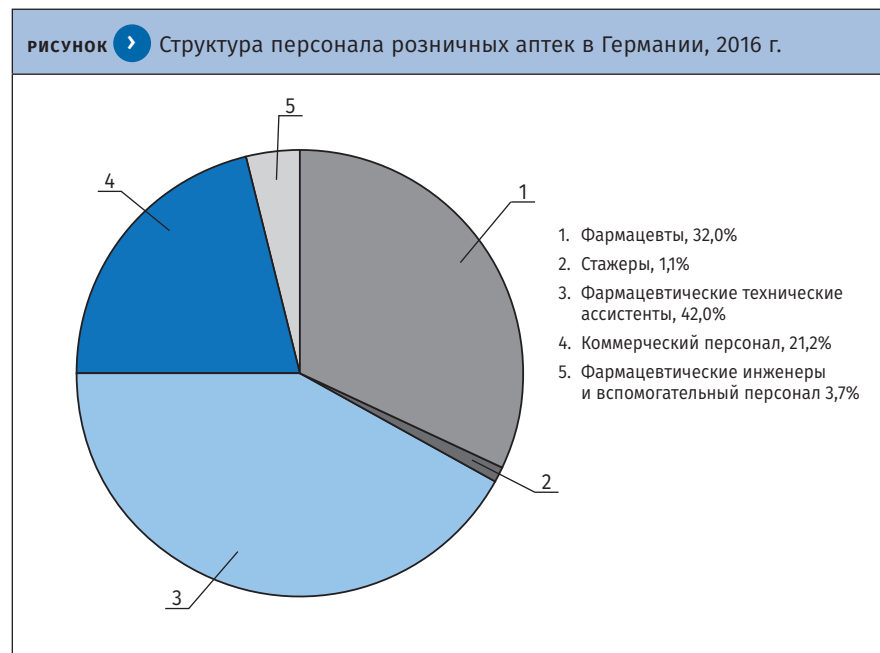
Программы пятилетней подготовки фармацевтов, включая год интернатуры, реализуются в 22 университетах страны. Ежегодно на рынок труда выходит примерно 2 тыс. выпускников, сдавших государственные экзамены и получивших разрешение на практику. Трудоустраиваются в розничных аптеках 80% всех выпускников.

Допуск к фармацевтической практике могут также получить иностранные специалисты, которые прошли стажировку, подтвердили способность практиковать на немецком языке, а также сдали необходимые государственные экзамены<sup>6</sup>.

## ФИНАНСОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕК

Амбулаторное лечение лекарственными препаратами покрывается медицинскими страховками, которые являются обязательными для всех граждан Германии. Системой социального (обязательного) медицинского страхования (далее – СМС) (Gesetzliche Krankenversicherung), в которой участвует более 100

РИСУНОК 5 Структура персонала розничных аптек в Германии, 2016 г.



<sup>2</sup> Включая в т. ч. помещения для хранения товара, рецептурный отдел, лабораторию, комнаты для оказания услуг в ночное время и др.

<sup>3</sup> Необходимо подтверждение, что помещения находятся в собственности или взяты в аренду.

<sup>4</sup> Одновременно 1,6 тыс. фармацевтов, еще не имеющих диплом, прошли одногодичную практику.

<sup>5</sup> Фармацевтических инженеров выпускали инженерные школы в ГДР для работы на фармацевтических предприятиях, но часть из них устраивалась работать в аптеки. В объединенной Германии эти специалисты остались в аптеках, но их статус был понижен.

<sup>6</sup> Для специалистов из ЕС достаточно сдать языковой экзамен и пройти стажировку, для специалистов из других стран необходимо иметь разрешения для работы и нахождения на территории Германии.

ТАБЛИЦА 2 Продажи в розничных аптеках Германии

	2014		2015		2016		
	млрд евро	млрд евро	%	+%	млрд евро	%	+%
Продажи аптек (без НДС), в т. ч.:	45,45	47,19	100,0%	3,8%	48,15	100,0%	2,0%
рецептурные препараты	36,12	37,57	79,6%	4,0%	38,46	79,9%	2,4%
безрецептурные препараты, реализуемые только через аптеки,							
из них:	4,44	4,59	9,7%	3,4%	4,59	9,5%	0,0%
- по рецептам	1,11	1,13	2,4%	1,8%	1,13	2,3%	0,0%
- без рецептов	3,32	3,46	7,3%	4,2%	3,46	7,2%	0,0%
ОТС (безрецептурные, реализуемые без ограничений)	0,28	0,28	0,6%	0,0%	0,28	0,6%	0,0%
дополнительный ассортимент аптек	4,62	4,74	10,0%	2,6%	4,83	10,0%	1,9%
Стоимость лекарств, возмещаемая в рамках СМС, частного медицинского страхования и пр.	37,23	38,71	82,0%	4,0%	39,59	82,2%	2,3%
Стоимость лекарств в рамках самолечения	3,6	3,74	7,9%	3,9%	3,73	7,7%	-0,3%

Источник: Insight Health GmbH & Co. KG, ABDA statistics [4].

страховых фондов (солидарных больничных касс), охвачено 89% населения страны, остальные граждане имеют частные медицинские страховки или участвуют в специальных программах [7].

Стоимость рецептурных препаратов<sup>7</sup>, отпущенных населению по СМС, возмещается аптекам страховыми фондами, а также в виде соплатежей оплачивается населением. При наличии частной страховки стоимость лекарств возмещается не аптеке, а пациенту (т.е. в аптеке пациент оплачивает полную стоимость). Помимо рецептурных лекарств по медицинским страховкам, частичной оплате подлежит также стоимость некоторых безрецептурных препаратов, выписанных врачами.

В 2016 г. объем продаж в розничных аптеках без учета НДС<sup>8</sup> составил 48,15 млрд евро (табл. 2). На долю лекарств приходится 90% всех

аптечных продаж, из них 80% составляют продажи рецептурных препаратов и 10% – безрецептурных. В натуральном выражении объем продаж лекарственных препаратов составляет 1,4 млрд упаковок, из которых на долю рецептурных лекарств приходится 54%, безрецептурных – 46%. Продажи лекарственных препаратов, стоимость которых возмещается в рамках медицинских страховок, составляют 82% от общего объема аптечных продаж в стоимостном выражении (табл. 2). В абсолютных показателях в 2016 г. эти продажи составили 881 млн упаковок на сумму 39,59 млрд евро.

В среднем объем продаж одной аптеки в 2016 г. составил 2,22 млн евро в год (без НДС). Около 70% аптек имеют товарооборот в пределах от 1 до 2,75 млн евро, примерно 3% аптек – более 5 млн евро [4]. Валовая рентабельность средне-

статистической немецкой аптеки составляет 24,2%, операционная рентабельность – 6,4%<sup>9</sup>. По сравнению с 2014 г. наблюдается небольшое снижение рентабельности. Примерно 58% от всей операционной прибыли приходится на финансовый результат отпуска лекарств по СМС.

### ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ В АПТЕКАХ

Цены на рецептурные препараты, а также наценки дистрибьюторов и аптек за отпуск рецептурных препаратов, в соответствии с Указом о ценах на лекарства (Arzneimittelpreisverordnung – AMPreisV), унифицированы на национальном уровне<sup>10</sup>. Цены на безрецептурные препараты аптеками формируются самостоятельно, но не выше определенного уровня.

Унификация цен на рецептурные препараты направлена на то, чтобы пациенты не занимались поиском наилучшего предложения, а среди аптек не развязывались бы ценовые войны, приводящие к снижению доступности лекарств для населения.

<sup>7</sup> Помимо препаратов, включенных в «негативный» перечень.

<sup>8</sup> К лекарственным средствам в Германии применяется общая ставка НДС – 19%.

<sup>9</sup> Рассчитано авторами статьи на основе приведенных абсолютных финансовых результатов среднестатистической аптеки [4].

<sup>10</sup> Независимо от того, реализуются она в рамках СМС или частных страховок.



В рамках СМС устанавливается максимальная цена возмещения для референтных групп рецептурных препаратов. Компании-производители вправе самостоятельно определять цены на свою продукцию, при этом разницу в цене выше референтной должны оплачивать пациенты. Однако реально компании редко устанавливают цены выше цены возмещения [8].

Референтные группы объединяют препараты, в состав которых входят одинаковые или терапевтически сопоставимые действующие вещества. В основном в состав референтных групп входят дженерики; туда также могут включаться препараты, находящиеся под патентной защитой, но не продемонстрировавшие клинически значимых различий по сравнению с аналогичными препаратами. В отличие от референтного ценообразования возмещаемые цены на патентованные препараты, доказавшие свои преимущества, устанавливаются в результате переговоров между регуляторами и компаниями-производителями<sup>11</sup> [7]. В ценообразовании на рецептурные препараты закупочная цена аптек формируется с учетом дистрибьюторской наценки, включающей регрессивную ставку к цене производителя и фиксированную сумму за упаковку. Цена аптек формируется с учетом наценки в 3% к цене дистрибьютора, а также фиксированной платы за консультацию при отпуске рецептурных препаратов – 8,35 евро за упаковку. Окончательная цена формируется с учетом НДС в размере 19%.

В рамках СМС возмещается не полная стоимость рецептурных препаратов, т.к. частично она покрывается соплатежами населения. В общем случае пациенты оплачивают 10% от стоимости препарата, но не менее 5 и не более 10 евро за упаковку. Поскольку для целого ряда видов лечения и категорий застрахованных действуют исключения, то в среднем

за одну упаковку соплатеж составляет значительно меньшую величину – 2,8 евро в 2015–2016 гг. Розничные аптеки в 2016 г. за препараты, оплачиваемые в рамках СМС, получили от пациентов 2,14 млрд евро.

Цены на рецептурные препараты, оплачиваемые по СМС, в течение последних лет демонстрируют тенденцию к снижению. В период с 2004 по 2016 г. индекс цен на лекарства снизился на 13%, в то время как индекс потребительских цен вырос на 18%. В то же время цены на лекарства в Германии остаются выше, чем в других странах ЕС. С 2017 г. Европейский суд в 2016 г. принял решение, что интернет-аптеки из стран ЕС, которым разрешено продавать препараты на территории Германии, могут предоставлять скидки к унифицированным ценам. В связи с этим владельцы немецких аптек, чьим интересам противоречит решение Европейского суда, выступают с инициативой ввести общий запрет на продажу рецептурных препаратов по почте, как это сделано в ряде стран ЕС [9].

### РАСХОДЫ СИСТЕМЫ СОЦИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ

Расходы системы СМС на лекарства, помимо соплатежей населения, уменьшаются также за счет сумм, на которые в соответствии с регуляторными требованиями снижаются доходы компаний-производителей и розничных аптек за каждую отпущенную в аптеках упаковку. Для аптек это требование распространяется на патентованные рецептурные препараты, не включенные в референтные группы, сумма взноса составляет 1,77 евро (включая НДС) за упаковку. Общая сумма возвращенных средств в систему СМС аптеками и компаниями-производителями составляет, соответственно, более 1 и 1,5 млрд евро в год [7].

Общие подходы к ценообразованию в Германии не мешают тому, что начиная с 2007 г. страховые фонды имеют возможность заключать контракты с компаниями-производителями по выплате ретробонусов. Препараты из референтных

групп, по которым у страховых фондов заключены контракты, имеют приоритет при отпуске пациентам, застрахованным этими фондами. В 2016 г. действовало более 25 тыс. таких контрактов, которые обеспечили экономию системе СМС в размере 3,9 млрд евро. Ретробонусы являются распространенной мировой практикой, которая позволяет компаниям-производителям избегать создания предпосылок для снижения цен на свои препараты в других юрисдикциях через механизмы внешнего референтного ценообразования, широко используемого регуляторными органами многих стран.

В результате реализации целого комплекса мер по сокращению расходов на лекарства, предпринятых на государственном уровне, в период с 2007 по 2016 г. в структуре всех расходов по СМС доля затрат на лекарственное обеспечение сократилась с 16,6 до 14,8%, в т.ч. на оплату услуг розничных аптек – с 2,6 до 2,3%. В абсолютном выражении все расходы системы СМС выросли с 153,93 до 222,73 млрд евро, расходы на лекарства (с учетом амбулаторного использования и лечения в стационарах) – с 25,55 до 32,96 млрд евро. В структуре расходов СМС на лекарства 65,5% приходится на долю фармацевтических компаний, 3,2% – дистрибьюторов, 15,3% – аптек (табл. 3). В абсолютном выражении доходы аптек от системы СМС в 2016 г. оценивались в 5,04 млрд евро.

### САМОРЕГУЛИРОВАНИЕ

Деятельность аптечного бизнеса регулируется не только федеральным законодательством, но также через саморегулирование. Государство создает рамочные условия для оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения, в то время как целый ряд организационных и финансовых вопросов передан на уровень самоуправления общественными организациями. Саморегулированием охвачены как различные группы профессионалов системы здравоохранения, так и институциональные участники.

<sup>11</sup> В течение первого года после регистрации патентованных препаратов возмещению в рамках СМС подлежат цены, свободно устанавливаемые компаниями-производителями.

ТАБЛИЦА 3 Расходы системы СМС в Германии на лекарственные препараты

	2014		2015			2016		
	млрд евро	%	млрд евро	%	+	млрд евро	%	+
Компании-производители	19,85	65,10%	20,8	65,40%	4,79%	21,59	65,50%	3,80%
Дистрибуция	1,01	3,30%	1,05	3,30%	3,96%	1,06	3,20%	0,95%
НДС	4,87	16,00%	5,07	16,00%	4,11%	5,27	16,00%	3,94%
Аптеки	4,76	15,60%	4,86	15,30%	2,10%	5,04	15,30%	3,70%
Все расходы системы СМС на лекарства	30,49	100,0%	31,78	100,0%	4,23%	32,96	100,0%	3,71%

Источник: Bundesministerium für Gesundheit (BMG), ABDA statistics [4].

Фармацевты – владельцы аптек объединены в ассоциации, созданные на уровне земель Германии. В каждой земле действует также палата фармацевтов, членство в которой является обязательным для всех лицензированных фармацевтов, независимо от того, владеют они аптеками или нет. Фармацевтические ассоциации и палаты отдельных земель объединены, соответственно, в Немецкую ассоциацию фармацевтов (Deutscher Apothekerverbandes – DAV) и Федеральную палату фармацевтов (Bundesapothekerkammer – BAK), а те в свою очередь входят в Федеральный союз немецких фармацевтических ассоциаций (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände – ABDA).

Фармацевтические палаты отвечают за вопросы профессиональной деятельности фармацевтов, включая влияние на отраслевое законодательство, базовое и последующее обучение специалистов, интернатуру, обеспечение качества и безопасности лекарственных препаратов. Федеральной палатой принят целый свод руководств и правил, которых обязаны придерживаться фармацевты в самых различных направлениях своей деятельности. Под эгидой палат и ассоциаций фармацевтов проводятся мероприятия в рамках непрерывного профессионального образования, а также годовые и трехгодичные программы профессиональной специализации.

Ассоциации фармацевтов, объединяющие 90% всех владельцев аптек, заняты прежде всего коммерческими аспектами деятельности, в частности отвечают за переговоры со страховыми фондами и другими участниками системы лекарственного обеспечения. Ассоциации ответственны за решение целого ряда вопросов, связанных с обеспечением доступности лекарственных препаратов для населения. В частности, в их функции входит составление графика работы дежурных аптек, которые могут оказать услуги населению в определенной местности вне рабочего времени, а также в экстренных случаях.

Существование влиятельных общественных организаций позволяет отстаивать интересы немецких фармацевтов на общеполитическом уровне. В частности, они активно противодействовали процессам дерегулирования на аптечном рынке, способствуя сохранению статус-кво в отношении прав собственности на аптеки и ограничения для развития аптечных сетей. В силу консолидации немецких фармацевтов в рамках саморегулируемых организаций они весьма успешно противостоят тенденции установления контроля над деятельностью аптек со стороны европейских дистрибьюторов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аптечный бизнес в Германии устроен так, что в одном лице соединяются

собственник бизнеса и фармацевт, имеющий профессиональные обязательства и несущий персональную ответственность. В полной мере при этом реализуется принцип профессиональной автономии, когда фармацевт не зависит от работодателя, что, по идее, должно позитивно влиять на социальную ориентацию деятельности аптек.

Интересы пациентов в Германии в высокой степени защищены, однако объясняется это все же не столько тем, что аптеками владеют фармацевты, сколько системой обязательного и частного медицинского страхования, которой охвачено все население страны и где обеспечен равный доступ к лекарственному обеспечению.

Операторами аптечного рынка являются исключительно представители малого (часто, семейного) бизнеса, поскольку создание аптечных сетей в Германии не разрешено. Однако неограниченное право фармацевтов открыть свою аптеку обеспечивает поддержание конкуренции. Показатели удельного числа аптек в Германии примерно такие же, например, как и в США и Великобритании (соответственно, 24, 21 и 22 аптеки на 100 тыс. населения), где разрешено развитие аптечных сетей и разнообразных форм аптечной торговли. Помимо свободы в отношении открытия аптек, принципиальное значение, определяющее численность аптек в Германии, имеет

успешность их коммерческой деятельности. Основой благополучия немецких аптек является все та же система СМС, которая обеспечивает более половины их операционной прибыли. Унификация деятельности аптек в части реализации рецептурных препаратов, с одной стороны, обеспечивает необходимый уровень рентабельности аптечного бизнеса как такового, а с другой – ограничивает возможности для конкурентных действий отдельных его представителей.

Стоимость услуг, которые предоставляют аптеки по СМС, составляет значительную долю в страховых расходах на лекарственное обеспечение (табл. 3). Но расходы на лекарства, в силу ограничительных мер, растут медленнее, чем весь бюджет системы СМС, расходы на заработную плату работников аптек и инфляция. По этой причине, а также в связи с нестабильной экономической ситуацией число ликвидированных аптек в последние годы превышает число вновь открывающихся, причем эта разница все больше увеличивается (табл. 1).

Пример Германии показывает, как в условиях лекарственного страхования может функционировать аптечный сектор, представленный индивидуальными аптеками. В то же время в России изначально была принята другая модель аптечного рынка, в рамках которой активное развитие получили аптечные сети. При отсутствии каких-либо ограничений по открытию аптек их число в России все еще продолжает увеличиваться [10]. На 100 тыс. населения в среднем приходится 44 аптеки, что примерно в два раза больше, чем в Германии. В то же время насыщение российского аптечного рынка не за горами, поскольку в условиях неблагоприятной экономической ситуации и усиливающейся конкуренции рентабельность аптечной торговли постоянно снижается.

Один из авторов статьи последовательно выступает за ограничения в размещении аптек в России [11]. Действительно, как следует из результатов исследования,

проведенного International Pharmaceutical Federation (FIP) [6], в 42 из 74 изученных стран (57%) государством регулируется размещение аптек с учетом территориальных и/или демографических критериев. Однако либеральная модель развития аптечного рынка, когда разрешено развитие аптечных сетей (68% всех стран), чаще не предполагает такого рода ограничений.

Можно смело предположить, что лекарственное страхование в России, если оно когда-нибудь будет введено, приведет не только к росту объемов аптечных продаж, но и к сокращению числа аптек, поскольку участие в этой системе будет так или иначе ограничено и деятельность аптек-аутсайдеров окажется нерентабельной. Финансовые показатели аптек, которые будут включены в систему лекарственного страхования, при этом существенно вырастут. В настоящее время товарооборот среднестатистической российской аптеки в евро в 10 раз меньше немецкой, в то время как показатели валовой и операционной рентабельности успешных аптечных сетей, если судить по отчетности розничного дивизиона публичной российской компании [12], сравнимы с показателями средней немецкой аптеки.

Таким образом, вопросы введения лекарственного страхования

и регулирования численности аптек в России, как представляется, являются взаимосвязанными. Нормативные ограничения по размещению аптек в условиях, когда основная часть лекарств оплачивается из кармана потребителей, в современных российских реалиях представляются весьма проблематичными, поскольку совсем не обязательно, что такие меры будут способствовать оздоровлению ситуации, т.е. помогут укрепить позиции и улучшить финансовые показатели именно добросовестным игрокам. Проблема лекарственного обеспечения населения в сельской местности при этом не разрешится, а цены в аптеках и коррупционные риски точно вырастут.

В заключение необходимо также отметить следующее. Несмотря на все различия в моделях аптечного рынка, опыт Германии дает четкое понимание, что важнейшим фактором участия в системе СМС для операторов аптечного рынка является их самоорганизация и самоуправление в рамках общественных организаций. В противном случае возрастают риски того, что при реформировании системы лекарственного обеспечения многие действующие игроки аптечного рынка окажутся не удел.



#### ИСТОЧНИКИ

1. [https://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=HEALTH\\_STAT](https://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=HEALTH_STAT).
2. <https://www.abda.de/>.
3. German pharmacies – figures, data, facts 2015. ABDA, 2015. 35 p.
4. German pharmacies – figures, data, facts 2017. ABDA, 2017. 71 p. [https://www.abda.de/fileadmin/assets/ZDF/ZDF\\_2017/ABDA\\_ZDF\\_2017\\_Brosch\\_english.pdf](https://www.abda.de/fileadmin/assets/ZDF/ZDF_2017/ABDA_ZDF_2017_Brosch_english.pdf).
5. [http://ec.europa.eu/dgs/legal\\_service/arrets/06c531\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/legal_service/arrets/06c531_en.pdf).
6. Pharmacy at a glance – 2015–2017. The Hague, The Netherlands: International Pharmaceutical Federation – FIP, 2017.
7. Reimbursement of pharmaceuticals in Germany 2018. IGES Institute, An IGES Group company, 2018. [https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6/e1621/e1999/e16266/e20318/IGES\\_Reimbursement\\_](https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6/e1621/e1999/e16266/e20318/IGES_Reimbursement_)

8. Власов В.В., Плавинский С.Л. Варианты лекарственного обеспечения для России: уроки стран Европы и всего мира. М: Общество доказательной медицины, 2012. 108 с.
9. Germany: pharmaceutical price maintenance and the ECJ ruling. ABDA, 2016. [https://www.abda.de/fileadmin/assets/EuGH-Urteil/factsheets\\_eugh\\_161110\\_en.pdf](https://www.abda.de/fileadmin/assets/EuGH-Urteil/factsheets_eugh_161110_en.pdf).
10. <https://alpharm.ru/ru/news/novosti-alfarm>.
11. Карева Н.Н. Геомаркетинговые технологии при изучении пространственно-локализованной информации об аптечном секторе фармацевтического рынка Санкт-Петербурга. Фармация. 2017. 8. 29-33.
12. ПАО «Протек» и дочерние организации: Консолидированная финансовая отчетность в соответствии с МСФО. [http://www.protek-group.ru/upload/iblock/761/PAO-PROTEK\\_MSFO\\_KFO\\_2017.pdf](http://www.protek-group.ru/upload/iblock/761/PAO-PROTEK_MSFO_KFO_2017.pdf).



Д.Н. ШЕВЫРЁВ

Дальневосточный юридический институт МВД России, г. Хабаровск

10.21518/1561-5936-2018-7-8-57-59

# Концептуальные вопросы реформы федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств

В статье рассматриваются актуальные вопросы реформы федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств. Отмечается, что существующее отраслевое нормативно-правовое регулирование не соответствует концептуальным основам привлечения к административной ответственности, заложенным в Кодексе Российской Федерации об административных правонарушениях. Существует необходимость более детальной проработки отраслевого законодательства в сфере обращения лекарственных средств. Предлагается авторская интерпретация категорий риска в зависимости от потенциальных негативных последствий, учитывающая функционирующий административно-правовой институт стандартизации и сертификации.

Реформа надзорной деятельности федеральных органов исполнительной власти в Российской Федерации подразумевает смещение акцента с реагирования на факт нарушения в сторону его профилактики.

В рамках смены парадигмы надзора главным методическим аспектом является внедрение риск-ориентированного подхода [1], опирающегося на классификацию объектов надзора, основанную на критериях потенциального

**Ключевые слова:**

стандартизация, сертификация, обращение лекарственных средств, риск-ориентированный подход, контроль, надзор, административная ответственность

риска несоблюдения обязательных требований и, соответственно, возможного причинения вреда охраняемым интересам.

Основной целью внедрения риск-ориентированного подхода является повышение эффективности деятельности надзорных органов и сокращение издержек.

Следует отметить, что такой подход делит участников общественных отношений на две категории: управляющий риском (которым может выступать как государство, так и бизнес) и подвергающийся риску (в данном случае в этой роли выступает население).

В соответствии с изменениями, внесенными в Положение о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств (далее Положение), с 2017 г. критерии тяжести потенциальных негативных последствий возможного несоблюдения обязательных требований применяются Росздравнадзором к следующим видам деятельности [2]:

## SUMMARY

**Keywords:** *standardization, certification, circulation of drugs, risk-oriented approach, control, supervision, administrative responsibility.*

The article deals with topical issues of the federal state supervision reform in the sphere of circulation of drugs. It has been stated that the existing sectoral regulatory and legal regulation does not correspond to the conceptual foundations for bringing to administrative responsibility that are enshrined in the Administrative Offense Code of the Russian Federation. The sectoral legislation in the sphere of circulation of drugs requires a more detailed study. The author proposes his interpretation of risk categories depending on the potential negative consequences, taking into account the functioning administrative and legal institute of standardization and certification.

**D.N. Shevyrev.** The Far Eastern Law Institute of the Ministry of the Interior of the Russian Federation, Khabarovsk.

**CONCEPTUAL ISSUES OF THE FEDERAL STATE SUPERVISION REFORM IN THE SPHERE OF CIRCULATION OF DRUGS**

◆ оптовая торговля лекарственными средствами для медицинского применения;

◆ доклинические исследования лекарственных средств для медицинского применения, клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, розничная торговля лекарственными препаратами для медицинского применения и уничтожение лекарственных средств для медицинского применения;

◆ производство лекарственных средств для медицинского применения.

Показателями риска являются условия осуществления деятельности и их конкретные характеристики (выраженные в баллах), влияющие на отнесение объекта государственного надзора к конкретной категории риска.

Объекты в зависимости от потенциальных негативных последствий разделены на 4 категории риска, которым соответствуют определенные интервалы проведения плановых проверок:

◆ значительного риска – один раз в 3 года;

◆ среднего риска – не чаще одного раза в 5 лет;

◆ умеренного риска – не чаще одного раза в 6 лет;

◆ низкого риска – проверки не проводятся.

Однако присвоенная категория риска не говорит о добросовестности того или иного объекта надзора, а лишь показывает наличие определенных условий осуществления деятельности и обеспеченность современным оборудованием.

Речь об усилении надзора идет лишь в тех случаях, когда категория риска повышается в отношении правонарушителей, при этом отметим, что наступающие последствия, установленные Положением, не сочетаются с основами привлечения к ответственности за административные правонарушения, предусмотренными КоАП РФ [3]. Так, в частности, Положение указывает, что объекты государственного надзора подлежат отнесению к более высокой категории риска при наличии вступивших в законную силу в течение 2 лет, предшествующих дате принятия решения об отнесении объекта

государственного надзора к категории риска, двух или более постановлений о привлечении к административной ответственности юридического лица, его должностных лиц или индивидуального предпринимателя [4].

Во-первых, ст. 4.6 КоАП РФ устанавливает, что лицо, которому назначено административное наказание за совершение административного правонарушения, считается подвергнутым данному наказанию со дня вступления в законную силу постановления о назначении административного наказания до истечения одного года со дня окончания исполнения данного постановления. Таким образом, отраслевое Положение устанавливает иную форму последствий и срок, влекущий такие последствия для правонарушителя в связи с совершением административного правонарушения, что не может считаться правильным с точки зрения фундаментальных принципов привлечения к юридической ответственности.

Во-вторых, не совсем логичной видится позиция, в соответствии с которой совершение одного правонарушения является недостаточным критерием для повышения категории риска.

В-третьих, когда речь идет о привлечении к административной ответственности юридического лица, в Положении используется формулировка: «его должностных лиц», отождествляющая категорию должностных лиц с юридическим лицом, что также не находит отражения в КоАП РФ в связи с невозможностью смешения правового статуса должностного лица с организационно-правовой формой хозяйствующего субъекта.

Весьма вольная юридическая техника исполнения анализируемого документа создает предпосылки для конфликта между федеральным законодательством в лице КоАП РФ и отраслевым нормативно-правовым регулированием, которое, с учетом юридической силы документа, требует тщательной проработки.

Корректный учет рисков и снижение ущерба государству в случае реализации рисков событий составляет суть риск-ориентированного подхода.

Анализ перечня субъектов обращения лекарственных средств, отнесенных к значительной категории риска, показывает, что в названиях многих из них фигурирует слово «государственное» [5], что выглядит весьма противоречиво.

Однако данный факт подчеркивает, что в сфере исполнения федерального законодательства субъектами Российской Федерации и сегодня актуальны проблемы прошлых лет [6].

С точки зрения административно-правового воздействия на общественные отношения надзорные мероприятия обеспечивают реализацию конституционных принципов охраны здоровья, поскольку они отвечают цели государственной политики, состоящей в противодействии обороту лекарственных средств, не отвечающих нормативным требованиям.

В то же время государственная политика направлена на устранение избыточного давления на хозяйствующие субъекты [7].

На сегодняшний день критерии риска фактически игнорируют институт стандартизации и сертификации, который играет ключевую роль в обеспечении смены парадигмы оценки риска. Именно этим институтом установлены требования к организации системы управления качеством в рамках осуществления конкретной деятельности.

В связи с этим целесообразно учитывать имеющееся заключение на соответствие стандарту (GMP, GPP, GDP и т.д.) в качестве критерия, понижающего потенциальный риск нарушения обязательных требований. Кроме того, поскольку одним из условий функционирования указанных стандартов является самоинспекция, то есть оценка компетентным лицом (несколькими лицами) организации выполнения требований, установленных действующим законодательством и стандартом, то представляется возможным использование этих данных (кроме составляющих коммерческую и иную тайну в соответствии с законодательством РФ) в качестве отчета перед надзорными органами.

В данном случае возникающие административно-правовые отношения будут устойчивы в связи с сохранностью обязанностей и ответственности их участников.

Таким образом, государство продемонстрирует хозяйствующим

субъектам свою заинтересованность в сохранении благоприятного инвестиционного климата, даст внятный посыл к переходу на мировые стандарты, упростит отчетность предпринимателей и повысит их ответственность перед населением.

**ИСТОЧНИКИ**

1. О применении риск-ориентированного подхода при государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств. URL: <http://government.ru/projects/selection/655/28685/> (дата обращения: 05.05.2018 г.).
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 июля 2017 г. №907 «О внесении изменений в Положение о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств». URL: <http://government.ru/docs/28685/> (дата обращения: 05.05.2018 г.).
3. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях. Собрание законодательства РФ. 2002. №1 (ч. 1), Ст. 1.
4. Постановление Правительства РФ от 15.10.2012 № 1043 «Об утверждении Положения о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств». URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102159949> (дата обращения: 05.05.2018 г.).

5. Приказ Росздравнадзора от 25.08.2017 № 7431 «Об отнесении объектов федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств к категориям риска и включении их в Перечни объектов федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств, которым присвоены категории риска». URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2018/4/10/1523372799.05341-1-30717.pdf> (дата обращения: 05.05.2018 г.).
6. Шевырѐв Д.Н. Правовые основы взаимодействия органов государственной власти в сфере оборота лекарственных средств. Вестник Дальневосточного юридического института МВД России, 2017, 3 (40): 135–139.
7. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И. Регуляторная наука: современные тенденции в науке и образовании в области лекарственных средств. Вестник Российской академии медицинских наук, 2012, 12: 41–46.

*кроме того...*

**Сотрудничество в области разработки инновационных вакцин**

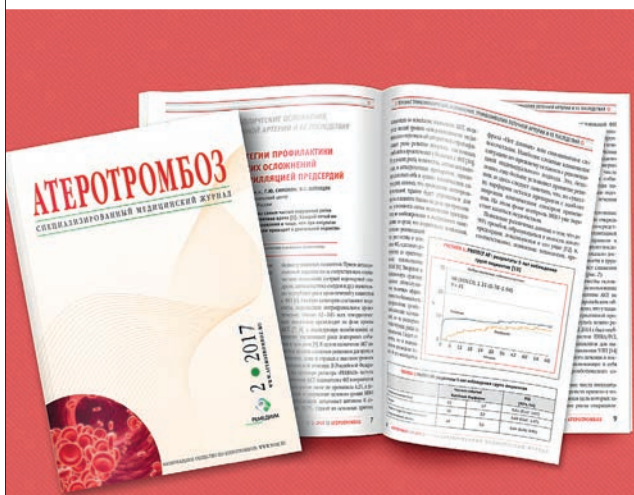
Компания Pfizer договорилась с немецким биотехнологическим проектом BioNTech о сотрудничестве в области разработки новых вакцин для профилактики гриппа. BioNTech занимается разработкой вакцин на основе матричных РНК, несущих информацию об антигенных белках вируса. Инновационная технология BioNTech позволяет многократно сократить время наработки антигенного материала для промышленного производства больших партий вакцины. Эта особенность является критически важным преимуществом препаратов BioNTech в случае эпидемий, вызванных ранее неизвестными возбудителями, включая пандемические штаммы гриппа. Кроме того, она позволяет существенно снизить затраты на производство обычных сезонных противогриппозных вакцин, одновременно повышая их эффективность.

Рекомендован ВАК РФ

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

[www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru)

- НОВОСТИ
- АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)



А.В. МАТВЕЕВ<sup>1, 2</sup>, к.м.н., А.Е. КРАШЕНИННИКОВ<sup>1</sup>, к.фарм.н., Е.А. ЕГОРОВА<sup>2</sup>, к.фарм.н.

<sup>1</sup> Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

10.21518 / 1561-5936-2018-7-8-60-64

# Непрерывный мониторинг электронных ресурсов

## В РАБОТЕ УПОЛНОМОЧЕННОГО ЛИЦА ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ

Осуществление регулярного мониторинга безопасности лекарственных препаратов (ЛП) является одним из требований Правил надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP), предъявляемых к держателям регистрационных удостоверений. Поиск и изучение производителями фармпродукции информации о нежелательных реакциях (НР) ЛП позволяют постоянно обновлять базу данных НР, выявлять изменения соотношения «польза – риск» при использовании ЛП и проводить качественную оценку профиля безопасности. В статье представлены электронные ресурсы (сайты регуляторных агентств, сайты реестров и метареестров клинических исследований, агрегаторы научной информации, сайты профессиональных сообществ, форумов и др.), необходимые для проведения полноценного поиска информации о НР ЛП уполномоченным лицом по фармаконадзору.

Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза устанавливают определенные требования к организации

фармаконадзора держателями регистрационных удостоверений (ДРУ), в частности, они предусматривают осуществление регулярного

### Ключевые слова:

нежелательные реакции, лекарственные препараты, электронные ресурсы, база данных

мониторинга сведений по безопасности лекарственных препаратов (ЛП) [1]. Основными источниками информации об изменении профиля безопасности ЛП являются пациенты/потребители ЛП, медицинские и фармацевтические работники, отчеты регистрационных и пострегистрационных клинических исследований, а также обзоры литературы и информационные базы данных. Поиск информации о НР ЛП в медицинской научной литературе, на сайтах регуляторных агентств, в специализированных электронных научных базах данных и на информационных ресурсах фармаконадзора позволяет ДРУ проводить эффективный мониторинг НР, своевременно выявлять изменения соотношения «польза – риск» и проводить качественную оценку профиля безопасности ЛП [2]. Требованиями Надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС устанавливается периодичность проведения поиска новых данных о НР ЛП [1]. Так, систематический обзор литературы должен проводиться ДРУ не реже одного раза в неделю. С целью обеспечения полноты сбора данных о НР регулярный анализ литературы может осуществляться

## SUMMARY

**Keywords:** adverse reactions, medicinal products, electronic resources, database

The regular monitoring of medicinal product (MP) safety is one of the requirements of the Good Pharmacovigilance Practices (GVP) for marketing authorization holders. The search and study of information about adverse reactions (AR) of medicinal products by pharmaceutical manufacturers allow us to constantly update the AR database, identify changes in the “benefit-risk” ratio when using MPs, and conduct the qualitative assessment of the safety profile.

The article presents electronic resources (websites of regulatory agencies, websites of registers and meta-registers of controlled trials, scientific information aggregators, professional community websites, forums, etc.) that are required to conduct a full-featured search for information on AR by the qualified person responsible for pharmacovigilance.

A.V. MATVEEV<sup>1,2</sup>, PhD in medicine, A.E. KRASHENINNIKOV 1, PhD in pharmacology, E.A. EGOROVA 2, PhD in pharmacology

<sup>1</sup> National Scientific Center of Pharmacovigilance, Autonomous Non-Commercial Organization, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

ON-LINE MONITORING OF ELECTRONIC RESOURCES IN THE ACTIVITIES OF THE QUALIFIED PERSON RESPONSIBLE FOR PHARMACOVIGILANCE

уполномоченным лицом в виде мониторинга научных публикаций, данных регуляторных агентств, информационных баз данных, местных медицинских изданий, монографий, материалов конференций и других ресурсов.

Согласно требованиям GVP ЕАЭС, ДРУ обязан репортировать о НР, выявленной в результате скрининга литературы, регулятору. Отсчет времени для соблюдения требований законодательства о сроках подачи информации о НР начинается с момента осведомленности ДРУ о публикации, содержащей информацию для валидирования сообщения. Необходимо понимать, что при наличии в одной публикации информации о нескольких ЛП, способных вызвать НР, данный случай может быть рассмотрен только тогда, когда авторы публикации определяют причинно-следственную связь между приемом ЛП и возникшей НР по меньшей мере как возможную.

Использование при проведении скрининга многочисленных электронных научных и других источников информации позволяет обеспечить полноту данных о НР ЛП.

Распределение всех электронных ресурсов в зависимости от источника можно представить следующим образом: сайты регуляторных агентств, сайты реестров и метареестров клинических исследований, агрегаторы научной информации и немедицинские источники (форумы пациентов, социальные сети).

Информативными источниками данных о НР ЛП являются сайты регуляторных агентств (РА), на которых информация по безопасности ЛП регулярно обновляется. В перечень мониторируемых источников важно включить сайты стран «строгих регуляторных агентств» (stringent regulatory authorities) [3]. Таковыми странами являются члены Международной конференции по гармонизации (ICH), наблюдатели ICH и члены Европейской организации свободной торговли (EFTA). Также к категории строгих регуляторных агентств относятся агентства, ассоциированные с членами ICH посредством официального договора о взаимном признании. Значимую информацию о НР ЛП можно найти на сайтах РА Новой Зеландии, Саудовской Аравии, Малайзии

и других стран, представленных в *таблице 1*.

Ценная информация о НР ЛП содержится в данных, представленных на сайтах реестров клинических исследований и метареестров клинических испытаний [4]. К таким источникам относятся, например, ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>), ISRCTN (<http://www.isrctn.com/>), DRKS (<https://www.drks.de/>), Реестр ВОЗ (<http://apps.who.int/trialsearch/>), Государственный реестр лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

Кроме того, большое количество сведений о НР ЛП содержится на сайтах агрегаторов научной информации. Современная редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС указывает на «широко используемые справочные базы данных» (Medline, Excerpta Medica или EMBASE). Однако их недостаточно для получения полноценных сведений о НР ЛП, требуются дополнительные электронные источники для расширения спектра поиска.

В рамках контент-анализа нами был проведен скрининг числа публикаций о НР трех случайным образом

**ТАБЛИЦА 1** Интернет-ссылки на сайты регуляторных агентств

Строгие регуляторные агентства	Регуляторные агентства разных стран
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Страны ЕС (<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a>)</li> <li>• Япония (<a href="http://www.pmda.go.jp/english/">http://www.pmda.go.jp/english/</a>)</li> <li>• США (<a href="http://www.fda.gov">www.fda.gov</a>)</li> <li>• Канада (<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/">http://www.hc-sc.gc.ca/</a>)</li> <li>• Швейцария (<a href="https://www.swissmedic.ch/">https://www.swissmedic.ch/</a>)</li> <li>• Австралия (<a href="http://tga.gov.au/">http://tga.gov.au/</a>)</li> <li>• Норвегия (<a href="https://legemiddelverket.no/">https://legemiddelverket.no/</a>)</li> <li>• Исландия (<a href="https://www.ima.is/">https://www.ima.is/</a>)</li> <li>• Лихтенштейн (<a href="http://www.llv.li/">http://www.llv.li/</a>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВОЗ (<a href="http://www.who.int">http://www.who.int</a>)</li> <li>• Российская Федерация (<a href="http://roszdravnadzor.ru">http://roszdravnadzor.ru</a>)</li> <li>• Новая Зеландия (<a href="http://www.medsafe.govt.nz/index.asp">http://www.medsafe.govt.nz/index.asp</a>)</li> <li>• Великобритания (<a href="https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency">https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency</a>)</li> <li>• Южная Корея (<a href="http://www.mfds.go.kr/eng/">http://www.mfds.go.kr/eng/</a>)</li> <li>• Китай (<a href="http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0758/">http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0758/</a>)</li> <li>• Индия (<a href="http://www.cdsc.nic.in/forms/Default.aspx">http://www.cdsc.nic.in/forms/Default.aspx</a>)</li> <li>• Франция (<a href="http://ansm.sante.fr/">http://ansm.sante.fr/</a>)</li> <li>• Республика Беларусь (<a href="http://www.rceth.by/ru/Safety/DrugSafety">http://www.rceth.by/ru/Safety/DrugSafety</a>)</li> <li>• Казахстан (<a href="http://www.dari.kz/?lang=rus">http://www.dari.kz/?lang=rus</a>)</li> <li>• Украина (<a href="http://www.dec.gov.ua/">http://www.dec.gov.ua/</a>)</li> <li>• Армения (<a href="http://www.pharm.am/index.php/ru/">http://www.pharm.am/index.php/ru/</a>)</li> <li>• Азербайджан (<a href="http://www.pharma.az/">http://www.pharma.az/</a>)</li> <li>• Узбекистан (<a href="https://minzdrav.uz/">https://minzdrav.uz/</a>)</li> <li>• Кыргызстан (<a href="http://www.med.kg/index.php/ru/">http://www.med.kg/index.php/ru/</a>)</li> <li>• Молдова (<a href="http://www.amed.md/ru">http://www.amed.md/ru</a>)</li> <li>• Грузия (<a href="http://www.moh.gov.ge/en">http://www.moh.gov.ge/en</a>)</li> <li>• Малайзия (<a href="http://npra.moh.gov.my/">http://npra.moh.gov.my/</a>)</li> </ul>

**таблица 2** Перечень форумов пациентов, медицинских и научных социальных сетей, используемых для поиска и сбора информации о НР ЛП

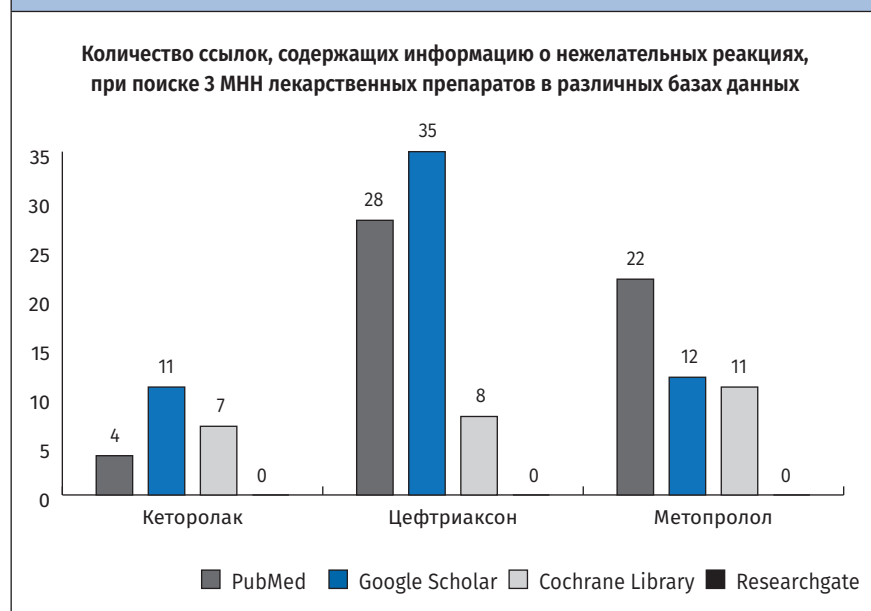
Форумы пациентов	Медицинские и научные социальные сети
Форум «Гепатит С» ( <a href="https://hcv-forum.ru/">https://hcv-forum.ru/</a> )	Mendeley ( <a href="https://www.mendeley.com/">https://www.mendeley.com/</a> )
Форум для больных с панкреатитом ( <a href="http://pankreatitu.info/forum/">http://pankreatitu.info/forum/</a> )	ResearchGate ( <a href="https://www.researchgate.net/">https://www.researchgate.net/</a> )
Форум о болезни Бехтерева ( <a href="http://www.artritu.net.ru/forum/">http://www.artritu.net.ru/forum/</a> )	LinkedIn ( <a href="https://www.linkedin.com/">https://www.linkedin.com/</a> )
Форум «Шизофрения и я» ( <a href="https://schizonet.ru/forum/">https://schizonet.ru/forum/</a> )	Специализированные группы в общественных сетях (Facebook, «Одноклассники», «ВКонтакте»)
Форум пациентов «Рассеянный склероз» ( <a href="http://www.pirogov-center.ru/newforum/">http://www.pirogov-center.ru/newforum/</a> )	
Форум «Все о глазах» ( <a href="https://forum.vseoglazah.ru/">https://forum.vseoglazah.ru/</a> )	
Диабет-форум ( <a href="http://diabet-forum.ru/">http://diabet-forum.ru/</a> )	
Форум для людей с аутоиммунными заболеваниями ( <a href="http://kronportal.ru/forum/index.php">http://kronportal.ru/forum/index.php</a> )	

выбранных лекарственных средств по международным непатентованным наименованиям (кеторолак, метопролол, цефтриаксон). Анализ информации по безопасности ЛП проводился за 5-летний период с использованием широко известных научных баз данных (PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Researchgate) (рис. 1). Результаты исследования показали, что наибольшее количество ссылок, содержащих информацию по безопасности метопролола, находилось в базе данных PubMed (22 ссылки, 49% от общего количества). Практически половина информации о НР цефтриаксона (47%, 35 ссылок) и кеторолака (46%, 11 ссылок) содержалась в базе данных Google Scholar. Результаты проведенного исследования позволяют считать данные электронные ресурсы значимыми для еженедельного мониторинга и для подготовки ПОБ ЛП. Кроме того, в качестве источников информации о НР ЛП могут быть использованы следующие электронные ресурсы: SCOPUS; SciELO; базы издательств: Wiley & Sons, ScienceDirect (Elsevier), SAGE, Springer, Mary Ann Liebert, Taylor & Francis, Bentham Science, BMC, HINDAWI, Directory of Open Access Journals (DOAJ); сайты отдельных журналов и серий (Frontiers, PLoS, др.); eLibrary; «КиберЛенинка»; база данных Центральной

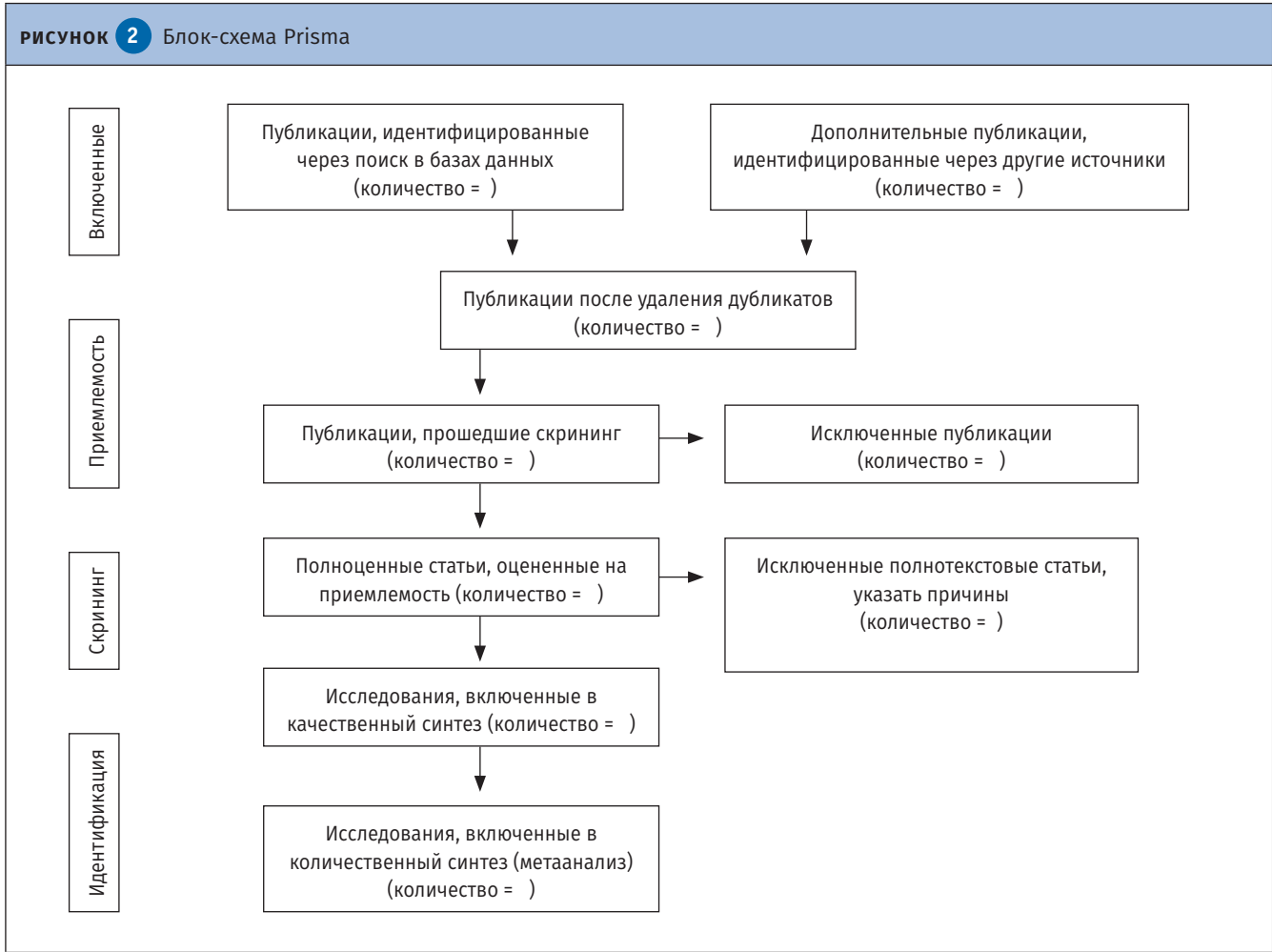
научной медицинской библиотеки при МГМУ им. Сеченова, а также сайты отдельных журналов и серий («Анахарсис», «ГЭОТАР-МЕД», Consilium Medicum, «Медицина», РАН, «Медиа-Сфера», «Династия», «Морион» и др.). Дополнительными ресурсами для скрининга информации о НР ЛП могут служить сайты профессиональных сообществ, форумы пациентов, сайты производителей ЛП, социальные сети, например: IsoP (<http://isoponline.org>), ISPE ([pharmacoepi.org\), ISPOR \(<http://www.ispor.org>\), BPS \(<https://www.bps.ac.uk/>\), ESCMID \(<https://www.escmid.org>\), сайт Кокрановского сообщества \(<http://Cochrane.org>\) и другие, представленные в \*таблице 2\* \[5\]. Информация, представленная на данных электронных ресурсах, может дополнить описание случаев о НР ЛП, полученных от специалистов здравоохранения.](http://</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

Поиск и анализ данных о НР ЛП осуществляются также в рамках подготовки периодического отчета

**РИСУНОК 1** Сравнительная диаграмма поиска информации о НР 3 МНН лекарственных препаратов в некоторых базах данных







по безопасности ЛП (ПОБ). Особенность состоит в том, что в данном случае анализ проводится за отчетный период и требует более продолжительного времени для подготовки [6, 7]. Поиск информации по безопасности лекарственных средств с использованием электронных ресурсов имеет ряд преимуществ, таких как простота, удобство, значительное число электронных баз данных для проведения мониторинга. Основными недостатками поиска данных по безопасности ЛП являются сложность определения достоверности информации, неудобство интерфейса и навигации по сайтам, возможность осуществления поиска информации о НР ЛП на некоторых сайтах регуляторных агентств только на национальном языке. В связи с этим мониторинг может занимать продолжительное время, а необходимость специального обучения

сотрудника владению алгоритмами работы с большим объемом информации может потребовать значительных ресурсов компании – производителя ЛП. Одним из алгоритмов работы с информацией о НР ЛП является использование блок-схемы Prisma [8]. Такая блок-схема отображает общее количество идентифицированных, включенных и исключенных записей, а также причины исключения. Это позволяет минимизировать временные затраты на сбор информации, провести критическую оценку процесса поиска и самой информации по безопасности ЛП, а также снизить риск ошибок в работе с данными о НР ЛП (рис. 2). Среди наиболее распространенных ошибок в подходах к поиску информации по безопасности ЛП с помощью электронных ресурсов можно выделить:

- ◆ отсутствие методологии поиска (списка ресурсов, ключевых слов, критериев включения/исключения, отсутствие понимания целей поиска);
- ◆ неправильное толкование терминов при переводе источников с иностранных языков и, соответственно, их дальнейшее использование;
- ◆ отсутствие ведения дневника и архива поиска, что делает возможным повторный поиск по ранее изученным источникам информации, а это ведет к дополнительным затратам времени и трудовых ресурсов;
- ◆ использование при анализе данных информации в виде резюме при игнорировании полнотекстовых источников данных;
- ◆ непонимание методов статистических вычислений и, соответственно, неправильная конечная интерпретация результатов исследований;
- ◆ непонимание методов медицинских оценок (опросников,

шкал и других специальных инструментов);

◆ игнорирование метаанализов и включение в результаты поиска низкокачественных и предвзятых обзоров;

◆ отсутствие навыка или недостаточная подготовка для работы с современными инструментами поиска и анализа информации (библиографические менеджеры, терминология MESH и др.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематический мониторинг ДРУ информации о НР ЛП является требованием, позволяющим выполнять регулярную оценку профиля безопасности ЛП.

Полнота сбора информации о НР ЛП напрямую зависит от спектра используемых источников. Все электронные источники информации можно условно разделить на следующие группы: сайты регуляторных агентств, сайты реестров и метареестров клинических исследований,

агрегаторы научной информации и немедицинские источники (форумы пациентов, социальные сети).

Мониторинг литературных данных – ресурсозатратный процесс, требующий наличия надлежащей квалификации у сотрудника

компании – производителя ЛП и технической возможности для предоставления ему доступа к достаточно-му количеству электронных ресурсов, включая платные базы данных.



## ИСТОЧНИКИ

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Официальный сайт Евразийского экономического союза. URL: <http://www.eaeunion.org/> (дата обращения: 26.03.2018).
2. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev 1) EMA/873138/2011 Rev 1. 2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2017/08/WC500232767.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/08/WC500232767.pdf).
3. Евроинтеграция в сфере обращения лекарственных средств. URL: <http://www.arteka.ua/article/294293>.
4. Медведев О.С. Фармакология и фармация в Интернете – поиск достоверной

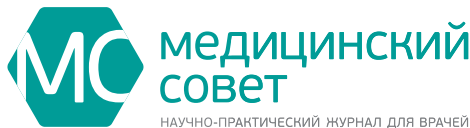
информации. Ремедиум, 2007, 2: 6-10.

5. Lardon J, Abdellaoui R, Bellet F, Asfari H, Souvig-net J et al. Adverse Drug Reaction Identification and Extraction in Social Media: A Scoping Review. J Med Internet Res, 2015, 17(7): e171.

6. Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, O'Connor K, Smith K, Jayaraman S et al. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. J Biomed Inform, 2015, 54: 202–212.

7. Затолочина К.Е., Снегирева И.И., Казаков А.С., Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О. и др. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии, 2017, 5 (1): 32–38.

8. PRISMA transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. URL: <http://prismastatement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

[www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro)

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)

# 4 промышленность

14.02.03. *Общественное здоровье и здравоохранение*

14.04.03. *Организация фармацевтического дела*



## АНАЛИЗ

*Ежемесячный обзор:  
производство, инвестиции, финансы*

## РЕЙТИНГИ

*Ежемесячный обзор:  
деловая активность предприятий отрасли*

В полном объеме статьи данного раздела читайте на сайте [remedium.ru](http://remedium.ru) в разделе «Промышленность»



Светлана РОМАНОВА, «Ремедиум»

10.21518 / 1561-5936-2018-7-8-66-74

# Ежемесячный обзор: ПРОИЗВОДСТВО, ИНВЕСТИЦИИ, ФИНАНСЫ

Анализ деятельности предприятий отрасли проведен по данным государственной статистической отчетности: форма П-1 срочная (месячная), форма № П-2 «Сведения об инвестициях в нефинансовые активы» (квартальная), форма № П-3 «Сведения о финансовом состоянии организации» (месячная).

## МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ: СТАТИСТИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Динамика выпуска медицинских изделий в 2017 г.

Представляет интерес рассмотреть динамику производства медицинских изделий в стоимостном выражении и отдельных номенклатурных позиций в натуральном выражении, отслеживаемых Росстатом, в течение 2017 г. (рис. 1, 2). Уровень производства оборудования и приборов для облучения, реабилитации, электрического диагностического и терапевтического, применяемых в медицинских целях, в стоимостном выражении по сравнению с соответствующими периодами предшествующего года колебался от 95,9% в I квартале 2017 г. до 105,8% за 2017 г. в целом. Таким образом, во всех рассматриваемых периодах, кроме I квартала, выпуск этой продукции превысил уровень предыдущего года. При этом наблюдалась устойчивая тенденция увеличения индекса производства инструментов и оборудования медицинских в стоимостном выражении от 92,0% в I квартале до 103,5% за год.

### Медицинские изделия за I квартал 2018 г.

По данным Росстата, индексы физического объема по видам экономической деятельности с кодами 26.6 и 32.5 «Производство облучающего и электротерапевтического

оборудования, применяемого в медицинских целях» и «Производство медицинских инструментов и оборудования» за I квартал оказались на уровне 120,4 и 114,8% соответственно по сравнению с соответствующим периодом предыдущего года.

Выпуск оборудования и приборов для облучения, реабилитации, электрического диагностического и терапевтического, применяемого в медицине, по России за I квартал 2018 г. увеличился по сравнению с 2017 г. в 1,20 раза (по агрегатному индексу) и составил 3,164 млрд руб. Динамика и структура выпуска медицинских изделий

### Ключевые слова:

лекарственные средства, медицинская техника, медицинские изделия, фармацевтическая промышленность, медицинская промышленность, предприятия, анализ, инвестиции, финансы

по федеральным округам России представлена в *таблице 1*. Наибольший объем производства отмечался в Центральном федеральном округе – 2,036 млрд руб., или 64,36% от общего по России объема. Значительную долю занимают также Приволжский и Северо-Западный федеральные округа – 10,23 и 9,51% соответственно.

Объем производства инструментов и оборудования медицинских увеличился по сравнению с 2017 г. в 1,15 раза и составил 4,818 млрд руб. Наибольший объем производства отмечался в Центральном федеральном округе – 1 800 млрд руб., или 37,36% от общего по России объема. Существенную долю занимает также Приволжский федеральный округ – 26,61%.

Доля инструментов и приспособлений терапевтических, аксессуаров протезов и ортопедических приспособлений в общем объеме выпуска инструментов и оборудования увеличилась по сравнению с прошлым годом на 0,27 пункта и составила 30,40%, или 1,465 млрд руб. Удельный вес мебели медицинской, включая хирургическую, стоматологическую

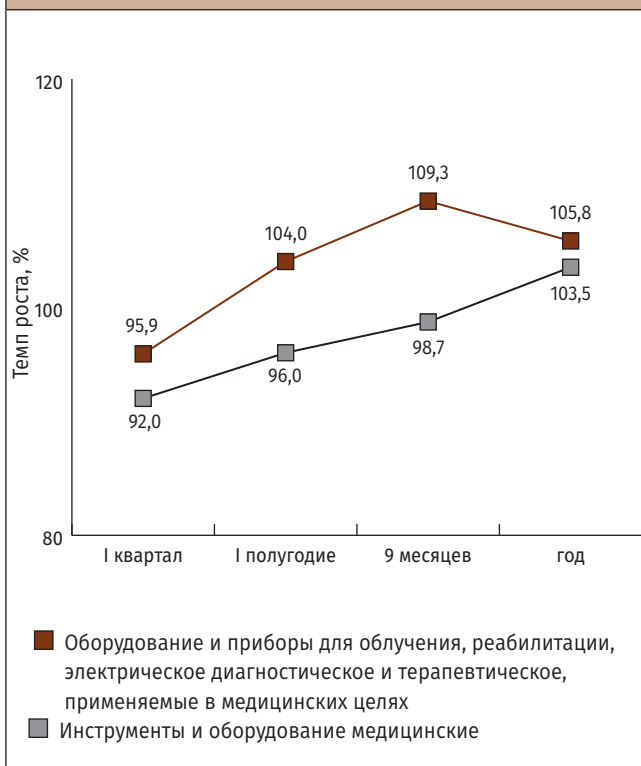
## SUMMARY

**Keywords:** medicines, medical equipment, medical products, pharmaceutical industry, medical industry, enterprises, analysis, investments, finance

The industry enterprises performance is analysed using the national statistical reporting: Form P-1 urgent (monthly), Form No. P-2 "Information on Investments in Non-Financial Assets" (quarterly), Form No. P-3 "Information on Company Financial Status" (monthly).

Svetlana ROMANOVA, Remedium.  
**MONTHLY REVIEW: PRODUCTION, INVESTMENT, FINANCE**

**РИСУНОК 1** Динамика производства изделий медицинских к соответствующим периодам предыдущего года, %



**РИСУНОК 2** Уровень производства отдельных номенклатурных позиций медицинских изделий к соответствующим периодам предыдущего года, %



или ветеринарную, в объеме производства данной группы снизилась на 1,92 пункта до 7,24%, а объем выпуска возрос до 0,349 млрд руб. По всем номенклатурным позициям в натуральном выражении, включенным в Перечень номенклатуры Росстата, наблюдалось увеличение производства, кроме посуды стеклянной, шприцев, катетеров, канюль и аналогичных инструментов, очков для коррекции зрения, а также линз контактных, линз для очков из различных материалов.

### ФАРМОТРАСЛЬ В 2017 Г.: ИНВЕСТИЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ И ФИНАНСОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Источники инвестиций в основной капитал

Инвестиции в основной капитал предприятий различных отраслей экономики по виду деятельности с кодом ОКВЭД2 21 «Производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях» за 2017 г. по России составили

30 183,421 млн руб., что в 1,17 раза выше уровня предыдущего года. При этом доля предприятий фармацевтической промышленности с кодом по ОКВЭД2 21 в общем объеме инвестиций снизилась по сравнению с 2016 г. на 1,71 пункта и оказалась на уровне 96,08%. Необходимо отметить, что в результате инвестиционной деятельности предприятий отрасли значение этого показателя оказалось ниже 100%. Это свидетельствует о том, что в данном отчетном периоде не отмечалась тенденция перераспределения инвестиций предприятий фармпромышленности в пользу увеличения вложений в другие (неосновные) виды деятельности. Рассмотрим инвестиционную активность предприятий отрасли, инвестиции которых в основной капитал за отчетный период определились в размере 29 000,687 млн руб., в т.ч. собственные средства предприятий отрасли – 22 135,108 млн руб., или 76,33% от общего объема инвестиций отрасли, и привлеченные

средства – 6 865,579 млн руб., или 23,67% от общего объема инвестиций (табл. 2–3).

#### Структура привлеченных средств

Представляет интерес структура привлеченных средств инвестиций в основной капитал. Анализ структуры показал, что наибольший удельный вес занимают кредиты банков и инвестиции из-за рубежа – 48,32%, или 3 317,505 млн руб., и 35,81%, или 2 458,892 млн руб. соответственно. К инвестициям из-за рубежа относятся инвестиции, сделанные прямыми инвесторами (юридическими или физическими лицами), полностью владеющими организацией или контролирующими не менее 10% акций или уставного (складочного) капитала организации, что дает право на участие в управлении компанией. Прямые инвестиции из-за рубежа могут осуществляться в виде денежных средств либо в натуральной форме в виде предоставления машин и оборудования.

Таблица 1. Динамика выпуска медицинских изделий по федеральным округам России

Наименование федеральных округов	Объем производства		Темп роста, %	Уд. вес от общего объема, %		Отклонение, пункты
	I квартал			I квартал		
	2017 г.	2018 г.	2017 г.	2018 г.		
<b>Оборудование и приборы для облучения, реабилитации, электрическое диагностическое и терапевтическое, применяемые в медицинских целях, млн руб.</b>						
Центральный федеральный округ	1 565,048	2 036,075	130,10	59,32	64,36	5,03
Северо-Западный федеральный округ	273,756	300,744	109,86	10,38	9,51	-0,87
Южный федеральный округ	112,366	125,577	111,76	4,26	3,97	-0,29
Северо-Кавказский федеральный округ	19,827	17,748	89,52	0,75	0,56	-0,19
Приволжский федеральный округ	297,434	323,799	108,86	11,27	10,23	-1,04
Уральский федеральный округ	313,731	249,380	79,49	11,89	7,88	-4,01
Сибирский федеральный округ	56,021	110,365	197,01	2,12	3,49	1,37
<b>Всего по России:</b>	<b>2 638,183</b>	<b>3 163,687</b>	<b>119,92</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>
<b>Инструменты и оборудование медицинские, млн руб.</b>						
Центральный федеральный округ	1 554,037	1 800,132	115,84	37,23	37,36	0,13
Северо-Западный федеральный округ	635,236	708,770	111,58	15,22	14,71	-0,51
Южный федеральный округ	41,400	48,384	116,87	0,99	1,00	0,01
Северо-Кавказский федеральный округ	25,396	25,899	101,98	0,61	0,54	-0,07
Приволжский федеральный округ	1 126,404	1 282,010	113,81	26,98	26,61	-0,38
Уральский федеральный округ	453,851	556,086	122,53	10,87	11,54	0,67
Сибирский федеральный округ	301,491	352,351	116,87	7,22	7,31	0,09
Дальневосточный федеральный округ	36,732	44,841	122,08	0,88	0,93	0,05
<b>Всего по России – всего, в т. ч.:</b>	<b>4 174,547</b>	<b>4 818,473</b>	<b>115,43</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>
Инструменты и приспособления терапевтические; аксессуары протезов и ортопедических приспособлений	1 257,700	1 464,798	116,47	30,13	30,40	0,27
Мебель медицинская, включая хирургическую, стоматологическую или ветеринарную, и ее части	382,375	348,791	91,22	9,16	7,24	-1,92
<b>Посуда стеклянная для лабораторных, гигиенических или фармацевтических целей; ампулы из стекла, млн шт.</b>						
Центральный федеральный округ	438,745	390,389	88,98	72,29	75,11	2,82
Северо-Западный федеральный округ	0,011	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00
Южный федеральный округ	28,244	0,000	0,00	4,65	0,00	-4,65
Приволжский федеральный округ	111,189	101,825	91,58	18,32	19,59	1,27
Уральский федеральный округ	28,728	27,508	95,75	4,73	5,29	0,56
Сибирский федеральный округ	0,001	0,001	125,00	0,00	0,00	0,00
<b>Всего по России:</b>	<b>606,918</b>	<b>519,723</b>	<b>85,63</b>	<b>100,000</b>	<b>100,000</b>	<b>0,000</b>
<b>Автомобили скорой медицинской помощи, шт.</b>						
Приволжский федеральный округ	98,000	240,000	244,90	100,00	100,00	0,00
<b>Всего по России:</b>	<b>98,000</b>	<b>240,000</b>	<b>244,90</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>



ТАБЛИЦА 1 (окончание) Динамика выпуска медицинских изделий по федеральным округам России

Наименование федеральных округов	Объем производства		Темп роста, %	Уд. вес от общего объема, %		Отклонение, пункты
	I квартал			I квартал		
	2017 г.	2018 г.		2017 г.	2018 г.	
<b>Шприцы, иглы, катетеры, канюли и аналогичные инструменты, млн шт.</b>						
Центральный федеральный округ	94,471	103,391	109,44	49,92	55,36	5,44
Приволжский федеральный округ	94,001	82,356	87,61	49,67	44,10	-5,57
Уральский федеральный округ	0,733	0,936	127,69	0,39	0,50	0,11
Сибирский федеральный округ	0,037	0,071	191,89	0,02	0,04	0,02
<b>Всего по России:</b>	<b>189,242</b>	<b>186,755</b>	<b>98,69</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>
<b>Обувь ортопедическая и стельки ортопедические, тыс. шт.</b>						
Центральный федеральный округ	53 906,721	84 976,433	157,64	99,64	99,75	0,11
Северо-Западный федеральный округ	146,118	134,309	91,92	0,27	0,16	-0,11
Южный федеральный округ	7,804	10,782	138,16	0,01	0,01	0,00
Северо-Кавказский федеральный округ	3,942	5,048	128,06	0,01	0,01	0,00
Приволжский федеральный округ	13,469	17,788	132,07	0,02	0,02	0,00
Уральский федеральный округ	8,667	19,458	224,51	0,02	0,02	0,01
Сибирский федеральный округ	13,891	20,378	146,70	0,03	0,02	0,00
Дальневосточный федеральный округ	1,555	2,163	139,10	0,00	0,00	0,00
<b>Всего по России:</b>	<b>54 102,167</b>	<b>85 186,359</b>	<b>157,45</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>
<b>Линзы контактные; линзы для очков из различных материалов, тыс. шт.</b>						
Центральный федеральный округ	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00
Северо-Западный федеральный округ	25,900	13,600	52,51	74,21	68,00	-6,21
Приволжский федеральный округ	7,000	4,300	61,43	20,06	21,50	1,44
Уральский федеральный округ	2,000	1,600	80,00	5,73	8,00	2,27
Сибирский федеральный округ	0,000	0,500	-	0,00	2,50	2,50
<b>Всего по России:</b>	<b>34,900</b>	<b>20,000</b>	<b>57,31</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>
<b>Очки для коррекции зрения, защитные или прочие очки или аналогичные оптические приборы, тыс. шт.</b>						
Центральный федеральный округ	134,032	127,672	95,25	60,29	58,98	-1,32
Северо-Западный федеральный округ	33,000	32,700	99,09	14,84	15,11	0,26
Южный федеральный округ	12,244	12,506	102,14	5,51	5,78	0,27
Северо-Кавказский федеральный округ	0,300	0,440	146,67	0,13	0,20	0,07
Приволжский федеральный округ	13,242	13,248	100,05	5,96	6,12	0,16
Уральский федеральный округ	12,600	13,600	107,94	5,67	6,28	0,61
Сибирский федеральный округ	16,881	16,313	96,64	7,59	7,54	-0,06
<b>Всего по России:</b>	<b>222,299</b>	<b>216,479</b>	<b>97,38</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>
<b>Оправы и арматура для очков, защитных очков и аналогичных оптических приборов, тыс. шт.</b>						
Центральный федеральный округ	3,700	3,900	105,41	100,00	100,00	0,00
<b>Всего по России:</b>	<b>3,700</b>	<b>3,900</b>	<b>105,41</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>0,72</b>

ТАБЛИЦА 2 Источники инвестиций в основной капитал

Наименование показателей	2017 г.	Доля, %
Инвестиции в основной капитал – всего, млн руб.	29 000,687	100,0
из них:		
Собственные средства	22 135,108	76,33
Привлеченные средства, в т. ч.:	6 865,579	23,67
- кредиты банков	3 317,505	48,32
- из них кредиты иностранных банков	0,000	0,00
- заемные средства других организаций	540,715	7,88
- инвестиции из-за рубежа	2 458,892	35,81
- бюджетные средства, из них:	417,115	6,08
- из федерального бюджета	417,115	100,00
- из бюджетов субъектов РФ	0,000	0,00
- из местных бюджетов	0,000	0,00
- средства государственных внебюджетных фондов	*	0,68
- средства организаций и населения, привлеченные для долевого строительства	0,000	0,00
- из них средства населения	0,000	-
- прочие	84,882	1,24

\*Данные закрыты Росстатом.

Источник: Росстат

Доля бюджетных средств, а точнее средств федерального бюджета, составила 6,08%, или 417,115 млн руб. Удельный вес средств государственных внебюджетных фондов оказался на уровне 0,68%. При этом удельный вес заемных средств других организаций и прочих привлеченных средств составил 7,88%, или 540,715 млн руб., и 1,24%, или 84,882 млн руб. Необходимо отметить, что за отчетный период предприятиями отрасли вообще не привлекались в качестве инвестиций в основной капитал кредиты иностранных банков, средства бюджетов субъектов РФ и местных бюджетов, а также средства организаций и населения, привлеченные для долевого строительства.

#### Использование инвестиций в нефинансовые активы

Анализ структуры использования инвестиций показал, что наибольшая доля инвестиций приходится на **приобретение прочих машин и оборудования** (входящих и не входящих в сметы строек), а также затраты на монтаж энергетического, подъемно-транспортного, насосно-компрессорного и другого оборудования на месте его постоянной

эксплуатации, проверку и испытание качества монтажа (индивидуальное опробование отдельных видов машин и механизмов и комплексное опробование вхолостую всех видов оборудования) – 56,30%, или 16 326,921 млн руб. При этом отмечалось увеличение в 1,36 раза по сравнению с предыдущим годом инвестиций на приобретение машин и оборудования (все темпы роста рассчитаны по ценам соответствующих лет и представляют собой агрегатный индекс). Необходимо отметить, что доля этих инвестиций в общем объеме инвестиций в основной капитал по отрасли увеличилась на 8,5 пункта по сравнению с 2016 г.

#### Инвестиции в объекты интеллектуальной собственности

Рассмотрим структуру инвестиций в объекты, относящиеся к интеллектуальной собственности и продуктам интеллектуальной деятельности, которые за отчетный период составили 3 752,888 млн руб. Анализ структуры использования этих инвестиций показал, что наибольшая их доля приходится на **научные исследования и разработки**, к которым относятся научно-исследовательские,

опытно-конструкторские и технологические работы, проведенные собственными силами предприятий или по договору заказчиками указанных работ – 3 238,254 млн руб., т.е. 86,29%.

Доля **затрат на создание и приобретение программного обеспечения и баз данных** составила 5,44%, или 203,986 млн руб. В данном отчетном периоде расходы предприятий отрасли на приобретение оригиналов произведений развлекательного жанра, литературы и искусства составили 18,474 млн руб., или 0,49%. При этом объем инвестиций в **другие** объекты интеллектуальной собственности составил 292,174 млн руб., или 7,79% от объема инвестиций в объекты интеллектуальной собственности.

#### Эффективность в цифрах и фактах

В результате хозяйственной деятельности за 2017 г. предприятиями фармацевтической промышленности с кодом по ОКВЭД2 21 «Производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях» была получена **выручка от реализации** продукции, работ, услуг (без НДС,

ТАБЛИЦА 3 Динамика использования инвестиций в нефинансовые активы

Наименование показателей	2016 г.	2017 г.	Темп роста, %	Доля, %	
				2016 г.	2017 г.
1. Инвестиции в основной капитал – всего, млн руб., в т. ч.:	25 206,284	29 000,687	115,1	89,21	86,95
- жилые здания и помещения	*	*	2677,1	0,00	0,00
- здания (кроме жилых)	8 980,612	6 681,935	74,4	35,63	23,04
- сооружения	492,896	1 102,443	223,7	1,96	3,80
- расходы на улучшение земель	214,058	0,000	0,0	0,85	0,00
- транспортные средства	646,070	755,744	117,0	2,56	2,61
- информационное, компьютерное и телекоммуникационное (ИКТ) оборудование	115,424	348,463	301,9	0,46	1,20
- прочие машины и оборудование, включая хозяйственный инвентарь, и другие объекты	12 036,878	16 326,921	135,6	47,75	56,30
- объекты интеллектуальной собственности из них:	2 229,618	3 752,888	168,3	8,85	12,94
- научные исследования и разработки	0,000	3 238,254	-	0,00	86,29
- расходы на разведку недр и оценку запасов полезных ископаемых	-	0,000	-	-	0,00
- программное обеспечение, базы данных	-	203,986	-	-!	5,44
- оригиналы произведений развлекательного жанра, литературы и искусства	-	*	-	-	0,49
- другие	2 229,618	292,174	13,1	100,00	7,79
- прочие инвестиции, из них:	490,693	31,356	6,4	1,95	0,11
- затраты на формирование рабочего, продуктивного и племенного стада	-	*	-	-	25,56
- затраты по насаждению и выращиванию многолетних культур	-	*	-	-	11,66
2. Инвестиции в основной капитал по виду деятельности с кодом ОКВЭД2 21	25 775,690	30 183,421	117,1	97,79	96,08
3. Инвестиции в произведенные нефинансовые активы, из них на приобретение:	-	108,017	-	-	100,00
- земли и объектов природопользования	-	79,459	-	-	73,56
- контрактов, договоров аренды, лицензии, деловой репутации организаций («гудвилла»), деловых связей (маркетинговых активов)	-	28,558	-	-	26,44

\*Данные закрыты Росстатом.

Источник: Росстат

акцизов и других обязательных платежей) в размере 422,273 млрд руб., что в 1,11 раза выше уровня предыдущего года (табл. 4–7). При этом **себестоимость** проданных товаров, продукции, работ и услуг оказалась в 1,07 выше уровня прошлого года и составила 238,030 млрд руб., а коммерческие и управленческие расходы повысились в 1,12 раза и оказались на уровне 89,738 млрд руб. Данная ситуация привела к увеличению

**прибыли от продаж** в 1,18 раза по сравнению с предыдущим годом и в 1,15 раза **прибыли до налогообложения**. При этом **рентабельность продаж**, определенная как отношение прибыли от продаж к выручке от реализации, соответственно, увеличилась – на 1,40 пункта и составила 22,40%. Удельный вес прибыльных предприятий в общем их количестве снизился на 0,66 пункта и оказался на уровне 83,55%.

#### **Дебиторская и кредиторская задолженности**

Представляет интерес структура дебиторской и кредиторской задолженностей предприятий отрасли. Как показал анализ **структуры дебиторской задолженности**, основную долю в ней занимает задолженность покупателей и заказчиков за товары, работы и услуги – 80,74%, или 172,287 млрд руб. Необходимо отметить, что удельный вес



Таблица 4 Финансовые результаты

млн руб.

Наименование показателей	2016 г.	2017 г.	Темп роста, %
Выручка от продажи товаров, продукции, работ, услуг (без НДС, акцизов и др. обязательных платежей)	382 084,231	422 372,764	110,54
Себестоимость проданных товаров, продукции, работ, услуг	221 629,432	238 029,746	107,40
Коммерческие и управленческие расходы	80 205,783	89 738,254	111,89
Прибыль от продаж	80 249,016	94 604,764	117,89
Выручка от продажи основных средств	821,989	652,432	79,37
Прибыль до налогообложения за период с начала года	55 905,254	64 061,912	114,59
Удельный вес прибыльных организаций в их общем количестве, % *	84,21	83,55	-0,66
Рентабельность продаж, % *	21,00	22,40	1,40

\* В последней графе приведено отклонение показателя в пунктах.

Источник: Росстат

Таблица 5 Финансовое состояние отрасли

Наименование показателей	2017 г.	Доля, %
Дебиторская задолженность, млн руб., в т. ч.:	213 382,913	100,000
- задолженность покупателей и заказчиков за товары, работы и услуги, из нее:	172 286,984	80,74
- задолженность, обеспеченная векселями полученными	0,000	0,00
- задолженность по государственным заказам и федеральным программам за поставленные товары, работы и услуги	*	0,19
- прочая задолженность покупателей и заказчиков	171 961,516	99,81
- прочая дебиторская задолженность	41 095,929	19,26
Просроченная дебиторская задолженность	20 298,217	9,51
Краткосрочная дебиторская задолженность	207 851,560	97,41
Кредиторская задолженность, млн руб., в т. ч.:	171 860,756	100,000
- задолженность по платежам в бюджет	4 796,858	2,79
- задолженность по платежам в государственные внебюджетные фонды	1 637,980	0,95
- задолженность поставщикам и подрядчикам за товары, работы и услуги, из нее:	137 146,482	79,80
- задолженность, обеспеченная векселями выданными	20 104,220	14,66
- прочая задолженность поставщикам и подрядчикам	117 042,262	85,34
- прочая кредиторская задолженность	28 279,436	16,45
Просроченная кредиторская задолженность	8 163,619	4,75
Краткосрочная кредиторская задолженность	146 525,373	85,26
Задолженность по полученным займам и кредитам, в т. ч.:	92 438,294	-
- задолженность по краткосрочным займам и кредитам	35 711,727	-
Коэффициент соотношения заемных и собственных средств, %	76,71	-
Коэффициент автономии, %	56,59	-
Коэффициент маневренности, %	34,55	-
Коэффициент обеспеченности собственными оборотными средствами, %	31,06	-
Коэффициент абсолютной ликвидности, %	22,60	-
Коэффициент ликвидности, %	136,66	-
Коэффициент покрытия, %	210,36	-

\*Данные закрыты Росстатом.

Источник: Росстат

ТАБЛИЦА 6 Активы предприятий отрасли

млн руб.

Наименование показателей			Темп роста, %	Доля, %		
	2016 г.	2017 г.		2016 г.	2017 г.	Прирост/спад, пункты
<b>Внеоборотные активы, в т. ч.:</b>	<b>190 888,178</b>	<b>225 512,722</b>	<b>118,14</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>
- нематериальные активы, результаты по НИОКР, нематериальные поисковые активы	16 129,598	16 871,382	104,60	8,45	7,48	-0,97
- из них контракты, договора аренды, лицензии, деловая репутация (гудвилл) и маркетинговые активы	5 688,833	4 624,680	81,29	35,27	27,41	-7,86
- основные средства, материальные поисковые активы, доходные вложения в материальные ценности	94 247,981	119 417,921	126,71	49,37	52,95	3,58
- из них земельные участки и объекты природопользования	1 594,527	1 601,142	100,41	1,69	1,34	-0,35
- незавершенные капитальные вложения	19 874,513	20 399,185	102,64	10,41	9,05	-1,37
- прочие	60 636,086	68 824,234	113,50	31,77	30,52	-1,25
<b>Оборотные активы, в т. ч.:</b>	<b>317 829,985</b>	<b>383 349,976</b>	<b>120,61</b>	<b>100,000</b>	<b>100,000</b>	<b>0,00</b>
- запасы, из них:	96 106,683	105 223,982	109,49	30,24	27,45	-2,79
- производственные запасы	38 803,747	44 241,530	114,01	40,38	42,05	1,67
- затраты в незавершенном производстве (издержках обращения)	10 563,750	11 195,571	105,98	10,99	10,64	-0,35
- готовая продукция	26 934,456	30 872,926	114,62	28,03	29,34	1,31
- товары для перепродажи	12 910,988	13 487,459	104,46	13,43	12,82	-0,62
- прочие запасы	6 893,742	5 426,496	78,72	7,17	5,16	-2,02
- НДС по приобретенным ценностям	5 445,946	2 834,275	52,04	1,71	0,74	-0,97
- краткосрочные финансовые вложения	25 783,775	20 763,501	80,53	8,11	5,42	-2,70
- денежные средства	20 408,784	20 426,038	100,08	6,42	5,33	-1,09
- прочие	170 084,797	234 102,180	137,64	53,51	61,07	7,55
<b>Капитал и резервы (собственные средства)</b>	<b>-</b>	<b>344 563,648</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Источник: Росстат

задолженности по государственным заказам и федеральным программам за поставленные товары, работы и услуги от объема задолженности покупателей и заказчиков оказался на уровне 0,19%. Доли просроченной и краткосрочной дебиторских задолженностей от общей суммы дебиторской задолженности – 9,51 и 97,41% соответственно.

В структуре кредиторской задолженности преобладают задолженность поставщикам и подрядчикам за товары, работы и услуги и прочая кредиторская задолженность – 79,80 и 16,45% соответственно, или 137,146 и 28,279 млрд руб. Удельный вес

задолженности по платежам в бюджет составил 2,79%, или 4,797 млрд руб. Доли просроченной и краткосрочной кредиторских задолженностей от общей суммы кредиторской задолженности на уровне 4,75 и 85,26% соответственно.

#### Активы предприятий

Рассмотрим структуру активов предприятий отрасли. Наибольшую долю в структуре внеоборотных активов занимают основные средства, материальные поисковые активы, доходные вложения в материальные ценности – 52,95%, или 119,418 млрд руб. По сравнению с предыдущим

годом объем основных средств увеличился в 1,27 раза, а их доля в общем объеме внеоборотных активов увеличилась на 3,58 пункта. Удельный вес незавершенных капитальных вложений снизился на 1,37 пункта до 9,05%. Увеличился в 1,05 раза объем нематериальных активов, результатов по НИОКР, материальных поисковых активов, а их доля в структуре внеоборотных активов снизилась на 0,97 пункта. Увеличение объема в 1,14 раза по сравнению с прошлым годом наблюдалось по прочим активам, доля которых составила 30,52%, а снижение их доли – 1,25 пункта.

таблица 7 Структура отгрузки		
Наименование показателей	2017 г.	Доля, %
<b>Объем отгруженных (переданных) товаров, работ и услуг (включая НДС, акцизы и иные обязательные платежи) – всего, млн руб.</b>	<b>536 087,959</b>	<b>100,00</b>
из них:		
Россия	518 661,077	96,75
Другие страны СНГ – всего, из них:	10 910,017	2,04
- Азербайджан	517,225	4,74
- Армения	265,431	2,43
- Беларусь	1 541,152	14,13
- Казахстан	4 156,895	38,10
- Киргизия	1 063,301	9,75
- Молдова	302,222	2,77
- Таджикистан	57,022	0,52
- Туркмения	97,170	0,89
- Узбекистан	1 250,682	11,46
- Украина	1 658,917	15,21
Страны дальнего зарубежья, из них:	6 516,865	1,22
- Прибалтийские республики	0,000	0,00
- Латвия	0,000	-
- Литва	0,000	-
- Эстония	0,000	-
- Другие страны дальнего зарубежья	6 516,865	100,00
Россия и другие страны СНГ	529 571,094	98,78
Другие страны ЕАЭС, из них:	7 026,779	1,31
- Армения	265,431	3,78
- Беларусь	1 541,152	21,93
- Казахстан	4 156,895	59,16
- Киргизия	1 063,301	15,13
Россия и другие страны ЕАЭС	525 687,856	98,06

Источник: Росстат

В структуре оборотных активов значительную долю занимают запасы – 27,45%, или 105,224 млрд руб. По сравнению с предыдущим годом объем запасов увеличился в 1,09 раза, а их доля в общем объеме оборотных активов снизилась на 2,79 пункта. Необходимо отметить, что в структуре запасов наибольший удельный вес приходится на производственные запасы и готовую продукцию – 42,05 и 29,34% соответственно. Объем денежных средств практически остался на уровне прошлого года и составил 20,426 млрд руб., а их доля в общем объеме оборотных активов

снизилась до 5,33%, т.е. на 1,09 пункта. Удельный вес краткосрочных финансовых вложений при этом снизился на 2,70 пункта до 5,42%. Увеличился в 1,38 раза объем прочих оборотных активов, а их доля – на 7,55 пункта. При этом объем капитала и резервов (собственных средств) достиг 344,564 млрд руб.

#### Структура отгрузки

За 2017 г. предприятиями фармпромышленности с кодом по ОКВЭД 21 отгружено товаров, работ и услуг (включая НДС, акцизы и иные обязательные платежи) на сумму

536,088 млрд руб., в т.ч. в Россию 96,75% от общего объема отгруженной продукции, или 518,661 млрд руб., в другие страны СНГ – 2,04%, или 10,910 млрд руб., и страны дальнего зарубежья – 1,22%, или 6,517 млрд руб.

Наибольшая доля отгруженной продукции среди стран СНГ приходится на Казахстан – 38,10%, или 4,157 млрд руб., удельный вес Украины – 15,21%, или 1 658,917 млн руб., а Беларуси – 14,13%, или 1 541,152 млн руб.

В страны ЕАЭС отгружено товаров, работ и услуг на сумму 7,027 млрд руб., или 1,31% от общего объема отгрузки. Среди этих стран наибольшая доля приходится на Казахстан – 59,16%, Беларусь – 21,93% и Киргизию – 15,13%. А Россия и страны ЕАЭС в общем объеме отгрузки составляют 98,06%, или 525,688 млрд руб.

#### В ИТОГЕ...

Таким образом, за 2017 г. по сравнению с предыдущим годом предприятия отрасли увеличили прибыль от продаж в 1,18 раза и прибыль до налогообложения – в 1,15 раза, а рентабельность продаж, соответственно, увеличилась – на 1,40 пункта.


При этом все коэффициенты, характеризующие уровень финансовой устойчивости и платежеспособности предприятий отрасли, находились в пределах нормативных значений.

#### ИСТОЧНИКИ

1. Королев М.А., Фигурнов Э.Б. Статистика и экономический анализ в управлении народным хозяйством. М.: Экономика, 1985.
2. Романова С.А. Медицинские изделия за I квартал 2017 года. Ремедиум, 2017, 7–8: 65–68.
3. Романова С.А. Производство медицинских изделий в 2016 г. Ремедиум, 2017, 7–8: 71–72.
4. Романова С.А. Инвестиционная активность предприятий фармотрасли: 2016 год. Ремедиум, 2017, 7–8: 58–60.
5. Романова С.А. Финансовые результаты фармотрасли за 2016 год. Ремедиум, 2017, 7–8: 61–64.







I Международная  
конференция

# ЧТО ПРОИСХОДИТ НА РЫНКЕ МЕДИЗДЕЛИЙ?

Приглашаем вас принять участие в знаковой осенней встрече профессионалов рынка медицинских изделий – Первая международная конференция **«Что происходит на рынке медизделий?»**, которая пройдет **3 октября в Москве**.

**100** крупнейших поставщиков медизделий на одной площадке!

**БЕЗ ЦЕНЗУРЫ:** на сцене только главные трендсеттеры рынка медизделий.

**ЗАКОН И БИЗНЕС:** государственное регулирование  
медицинской промышленности.

**В фокусе:** Инвестиционная привлекательность  
российского рынка медизделий.

**4 ключевые дискуссии;** 2 интервью на сцене; 2 круглых стола  
**ПОД ПРИЗМОЙ! 3D ОБЗОРЫ** от регуляторов, профильных министерств,  
ведущих экспертов аналитических агентств, поставщиков медизделий,  
профильных Ассоциаций, представителей медорганизаций.

**НIT!** Интерактивный формат и максимум NETWORKING OPPORTUNITY

Мы уверены, что конференция станет первым ежегодным событием для встречи профессионалов рынка медицинских изделий со всей России и стран СНГ для составления перспективного сценария развития отрасли. Мы имеем 15-летний опыт создания действительно актуальных деловых программ, контроль качества которых оценивается экспертным советом, включающим мнения ведущих игроков всей цепочки рынка.

Полная информация на сайте: [infor-media.ru](http://infor-media.ru) и у Елены Проненко  
по тел.: +7 495 995-80-04, доб. 1272, или по e-mail: [e.pronenko@infor-media.ru](mailto:e.pronenko@infor-media.ru)

Светлана РОМАНОВА, «Ремедиум»

10.21518 / 1561-5936-2018-7-8-76-81

# Ежемесячный обзор: ДЕЛОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕДПРИЯТИЙ ОТРАСЛИ

Рейтинг проведен по данным государственной бухгалтерской отчетности более 100 рентабельных предприятий отрасли.

## ФАРМПРОМЫШЛЕННОСТЬ: РЕЙТИНГ ПО ОБОРАЧИВАЕМОСТИ АКТИВОВ ПО ИТОГАМ 2016 ГОДА

### Оценка деловой активности

Одним из относительных критериев деловой активности является оборачиваемость активов (asset turnover) – финансовый показатель интенсивности использования организацией всей совокупности имеющихся активов. Определенного норматива для показателей оборачиваемости не существует, поскольку они зависят от отраслевых особенностей организации производства. В капиталоемких отраслях оборачиваемость активов будет ниже, чем в менее капиталоемких, а также торговле или сфере услуг.

Сделать выводы об эффективности использования вложенных активов можно, сравнивая коэффициент оборачиваемости активов в динамике либо сравнивая его с таким же показателем для других, аналогичных предприятий той же отрасли. Мы будем сравнивать значения этого коэффициента на предприятиях фармпромышленности на начало и конец 2016 г. В результате по этим критериям проведем рейтингование предприятий отрасли.

### Фармпредприятия и промышленные группы

Сравнение мест в ранжире шестерки лидеров по двум критериям: оборачиваемости активов на конец 2016 г. и ее динамике в течение года – показало, что места не совпали ни у одного предприятия. У всех предприятий места в ранжире по оборачиваемости активов оказались выше, чем по динамике этого показателя.

В итоге в рейтинге предприятий и промышленных групп по оборачиваемости активов и ее динамике (табл. 1) лидерами оказались:

- ◆ ЗАО «Ярославская фармфабрика» – 1-е место в рейтинге;
- ◆ ООО «МНПК «БИОТИКИ» – 2-е место;
- ◆ ЗАО «РЕСТЕР» – 3-е место;
- ◆ ОАО «Ирбитский ХФЗ» – 4-е место;
- ◆ ООО «Нита-Фарм» – 5-е место;
- ◆ ООО «НПО Петровакс Фарм» – 6-е место.

### Ключевые слова:

фармацевтическая промышленность, медицинская промышленность, предприятия, показатели деловой активности, оборачиваемость активов, выручка, анализ, рейтинг

### В итоге...

На конец отчетного года оборачиваемость активов по отрасли в среднем составила 0,87 раза, а период оборота – 419 дней, т.е. больше года. За отчетный год период оборота активов предприятий фармпромышленности в среднем увеличился на 60,6 дня.

Подробнее остановимся на тройке лидеров рейтинга. Среди этих предприятий выделяется ЗАО «Ярославская фармфабрика», скорость оборота активов которого составила 2,495, что в 2,86 раза выше среднего по отрасли значения, а период – 146,3 дня. ООО «МНПК «БИОТИКИ» коэффициент оборачиваемости активов в 2,39 раза превышает среднее по отрасли значение, а у ЗАО «РЕСТЕР» – в 2,07 раза.

Самый низкий уровень оборачиваемости активов на конец 2016 г. наблюдался у ШТАДА СНГ – 0,412 оборота, а период оборота – 886,3 дня, т.е. более 2 лет. Коэффициент на этом предприятии в 2,12 раза ниже среднего по отрасли значения.

Динамика топ-42 производителей фармацевтической продукции с учетом промышленных групп, коэффициент оборачиваемости активов

## SUMMARY

**Keywords:** *pharmaceutical industry, medical industry, enterprises, business activity indicators, assets turnover, revenue, analysis, rating*

The rating was prepared using the national accounting statements of over 100 profitable industry enterprises.

Svetlana ROMANOVA, Remedium.  
MONTHLY REVIEW: BUSINESS  
ACTIVITY OF INDUSTRY  
ENTERPRISES

**таблица 1** Рейтинг ведущих фармацевтических предприятий и промышленных групп по оборачиваемости активов за 2016 г.

Наименование предприятий, регионов	Место в ранжире по:		Место в рейтинге
	оборачиваемости активов	динамике	
ЗАО «Ярославская фармфабрика»	1	8	1
ООО «МНПК «БИОТИКИ» (Москва)	2	28	2
ЗАО «РЕСТЕР» (Ижевск, Удмуртская Республика)	3	3	3
ОАО «Ирбитский ХФЗ» (Свердловская обл.)	4	22	4
ООО «Нита-Фарм» (Саратовская обл.)	5	58	5
ООО «НПО Петровакс Фарм» (Московская обл.)	6	1	6
ЗАО «ПФК Обновление» (Новосибирская обл.)	7	56	7
ОАО «Тюменский ХФЗ»	8	57	8
ЗАО «Канонфарма продакшн» (Московская обл.)	9	60	9
ОАО «Синтез» (Курган)	10	31	10
ООО «ЛЮМИ» (С.-Петербург)	11	4	11
ООО «ОЗОН» (Самарская обл.)	12	47	12
ООО «Самсон-Мед» (С.-Петербург)	13	61	13
ЗАО «Московская фармфабрика»	14	52	14
ОАО «Новосибхимфарм» (Новосибирск)	15	12	15
ООО «Тульская фармфабрика» (Тула)	16	59	16
АО «ХФК «АКРИХИН» (Московская обл.)	17	9	17
ЗАО «АЛСИ Фарма» (Киров)	18	36	18
ЗАО «ВИФИТЕХ» (Московская обл.)	19	44	19
ЗАО «ФЦ ВИЛАР» (Москва)	20	54	20
ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Московская обл.)	21	43	21
ЗАО «АЛТАЙВИТАМИНЫ» (Бийск)	22	5	22
ОАО «Дальхимфарм» (Хабаровск)	23	27	23
ОАО «Марбиофарм» (Йошкар-Ола, Республика Марий Эл)	24	2	24
ОАО «Уралбиофарм» (Екатеринбург)	25	11	25
ЗАО «Биоком» (Ставропольский край)	26	6	26
ООО «ФЕРОН» (Москва)	27	20	27
ОАО «Татхимфармпрепараты» (Казань)	28	25	28
ЗАО «Фирн М» (Москва)	29	39	29
ФКП «Армавирская биологическая фабрика» (Краснодарский край)	30	23	30
ЗАО «Вектор-Медика» (Новосибирская обл.)	31	29	31
ФГУП «Санкт-Петербургский НИИВС и предприятие по производству бактериальных препаратов ФМБА России»	32	42	32
АО «Органика» (Кемеровская обл.)	33	55	33
ООО «ФАРМАКОР ПРОДАКШН» (С.-Петербург)	34	51	34
ОАО «Красфарма» (Красноярск)	35	33	35
ООО «НТФФ «Полисан» (С.-Петербург)	36	53	36
ЗАО «Медисорб» (Пермь)	37	34	37
ЗАО «ЭКОлаб» (Электрогорск, Московская обл.)	38	26	38
ОАО «Биохимик» (Республика Мордовия)	39	49	39
ОАО «Валента Фармацевтика» (Московская обл.)	40	35	40



**ТАБЛИЦА 1** (окончание) Рейтинг ведущих фармацевтических предприятий и промышленных групп по оборачиваемости активов за 2016 г.

Наименование предприятий, регионов	Место в ранжире по:		Место в рейтинге
	оборачиваемости активов	динамике	
ООО «Завод медсинтез» (Свердловская обл.)	41	48	41
ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (Москва)	42	10	42
ЗАО «ФП «Оболенское» (пос. Оболенск, Московская обл.)	43	46	43
ЗАО «Биокад» (С.-Петербург)	44	38	44
Компания «ФАРМАСИНТЕЗ» (Иркутская обл.)	45	41	45
ЗАО «ВЕРТЕКС» (С.-Петербург)	46	30	46
АО «ВЕКТОР-БИАЛЬГАМ» (Новосибирская обл.)	47	32	47
АО «Красногорсклексредства» (пос. Опалиха)	48	40	48
ПАО «Фармстандарт» (Московская обл.)	49	24	49
ФГУП «Московский эндокринный завод» (Москва)	50	50	50
ООО «ГЕРОФАРМ» (С.-Петербург)	51	45	51
ООО «АСФАРМА» (Кемеровская обл.)	52	16	52
ООО «Гиппократ» (Самара)	54	37	53
ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» (Москва)	55	21	54
ФКП «Ставропольская биофабрика» (Ставрополь)	56	14	55
ЗАО «ГЕНЕРИУМ» (Владимирская обл.)	57	7	56
ЗАО «ЭВАЛАР» (Алтайский край)	58	17	57
ООО «КРКА-РУС» (Московская обл.)	59	19	58
ЗАО «ЗиО – Здоровье» (Московская обл.)	60	18	59
АО «Верофарм» (Москва)	61	62	60
ШТАДА СНГ (Москва)	62	15	61

которых находится выше среднего по отрасли значения, представлена в *таблице 2*.

### ПРОМЫШЛЕННОСТЬ МЕДИЗДЕЛИЙ: РЕЙТИНГ ПО ОБЪЕМУ ВЫРУЧКИ ОТ РЕАЛИЗАЦИИ ПО ИТОГАМ 2016 ГОДА

Объем выручки от реализации за 2016 г. по предприятиям промышленности медизделий, вошедшим в рейтинг, увеличился по сравнению с предыдущим годом на 6,58% и составил 42,532 млрд руб. Существенно возросла прибыль на следующих ведущих предприятиях отрасли:

- ◆ ОАО Концерн «Аксион» – в 1,70 раза;
- ◆ ОАО «КОНЦЕРН «НПО «АВРОРА» – в 1,15 раза;

◆ ОАО «Загорский оптико-механический завод» – в 1,28 раза и др. В итоге в рейтинге предприятий и промышленных групп по объему выручки от реализации и ее динамике (*табл. 3*) лидерами оказались:

- ◆ ОАО «КОНЦЕРН «НПО «АВРОРА» – 1-е место в рейтинге;
- ◆ ОАО «Курскрезинотехника» – 2-е место;
- ◆ ОАО «ЛЫТКАРИНСКИЙ ЗАВОД ОПТИЧЕСКОГО СТЕКЛА» – 3-е место;
- ◆ ОАО «Елатомский приборный завод» – 4-е место;
- ◆ ОАО Концерн «Аксион» – 5-е место;
- ◆ АО «КАМПО» – 6-е место.

Динамика топ-20 производителей медицинских изделий по объему

выручки от реализации представлена в *таблице 4*. Удельный вес этих предприятий в общем объеме выручки от реализации участвующих в рейтинге предприятий находится на уровне 88,94%.

#### ИСТОЧНИКИ

1. Романова С.А., Захарова В.М. Рейтинг предприятий медицинской промышленности за 1 полугодие 2002 года. Ремедиум, 2002, 10: 60-69.
2. Романова С.А. Деловая активность предприятий фармпромышленности: рейтинг по оборачиваемости активов за 2015 год. Ремедиум, 2017, 7-8: 54-57.
3. <http://www.finanalisis.ru>.
4. [http://afdanalyse.ru/publ/finansovyy\\_analiz\\_fin\\_koefficienti](http://afdanalyse.ru/publ/finansovyy_analiz_fin_koefficienti).
5. <http://www.finchas.ru>.
6. [http://polbu.ru/kovalev\\_ecanalysis/ch53\\_all.html](http://polbu.ru/kovalev_ecanalysis/ch53_all.html).
7. <http://bp.ds31.ru/articles>.
8. <http://alifi.biz>.

таблица 2 Топ-42 фармпредприятий по оборачиваемости активов

Наименование	Коэффициент оборачиваемости запасов		Прирост, пункты	Отклонение от среднего по отрасли значения	
	на начало 2016 г.	на конец 2016 г.		на начало 2016 г.	на конец 2016 г.
<b>Среднее по отрасли значение</b>	<b>1,018</b>	<b>0,871</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
ЗАО «Ярославская фармфабрика»	2,403	2,495	0,09	1,38	1,62
ООО «МНПК «БИОТИКИ» (Москва)	2,187	2,083	-0,10	1,17	1,21
ЗАО «РЕСТЕР» (Ижевск, Удмуртская Республика)	1,577	1,806	0,23	0,56	0,93
ОАО «Ирбитский ХФЗ» (Свердловская обл.)	1,821	1,750	-0,07	0,80	0,88
ООО «Нита-Фарм» (Саратовская обл.)	2,282	1,707	-0,58	1,26	0,84
ООО «НПО Петровакс Фарм» (Московская обл.)	1,067	1,577	0,51	0,05	0,71
ЗАО «ПФК Обновление» (Новосибирская обл.)	1,950	1,486	-0,46	0,93	0,61
ОАО «Тюменский ХФЗ»	1,855	1,390	-0,47	0,84	0,52
ЗАО «Канонфарма продакшн» (Московская обл.)	2,108	1,367	-0,74	1,09	0,50
ОАО «Синтез» (Курган)	1,485	1,332	-0,15	0,47	0,46
ООО «ЛЮМИ» (С.-Петербург)	1,109	1,330	0,22	0,09	0,46
ООО «ОЗОН» (Самарская обл.)	1,561	1,329	-0,23	0,54	0,46
ООО «Самсон-Мед» (С.-Петербург)	2,888	1,315	-1,57	1,87	0,44
ЗАО «Московская фармфабрика»	1,595	1,291	-0,30	0,58	0,42
ОАО «Новосибхимфарм» (Новосибирск)	1,257	1,280	0,02	0,24	0,41
ООО «Тульская фармфабрика» (Тула)	1,880	1,261	-0,62	0,86	0,39
АО «ХФК «АКРИХИН» (Московская обл.)	1,177	1,257	0,08	0,16	0,39
ЗАО «АЛСИ Фарма» (Киров)	1,413	1,238	-0,18	0,40	0,37
ЗАО «ВИФИТЕХ» (Московская обл.)	1,447	1,224	-0,22	0,43	0,35
ЗАО «ФЦ ВИЛАР» (Москва)	1,539	1,218	-0,32	0,52	0,35
ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Московская обл.)	1,418	1,197	-0,22	0,40	0,33
ЗАО «АЛТАЙВИТАМИНЫ» (Бийск)	1,000	1,191	0,19	-0,02	0,32
ОАО «Дальхимфарм» (Хабаровск)	1,290	1,189	-0,10	0,27	0,32
ОАО «Марбиофарм» (Йошкар-Ола, Республика Марий Эл)	0,879	1,139	0,26	-0,14	0,27
ОАО «Уралбиофарм» (Екатеринбург)	1,038	1,077	0,04	0,02	0,21
ЗАО «Биоком» (Ставропольский край)	0,947	1,074	0,13	-0,07	0,20
ООО «ФЕРОН» (Москва)	1,124	1,064	-0,06	0,11	0,19
ОАО «Татхимфармпрепараты» (Казань)	1,135	1,042	-0,09	0,12	0,17
ЗАО «Фирн М» (Москва)	1,206	1,019	-0,19	0,19	0,15
ФКП «Армавирская биологическая фабрика» (Краснодарский край)	1,086	1,014	-0,07	0,07	0,14
ЗАО «Вектор-Медика» (Новосибирская обл.)	1,118	1,013	-0,10	0,10	0,14
ФГУП «Санкт-Петербургский НИИВС и предприятие по производству бактериальных препаратов ФМБА России»	1,188	0,977	-0,21	0,17	0,11
АО «Органика» (Кемеровская обл.)	1,338	0,968	-0,37	0,32	0,10
ООО «ФАРМАКОР ПРОДАКШН» (С.-Петербург)	1,234	0,962	-0,27	0,22	0,09
ОАО «Красфарма» (Красноярск)	1,123	0,957	-0,17	0,10	0,09
ООО «НТФФ «Полисан» (С.-Петербург)	1,262	0,943	-0,32	0,24	0,07
ЗАО «Медисорб» (Пермь)	1,106	0,939	-0,17	0,09	0,07
ЗАО «ЭКОлаб» (Электрогорск, Московская обл.)	1,028	0,929	-0,10	0,01	0,06
ОАО «Биохимик» (Республика Мордовия)	1,170	0,920	-0,25	0,15	0,05
ОАО «Валента Фармацевтика» (Московская обл.)	1,089	0,917	-0,17	0,07	0,05
ООО «Завод медсинтез» (Свердловская обл.)	1,125	0,886	-0,24	0,11	0,01
ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (Москва)	0,828	0,874	0,05	-0,19	0,00

**Таблица 3** Рейтинг ведущих предприятий промышленности медицинских изделий по объему выручки от реализации за 2016 г.

Наименование предприятий, регионов	Место в ранжире по:		Место в рейтинге
	выручке от реализации	динамике	
ОАО «КОНЦЕРН «НПО «АВРОРА» (С.-Петербург)	1	16	1
ОАО «Курскрезинотехника» (Курская обл.)	2	32	2
ОАО «ЛЫТКАРИНСКИЙ ЗАВОД ОПТИЧЕСКОГО СТЕКЛА» (Московская обл.)	3	22	3
ОАО «Елатомский приборный завод» (Рязанская обл.)	4	24	4
ОАО Концерн «Аксион» (Удмуртская Республика)	5	3	5
АО «КАМПО» (Московская обл.)	6	44	6
ОАО «Тамбовмаш» (Тамбовская обл.)	7	28	7
ОАО «Загорский оптико-механический завод» (Московская обл.)	8	9	8
АО «НИИ электромеханики» (Московская обл.)	9	37	9
ОАО «Суксунский оптико-механический завод» (Пермский край)	10	8	10
ЗАО «Термо Фишер Сайентифик» (С.-Петербург)	11	12	11
ОАО «Корпорация «Росхимзащита» (Тамбовская обл.)	12	35	12
ООО «Севкаврентген-Д» (Кабардино-Балкарская Республика)	13	36	13
ОАО «Фирма Медполимер» (С.-Петербург)	14	15	14
ОАО «Березичский стекольный завод» (Калужская обл.)	15	13	15
ООО «МПК «Елец» (Липецкая обл.)	16	5	16
ОАО «АРТИ-Завод» (Тамбовская обл.)	17	10	17
ЗАО «Асептические медицинские системы» (Челябинская обл.)	18	33	18
ЗАО «Транс-Сигнал» (Нижегородская обл.)	19	6	19
ЗАО «Ламинарные системы» (Челябинская обл.)	20	29	20
ООО «Полимерные изделия» (Республика Татарстан)	21	7	21
ЗАО «Завод ЭМА» (Свердловская обл.)	22	4	22
ООО «Фирма «ВИПС-МЕД» (Московская обл.)	23	21	23
ОАО «КМИЗ» (Республика Татарстан)	24	26	24
АО «Курский завод медстекла» (Курская обл.)	25	17	25
АО «Досчатинский завод медицинского оборудования» (Нижегородская область)	26	11	26
ООО «Бриз-Кама» (Владимирская обл.)	27	20	27
ОАО «ССКТБ СПУ» (Смоленская обл.)	28	25	28
ООО «НИТЕК» (Новосибирская обл.)	29	34	29
ООО «Волоть» (Тульская обл.)	30	31	30
ООО «Кардиоэлектроника» (Московская обл.)	31	23	31
НАО «Научприбор» (Орловская обл.)	32	41	32
ФГУП «ЦИТО» Минздрава РФ (Москва)	33	14	33
ОАО «Оптические медицинские приборы «ОПТИМЕД» (С.-Петербург)	34	1	34
ПАО «Медоборудование» (Республика Мордовия)	35	39	35
ОАО «Новоаннинский завод ЭМА» (Волгоградская обл.)	36	19	36
ООО «Витафон» (С.-Петербург)	37	40	37
ФГУП «Опытный завод РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» (Курганская обл.)	38	38	38



**таблица 3** (окончание) Рейтинг ведущих предприятий промышленности медицинских изделий по объему выручки от реализации за 2016 г.

Наименование предприятий, регионов	Место в ранжире по:		Место в рейтинге
	выручке от реализации	динамике	
ООО «ПО Автомедтехника» (Пензенская обл.)	39	18	39
АО «Можайский МИЗ» (Московская обл.)	40	27	40
ОАО «Казанский завод медицинской аппаратуры» (Республика Татарстан)	41	30	41
ОАО «МЕДИУС» (С.-Петербург)	42	43	42
ЗАО НПФ «Аз» (Москва)	43	2	43
ОАО «СКБ стоматологического оборудования и электродвигателей» (Волгоградская обл.)	44	42	44

**таблица 4** Топ-20 предприятий промышленности медицинских изделий по объему выручки от реализации

Наименование предприятий, регионов	Темп роста объема выручки от реализации, %	Удельный вес в общем объеме, %		Прирост доли, пункты
		2015 г.	2016 г.	
Всего по топ-20 производителям, в т. ч.:	106,0	89,45	88,94	-0,51
ОАО «КОНЦЕРН «НПО «АВРОРА» (С.-Петербург)	114,7	21,87	23,54	1,67
ОАО «Курскрезинотехника» (Курская обл.)	97,8	11,80	10,83	-0,97
ОАО «ЛЫТКАРИНСКИЙ ЗАВОД ОПТИЧЕСКОГО СТЕКЛА» (Московская обл.)	111,1	9,81	10,23	0,42
ОАО «Елатомский приборный завод» (Рязанская обл.)	107,4	7,47	7,53	0,06
ОАО Концерн «Аксион» (Удмуртская Республика)	170,0	2,44	3,89	1,45
АО «КАМПО» (Московская обл.)	49,6	8,24	3,83	-4,41
ОАО «Тамбовмаш» (Тамбовская обл.)	100,2	3,52	3,31	-0,21
ОАО «Загорский оптико-механический завод» (Московская обл.)	127,8	2,61	3,13	0,52
АО «НИИ электромеханики» (Московская обл.)	91,6	3,38	2,90	-0,47
ОАО «Суксунский оптико-механический завод» (Пермский край)	129,4	2,14	2,60	0,46
ЗАО «Термо Фишер Сайентифик» (С.-Петербург)	123,8	2,21	2,57	0,36
ОАО «Корпорация «Росхимзащита» (Тамбовская обл.)	93,4	2,86	2,51	-0,36
ООО «Севкавrentген-Д» (Кабардино-Балкарская Республика)	92,9	2,49	2,17	-0,32
ОАО «Фирма Медполимер» (С.-Петербург)	118,1	1,46	1,62	0,16
ОАО «Березичский стекольный завод» (Калужская обл.)	123,3	1,35	1,57	0,21
ООО «МПК «Елец» (Липецкая обл.)	160,8	0,99	1,49	0,50
АО «КАМПО» (Московская обл.)	125,6	1,16	1,37	0,21
ЗАО «Асептические медицинские системы» (Челябинская обл.)	97,1	1,49	1,36	-0,13
ЗАО «Транс-Сигнал» (Нижегородская обл.)	158,7	0,87	1,30	0,43
ЗАО «Ламинарные системы» (Челябинская обл.)	99,7	1,28	1,19	-0,08
Прочие предприятия	111,8	10,55	11,06	0,51



Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фармвеществам, БАД и изделиям медицинского назначения.

### «КЛИФАР: ГОСРЕЕСТР»

позволяет проводить поиск более чем по 40 критериям в базах данных:

- ▶ Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- ▶ Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий реестры Армении, Белоруссии, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ▶ ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- ▶ Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- ▶ Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ
- ▶ Стандарты лечения

#### ▶ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMA
- ВЗН (высокозатратные нозологии)

### «КЛИФАР: ИМПОРТ-ЭКСПОРТ»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции официально регистрируемых органами государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Конкурентный анализ
- ▶ Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармвеществ
- ▶ Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармвеществ (в натуральном и денежном выражении)
- ▶ Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- ▶ Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- ▶ Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- ▶ Другая информация по специфическим запросам пользователя.



**КЛИФАР**

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»  
+7 (495) 780-34-25 • [cliphar@remedium.ru](mailto:cliphar@remedium.ru) • [www.cliphar.ru](http://www.cliphar.ru)  
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

# 5 фармност

14.02.03. *Общественное здоровье и здравоохранение*

14.04.03. *Организация фармацевтического дела*



## ТРЕЙД-ИНФО

*Развивать бизнес, развивая отрасль*

## ТОП-ПОЗИЦИИ

*Показатели ведущих мировых и отечественных производителей и дистрибьютеров*

Ирина ШИРОКОВА, «Ремедиум»

# Развивать бизнес, развивая отрасль

В последнее время в мире становится все популярнее интегративный подход к лечению многих заболеваний, объединяющий основную (классическую) и дополнительную (комплементарную) терапию. О том, какие перспективы могут открываться на базе традиционных лекарственных формул и почему французская гомеопатия популярна в мире, шла речь на пресс-конференции компании **Voiron**, состоявшейся в июне этого года во французском Мессими.

## РАСШИРЯЯ СПЕКТР ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

В 2013 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила новый документ «Стратегия ВОЗ в области традиционной медицины на 2014–2023 гг.» (WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023), который призван содействовать укреплению здоровья граждан, предоставить им возможность свободного выбора метода лечения и защитить потребителей от контрафактной продукции и недобросовестных услуг. В этом документе ВОЗ констатирует рост интереса в разных странах мира, включая государства с высоко развитым и доступным населению здравоохранением, к комплементарной и альтернативной медицине [1]. ВОЗ также рекомендует включать лучшие комплементарные или альтернативные практики в национальные системы здравоохранения. По словам президента ВОЗ Маргарет Чэн, «две системы – традиционная и официальная – могут сочетаться друг с другом в полной гармонии с использованием лучших особенностей и восполнением слабостей каждой из них» [2]. Сегодня по этому пути идут многие страны, причем в ряде государств широко применяется гомеопатия как одно из основных направлений медицины. Речь

прежде всего идет о таких странах, как Германия, Швейцария, в которых стоимость гомеопатических ЛС возмещается страховыми компаниями, а также Франция, Болгария и др.

## ТЕХНОЛОГИЯ, ОПРЕДЕЛИВШАЯ БУДУЩЕЕ

Сегодня гомеопатия является одним из самых распространенных видов комплементарной медицины в мире. Особое место среди производителей гомеопатических препаратов занимают французские и немецкие компании, причем значительную часть продукции они поставляют в другие страны. В компании **Voiron** считают, что важную роль в этом сыграло интенсивное развитие технологий во Франции в 1935–1960 гг., когда существующие на тот момент стандарты фармпроизводства были перенесены и на производство гомеопатических лекарств. С этой целью специалисты компании разработали и запатентовали специфические производственные процессы, ставшие впоследствии эталоном для многих других производителей.

По словам фармацевта Элоди Паке, технологический процесс в **Voiron** начинается с тщательного контроля сырья. К примеру, растения арники горной используются только в свежем виде, а это значит, что их принимают только у сертифицированных



Кристиан Буарон, гендиректор группы компаний **Voiron**,

сборщиков в течение 24 часов после сбора. Все растительное сырье проходит органолептический, ботанический и физико-химический контроль. Она подчеркнула, что фармацевты **Voiron** очень ответственно подходят к отбору источников используемого сырья, учитывая целый ряд важных критериев, влияющих на качество, в т. ч. условия произрастания.

«Мы отдаем предпочтение сырью, полученному в естественной среде, в частности дикорастущим растениям, собранным в экологически чистых районах, – сообщил Жан-Кристоф Байса, главный фармацевт и заместитель гендиректора группы **Voiron**. – На часть растений мы получаем сертификат ECOCERT. Исключение делается для некоторых экзотических растений, которые выращивают в особых искусственных условиях».

В ходе пресс-конференции отмечалось, что если за последние 100 лет сами этапы производства гомеопатического лекарства существенных изменений не претерпели, то технологии, по которым они реализуются, заметно эволюционировали.



Газожидкостная хроматография, а также инфракрасная и ультрафиолетовая спектрометрия позволяют контролировать химический состав лекарств, а метод тройной импрегнации (пропитки) гранул, разработанный в 1961 г. Жаном Буароном, – добиваться однородного нанесения активного вещества. В совокупности все это позволяет обеспечить не только совершенствование технологий, но и долгосрочное развитие для бизнеса, построенного на воспроизведении, казалось бы, традиционных практик.

Сегодня в структуру группы Voiron входят 4 производственные площадки во Франции (в Сент-Фуа-Ле-Лион, Мессими, Монришаре и Монтеверне), на которых заняты 2 562 сотрудника, в т. ч. более 140 фармацевтов. Все площадки сертифицированы по европейскому стандарту GMP, а также проходят инспекционный контроль со стороны стран, где представлена продукция Voiron. Так, например, в 2017 г. состоялась регулярная проверка FDA.

### АКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ

Тщательно подходя к вопросу качества производства своей продукции, руководство группы Voiron обоснованно рассчитывает на ее высокую

востребованность не только во Франции, где любая аптека имеет складские запасы препаратов компании, но и на других мировых рынках. «У нас глобальные планы по реализации наших препаратов в разных странах, включая Россию», – подчеркнул Жан-Кристоф Байса. По словам Бенедикт Саниморт, директора по связям с профессиональным сообществом компании Voiron, уже сегодня продукция компании присутствует в 50 странах. Свыше 50% товарооборота приходится на монопрепараты и около 50% – на многокомпонентные лекарства (предназначенные для безрецептурного отпуска в обычных аптеках).

Между тем Voiron делает ставку на увеличение экспорта монокомпонентных препаратов: именно они являются визитной карточкой компании во Франции, составляя там 70% продаж. В филиалах этот показатель оценивается в 30%. В России же портфель компании пока состоит только из комплексных лекарств, таких как Оциллококцинум, Стодал, Гомеовокс, Дантинорм Бэби, Гомеострес, Арнигель и др.

По словам экспертов, потенциал монокомпонентных лекарств в России и в других странах еще не исчерпан, при том что их могут рекомендовать и назначать как гомеопаты, так

## кроме того...

### Российская компания оспорила патент на тадалафил

Российская фармацевтическая компания «Северная звезда» добилась права на производство аналогов репатентера Сиалис (тадалафил). В соответствии с решением Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент), патент на данный препарат, принадлежавший компании Eli Lilly, признан недействительным на территории России. По словам представитель «Северной звезды», патент сохранял за Eli Lilly право на все перспективные с коммерческой точки зрения дозировки препарата, при этом от предложений российских производителей, изъявивших готовность приобрести лицензию на продажу тадалафила в РФ, зарубежная компания отказывалась. Решение Роспатента еще может быть оспорено в Суде по интеллектуальным правам, но если оно останется в силе, то свои дженерики тадалафила смогут вывести на рынок и другие российские компании. «Северная звезда» выпускает тадалафил под торговым наименованием Тадалафил-СЗ. По данным DSM Group, продажи тадалафила в 2016 и 2017 гг. в России составили 2,8 и 3,3 млрд руб. соответственно.

### Takeda локализовала в Ярославле производство препарата для лечения множественной миеломы

Фармацевтическая компания Takeda объявила об открытии в Ярославле производственного участка по выпуску иксазомиба. Общий объем инвестиций в проект оценивается в 477 млн руб. Иксазомиб – оригинальная разработка Takeda, выпускается в форме капсул и используется в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших ранее как минимум одну линию терапии. Первая партия иксазомиба в готовой лекарственной форме будет выпущена в Ярославле в IV квартале текущего года.



и врачи, не имеющие специализации по гомеопатии. Как отметил Кристиан Буарон, гендиректор группы компаний Voiron, гомеопатические препараты доступны по цене практически любому человеку. Во Франции одна туба с монопрепаратом стоит от 2 €.

Он также сообщил, что в 2019 г. главная производственная площадка группы Voiron, находящаяся в Мессими, удвоит производственные мощности по выпуску монокомпонентных препаратов. С этой целью в 2018 г. был построен новый промышленный корпус для выпуска лекарств в форме гранул и введена в эксплуатацию новая лаборатория.

### ВМЕСТЕ, НО НЕ ВМЕСТО

Недостаток знаний о терапевтическом действии сверхвысоких разведений нередко ограничивает применение гомеопатических ЛС. По словам Кристиана Буарона, на сегодняшний день главная задача исследований в гомеопатии состоит в том, чтобы в достаточной мере изучить уже существующие лекарства и восполнить пробелы в области знаний их фармакологического действия при разных разведениях и на разных культурах. Также необходимо продолжать изучение свойств сверхмалых разведений.

Кстати, одна из последних исследовательских программ (EPI3) проводилась во Франции с участием 825 врачей и более 8,5 тыс. пациентов. Ее целью стало изучение возможности применения данных ЛС у людей, страдающих от расстройств сна, ОРЗ и костно-мышечными нарушениями, поскольку именно на эти недуги жалуются более 50% пациентов терапевта. Выяснилось, что, независимо от того, у какого врача наблюдались больные (у гомеопата или у врача, не назначающего гомеопатию), исходы лечения были практически одинаковы. Однако пациенты, лечившиеся у гомеопатов, использовали меньше нестероидных ЛС, антидепрессантов и антибиотиков.

«Результаты исследования говорят о том, что многие симптомы могут быть купированы с помощью



гомеопатических препаратов, а назначение ЛС данной группы способно удовлетворить потребности довольно большого числа пациентов», – уверена Бенедикт Саниморт.

### ОТВЕТ НА ГЛАВНЫЙ ВОПРОС

Среди тех, кто активно применяет гомеопатию, – Кристель Шарве, руководитель клиники при Медицинском факультете Лиона, акушер-гинеколог. «В рамках моей практики я занимаюсь сопровождением онкологических больных, которых ко мне направляют врачи из специализированной клиники, – сообщила она. – В частности, назначаю онкологическому больному дополнительно гомеопатическое лечение, позволяющее ему легче переносить основную терапию, слежу за тем, чтобы нежелательные эффекты от основной терапии не ухудшали качество его жизни, не снижали комплаентность. Но я никогда не скажу пациенту, что смогу излечить его только с помощью гомеопатических препаратов». По ее словам, уже более 15 лет во Франции гомеопатические препараты используются как дополнение к химиотерапии, неизбежной для онкологических пациентов. В частности, их применяют для коррекции таких побочных эффектов, как язвы во рту, болевой послеоперационный синдром. «С помощью

гомеопатических препаратов удается уменьшить сильные боли в суставах, возникающие у женщин даже через 10 лет после операции по поводу рака груди из-за использования гормональных ЛС», – сообщила Шарве. «Что касается гинекологической практики, то, например, проблему контрацепции я, конечно, решаю при помощи обычных ЛС, – отметил эксперт. – Но когда речь идет о менопаузе и микозах, я успешно использую гомеопатические средства, в т. ч. сочетая их применение с классическими методами лечения. Для меня также важен опыт применения гомеопатических ЛС во время беременности. Кстати, более 50% акушеров Франции сегодня используют в своей практике гомеопатические ЛС. Некоторые родильные дома привлекают дополнительных клиентов, предлагая такую услугу».



### ИСТОЧНИКИ

1. Головизнин М.В. «Herba est ex luce». К вопросу о неконвенциональной медицине в ревматологии. РМЖ, 2018, 4 (I): 25–30.
2. Сафонищева О.Г. Возможности методов комплементарной медицины в персонализированной профилактике и реабилитации неинфекционных заболеваний. Вестник новых медицинских технологий, 2014, 1.





# РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ  
РЫНКЕ РОССИИ  
С 1995 ГОДА



## РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



## КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



## РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ  
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

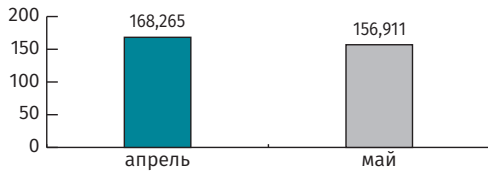
С НАМИ ВЫ  
УСПЕШНЕЕ!

[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)

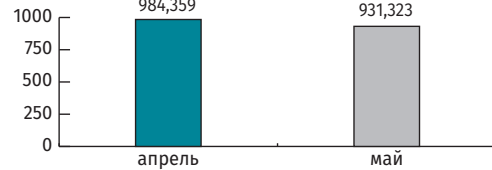
105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)

## ПРОИЗВОДСТВО ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ЗА МАЙ 2018 Г.

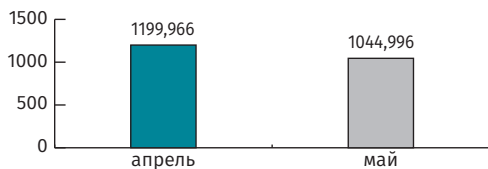
**РИСУНОК 1** Посуда стеклянная для лабораторных, гигиенических или фармацевтических целей; ампулы из стекла, млн шт.



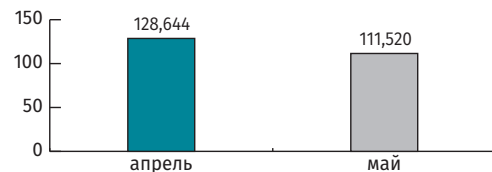
**РИСУНОК 6** Инструменты и приспособления терапевтические; аксессуары протезов и ортопедических приспособлений, млн руб.



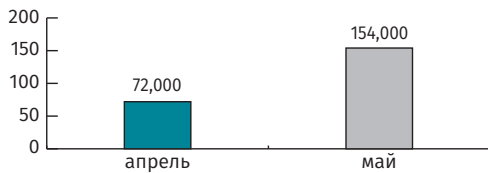
**РИСУНОК 2** Оборудование и приборы для облучения, реабилитации, электрическое диагностическое и терапевтическое, млн руб.



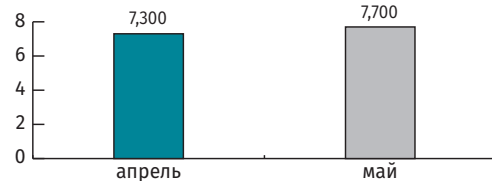
**РИСУНОК 7** Мебель медицинская, включая хирургическую, стоматологическую или ветеринарную, и ее части, млн руб.



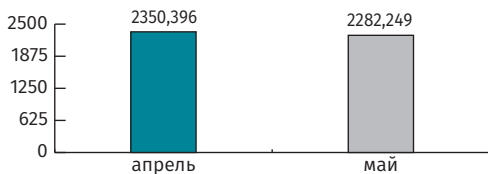
**РИСУНОК 3** Автомобили скорой медицинской помощи, шт.



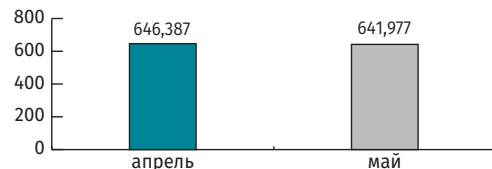
**РИСУНОК 8** Линзы контактные; линзы для очков из различных материалов, тыс. шт.



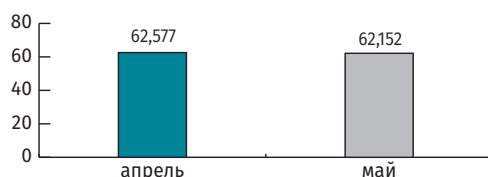
**РИСУНОК 4** Инструменты и оборудование медицинские, млн руб.



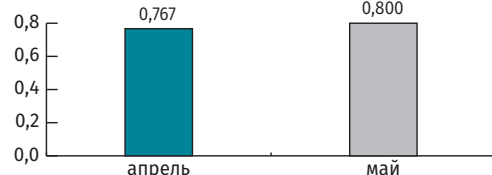
**РИСУНОК 9** Очки для коррекции зрения, защитные или прочие очки или аналогичные оптические приборы, тыс. шт.



**РИСУНОК 5** Шприцы, иглы, катетеры, канюли и аналогичные инструменты, млн шт.



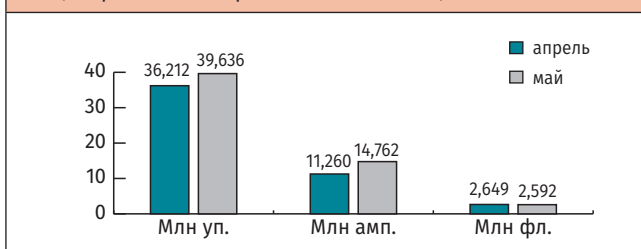
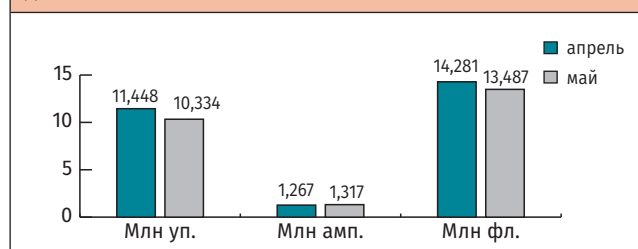
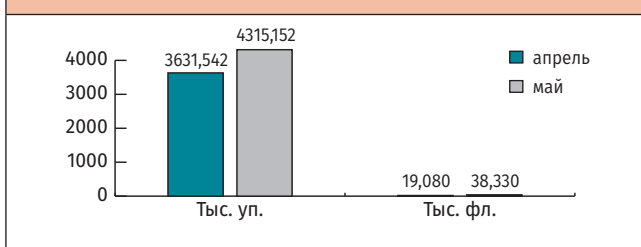
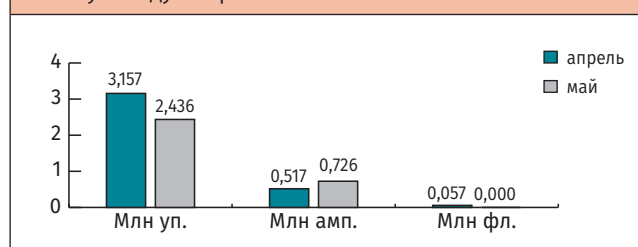
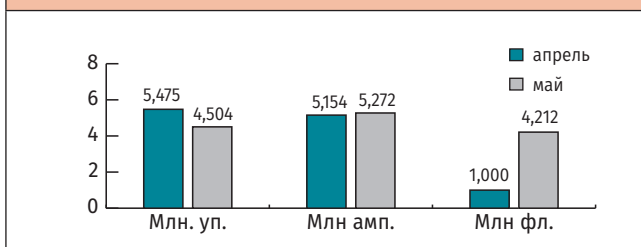
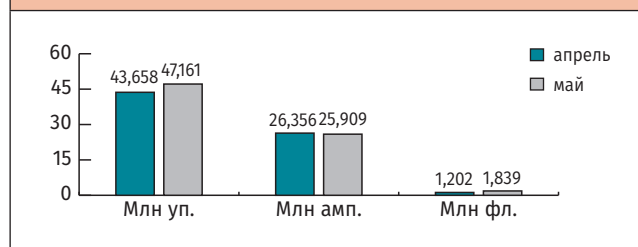
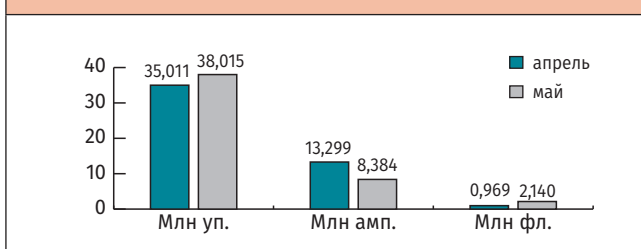
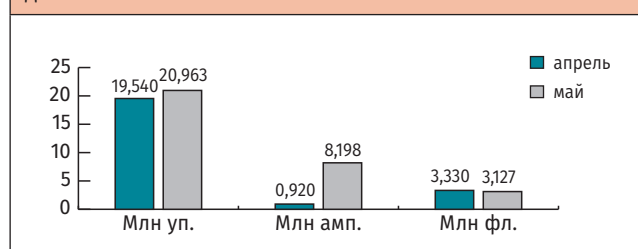
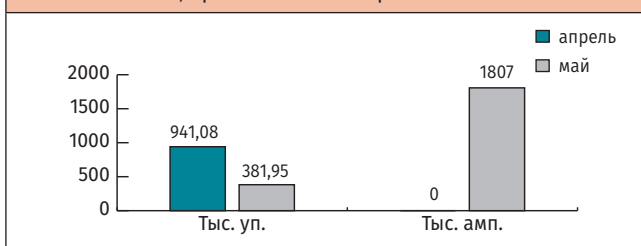
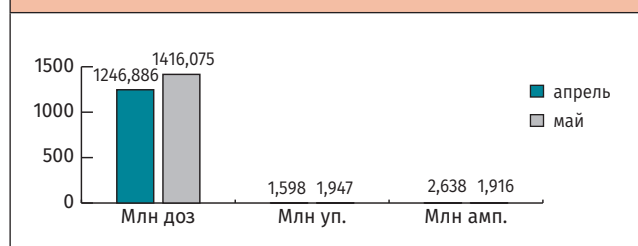
**РИСУНОК 10** Оправы и арматура для очков, защитных очков и аналогичных оптических приборов, тыс. шт.



Примечание. Данные за предыдущий месяц уточнены в отчетном.

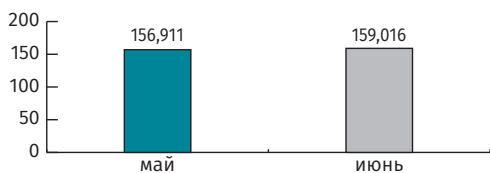


## ДИНАМИКА ПРОИЗВОДСТВА ОСНОВНЫХ ФТГ ЗА МАЙ 2018 Г.

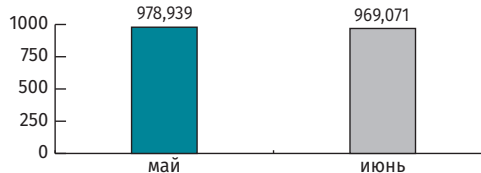
**рисунок 1** Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ**рисунок 6** Препараты противомикробные для системного использования**рисунок 2** Препараты для лечения сахарного диабета**рисунок 7** Препараты противоопухолевые и иммуномодуляторы**рисунок 3** Препараты, влияющие на кроветворение и кровь**рисунок 8** Препараты для лечения нервной системы**рисунок 4** Препараты для лечения сердечно-сосудистой системы**рисунок 9** Препараты для лечения органов дыхательной системы**рисунок 5** Препараты гормональные для системного использования, кроме половых гормонов**рисунок 10** Сыворотки и вакцины

## ПРОИЗВОДСТВО ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ЗА ИЮНЬ 2018 Г.

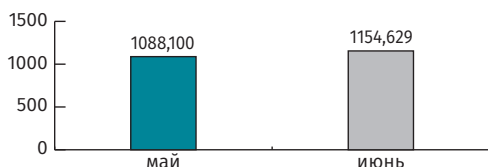
**РИСУНОК 1** Посуда стеклянная для лабораторных, гигиенических или фармацевтических целей; ампулы из стекла, млн шт.



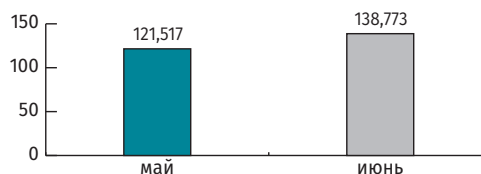
**РИСУНОК 6** Инструменты и приспособления терапевтические; аксессуары протезов и ортопедических приспособлений, млн руб.



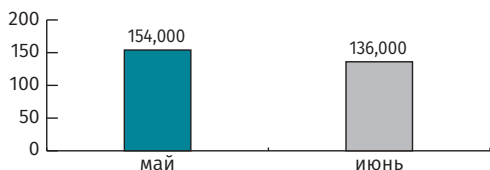
**РИСУНОК 2** Оборудование и приборы для облучения, реабилитации, электрическое диагностическое и терапевтическое, млн руб.



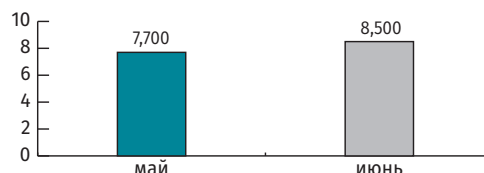
**РИСУНОК 7** Мебель медицинская, включая хирургическую, стоматологическую или ветеринарную, и ее части, млн руб.



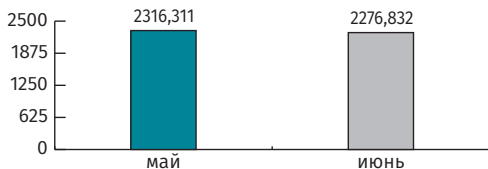
**РИСУНОК 3** Автомобили скорой медицинской помощи, шт.



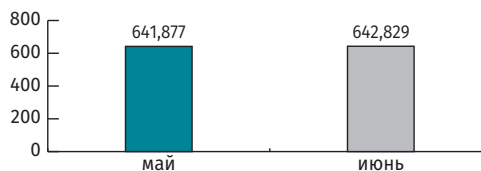
**РИСУНОК 8** Линзы контактные; линзы для очков из различных материалов, тыс. шт.



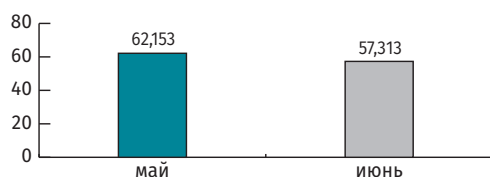
**РИСУНОК 4** Инструменты и оборудование медицинские, млн руб.



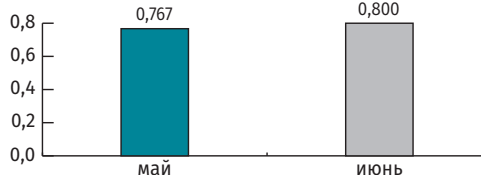
**РИСУНОК 9** Очки для коррекции зрения, защитные или прочие очки или аналогичные оптические приборы, тыс. шт.



**РИСУНОК 5** Шприцы, иглы, катетеры, канюли и аналогичные инструменты, млн шт.

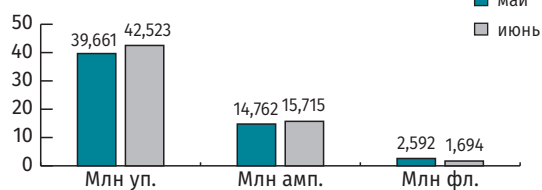
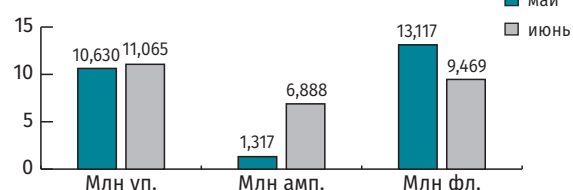
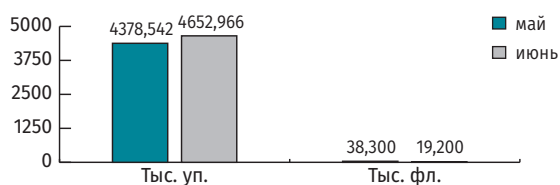
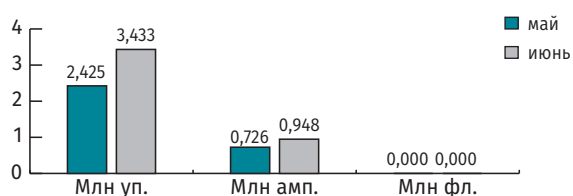
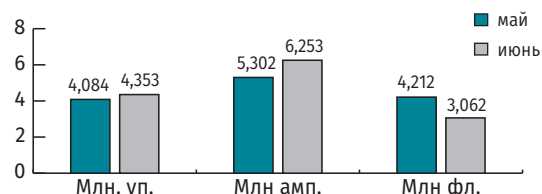
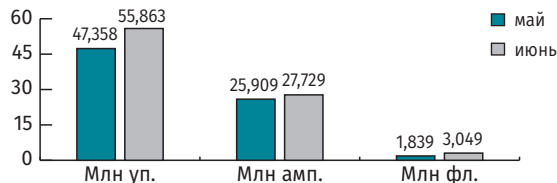
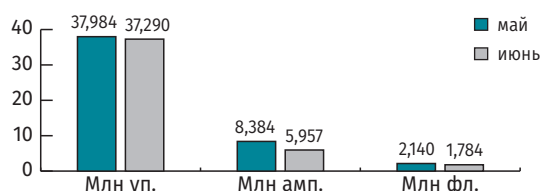
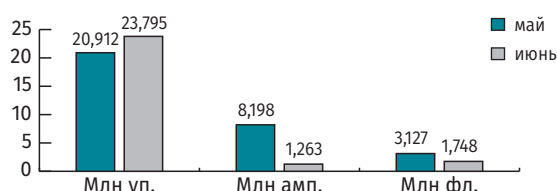
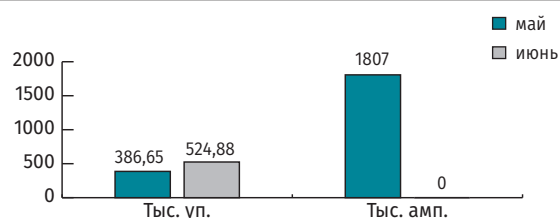
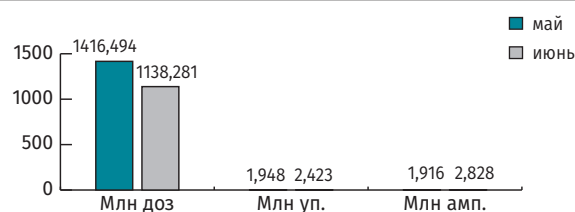


**РИСУНОК 10** Оправы и арматура для очков, защитных очков и аналогичных оптических приборов, тыс. шт.



Примечание. Данные за предыдущий месяц уточнены в отчетном.

## ДИНАМИКА ПРОИЗВОДСТВА ОСНОВНЫХ ФТГ ЗА ИЮНЬ 2018 Г.

**рисунок 1** Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ**рисунок 6** Препараты противомикробные для системного использования**рисунок 2** Препараты для лечения сахарного диабета**рисунок 7** Препараты противоопухолевые и иммуномодуляторы**рисунок 3** Препараты, влияющие на кроветворение и кровь**рисунок 8** Препараты для лечения нервной системы**рисунок 4** Препараты для лечения сердечно-сосудистой системы**рисунок 9** Препараты для лечения органов дыхательной системы**рисунок 5** Препараты гормональные для системного использования, кроме половых гормонов**рисунок 10** Сыворотки и вакцины

Примечание. Данные за предыдущий месяц уточнены в отчетном.

## ТОП-20 МНН ГЛС ПО ОБЪЕМУ ИМПОРТА ГЛС В РОССИЮ В МАРТЕ 2018 Г.

ИМПОРТ

Место в рейтинге	МНН/группировочное наименование	Сумма, млн долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	Леналидомид	20,93	2,66
2	Ривароксабан	18,89	2,40
3	Интерферон бета-1а	13,31	1,69
4	Ксилометазолин	12,81	1,63
5	Микофеноловая кислота	12,43	1,58
6	Имиглюцераза	11,65	1,48
7	Фактор свертывания крови VIII	11,30	1,43
8	Ибупрофен	8,81	1,12
9	Инсулин гларгин	8,60	1,09
10	Экулизумаб	8,41	1,07
11	Нимесулид	8,36	1,06
12	Дабигатрана этексилат	7,87	1,00
13	Панкреатин	7,56	0,96
14	Адеметионин	7,41	0,94
15	Мометазон	7,27	0,92
16	Цетиризин	6,90	0,88
17	Пембролизумаб	6,23	0,79
18	Амоксициллин + Клавулановая кислота	6,15	0,78
19	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	5,99	0,77
20	Эноксапарин натрий	5,69	0,73

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

## ТОП-20 ИМПОРТЕРОВ ГЛС ПО ОБЪЕМУ ИМПОРТА В РОССИЮ В МАРТЕ 2018 Г.

Место в рейтинге	Компания-импортер	Сумма деклараций, млн долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	САНОФИ-АВЕНТИС АО ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО	69,72	8,85
2	БАЙЕР ЗАО	36,73	4,66
3	НОВАРТИС ФАРМА СЕРВИСЕЗ ИНК.	34,14	4,33
4	ТЕВА ООО	32,89	4,17
5	МЕРК ООО	27,00	3,43
6	САНДОЗ ЗАО	26,67	3,39
7	ЭББОТТ ЛАБОРАТОРИЗ ПР-ВО	25,17	3,19
8	ФАРМИМЭКС ОАО	23,85	3,03
9	БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ ФАРМА ПР-ВО	22,31	2,83
10	ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО	21,47	2,73
11	ПФАЙЗЕР ИНТЕРНЕСНЛ ИНК ПР-ВО	20,85	2,65
12	МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО	17,79	2,26
13	ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ПР-ВО	16,67	2,12
14	Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ООО	16,42	2,08
15	ГЛАКСОСМИТКЛЯЙН ХЕЛСКЕР ЗАО	16,42	2,08
16	ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО	15,38	1,95
17	БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ПР-ВО	13,40	1,70
18	КАТREN ЗАО НПК	12,26	1,56
19	КРКА ФАРМА ООО	11,95	1,52
20	ЭГИС ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО	11,82	1,50

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

ИМПОРТ



## ТОП-20 ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ГЛС ПО ОБЪЕМУ ИМПОРТА В РОССИЮ В МАРТЕ 2018 Г.

ИМПОРТ

Место в рейтинге	Корпорации	Сумма, млн долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	САНОФИ-АВЕНТИС	64,76	8,22
2	БАЙЕР ХЕЛСКЭР	40,19	5,10
3	НОВАРТИС	33,86	4,30
4	МЕРК ШАРП И ДОУМ Б.В.	27,65	3,51
5	МЕРК	26,89	3,41
6	ЭББОТ ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД	26,41	3,35
7	САНДОЗ ГРУПП	25,33	3,22
8	БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/МЕНАРИНИ ГРУПП	22,90	2,91
9	ПФАЙЗЕР ИНТЕРНЭШНЛ ИНК	21,30	2,70
10	СЕЛДЖЕН ИНТЕРНЭШНЛ С.А.Р.Л.	20,93	2,66
11	ТЕВА	19,62	2,49
12	КРКА Д.Д.	18,93	2,40
13	ГЛАКСОСМИТКЛЯЙН	16,89	2,14
14	ДЖОНСОН & ДЖОНСОН	16,67	2,12
15	Д-Р РЕДДИ`С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.	16,33	2,07
16	СЕРВЬЕ/ЭГИС	14,34	1,82
17	АКТАВИС АО	14,32	1,82
18	БИОНОРИКА АГ	14,12	1,79
19	ГЕДЕОН РИХТЕР ЛТД	13,63	1,73
20	БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ГМБХ	13,41	1,70

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

## ТОП-20 АТС-ГРУПП 2-ГО УРОВНЯ ПО ОБЪЕМУ ИМПОРТА ГЛС В РОССИЮ В МАРТЕ 2018 Г.

Место в рейтинге	Наименование АТС-группы	Сумма, млн долл.	Доля в общем объеме импорта, %
1	<L04> Иммунодепрессанты	54,43	6,91
2	<B01> Антикоагулянты	47,81	6,07
3	<M01> Противовоспалительные и противоревматические препараты	35,34	4,49
4	<L01> Противоопухолевые препараты	34,04	4,32
5	<A10> Средства для лечения сахарного диабета	30,79	3,91
6	<J01> Антибактериальные препараты для системного использования	27,86	3,54
7	<A16> Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ	25,91	3,29
8	<R01> Назальные препараты	24,62	3,12
9	<G03> Половые гормоны	21,58	2,74
10	<C09> Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин	19,47	2,47
11	<S01> Препараты для лечения заболеваний глаз	18,96	2,41
12	<B02> Гемостатики	18,70	2,37
13	<R06> Антигистаминные препараты системного действия	17,97	2,28
14	<A02> Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности	17,96	2,28
15	<L03> Иммуностимуляторы	16,86	2,14
16	<N06> Психоаналептики	16,84	2,14
17	<R03> Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей	15,29	1,94
18	<N02> Анальгетики	14,23	1,81
19	<R05> Препараты для устранения симптомов простуды и кашля	14,03	1,78
20	<J05> Противовирусные препараты для системного применения	13,50	1,71

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

ИМПОРТ

## ТОП-20 ТОРГОВЫХ НАИМЕНОВАНИЙ ГЛС ПО ОБЪЕМУ ЭКСПОРТА ГЛС ИЗ РОССИИ В МАРТЕ 2018 Г.

Место в рейтинге	ТН	Корпорации	Сумма, млн долл.	Доля в общем объеме экспорта, %
1	Вакцина желтой лихорадки живая сухая	ГУП ПО ПРОИЗВОДСТВУ БАКТЕРИЙНЫХ И ВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИНСТИТУТА ПОЛИОМИЕЛИТА ИМ. М.П. ЧУМАКОВА	1,92	5,40
2	Рибомунил	ПЬЕР ФАБР ГРУПП	1,50	4,21
3	Витапрост форте	СТАДА-НИЖФАРМ	1,07	3,01
4	Виферон	ФЕРОН ООО	1,07	3,00
5	Ацеллбия	БИОКАД ЗАО	0,85	2,38
6	Цефтриаксон	РАЗНЫЕ	0,62	1,73
7	Депантол	СТАДА-НИЖФАРМ	0,56	1,58
8	Кортексин	ГЕРОФАРМ	0,52	1,47
9	Ибупрофен	РАЗНЫЕ	0,46	1,30
10	Реамберин	ПОЛИСАН НТФФ ООО	0,41	1,17
11	Цефазолин	РАЗНЫЕ	0,41	1,15
12	Полисорб МП	ПОЛИСОРБ ЗАО	0,38	1,07
13	Гепарин	РАЗНЫЕ	0,32	0,91
14	Бевацизумаб	БИОКАД	0,30	0,84
15	Селлсепт	Ф. ХОФМАНН ЛЯ РОШ ЛТД	0,29	0,81
16	Анаферон детский	МАТЕРИА МЕДИКА	0,28	0,77
17	Цитрамон	РАЗНЫЕ	0,27	0,76
18	Глицерин	РАЗНЫЕ	0,26	0,74
19	Терафлекс	БАЙЕР ХЕЛСКЭР	0,25	0,72
20	Гонадотропин хорионический	МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД ФУП	0,24	0,69

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

## ТОП-20 АТС-ГРУПП 2-ГО УРОВНЯ ПО ОБЪЕМУ ЭКСПОРТА ГЛС ИЗ РОССИИ В МАРТЕ 2018 Г.

Место в рейтинге	Наименование АТС-группы	Сумма, млн долл.	Доля в общем объеме экспорта, %
1	<L03> Иммуностимуляторы	3,28	9,26
2	<J01> Антибактериальные препараты для системного использования	2,88	8,12
3	<J07> Вакцины	2,03	5,72
4	<M01> Противовоспалительные и противоревматические препараты	2,02	5,71
5	<N06> Психоаналептики	1,70	4,80
6	<L01> Противоопухолевые препараты	1,42	4,00
7	<G04> Препараты для лечения урологических заболеваний	1,38	3,90
8	<N02> Анальгетики	1,07	3,02
9	<C05> Ангиопротекторы	0,82	2,31
10	<G01> Антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний	0,80	2,27
11	<R05> Препараты для устранения симптомов простуды и кашля	0,77	2,17
12	<A07> Противодиарейные препараты	0,76	2,15
13	<B05> Плазмозамещающие и перфузионные растворы	0,76	2,14
14	<C09> Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин	0,65	1,85
15	<A02> Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности	0,64	1,81
16	<A11> Витамины	0,61	1,73
17	<G03> Половые гормоны	0,61	1,72
18	<J05> Противовирусные препараты для системного применения	0,54	1,52
19	<N05> Психотропные препараты	0,54	1,52
20	<C01> Препараты для лечения заболеваний сердца	0,50	1,42

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

## ТОП-20 ИМПОРТЕРОВ ПО ОБЪЕМУ ЭКСПОРТА ГЛС ИЗ РОССИИ В МАРТЕ 2018 Г.

## ИМПОРТ

Место в рейтинге	Компания-импортер	Страна	Сумма деклараций, млн долл.	Доля в общем объеме экспорта, %
1	МЕТРОПОЛИЯ ООО	УКРАИНА	1,61	4,56
2	ШТАДА-УКРАИНА ДОЧЕРНЕЕ ПРЕДПРИЯТИЕ	УКРАИНА	1,55	4,37
3	ПЬЕР ФАБР МЕДИКАМЕНТ ПРОДАКШН	ФРАНЦИЯ	1,50	4,23
4	МЕДИКОДОН ПЛЮС ООО	УКРАИНА	1,45	4,09
5	ЕВРОФАРМ ЛОГИСТИК СИА	ЛАТВИЯ	1,33	3,75
6	АВРОМЕД КОМПАНИ	АЗЕРБАЙДЖАН	1,32	3,73
7	ЮНИСЕФ КОНГО	КОНГО, ДЕМОКРАТИЧЕСКАЯ РЕСПУБЛИКА	1,07	3,01
8	АЛЬБИОН ПРЕМИУМ ПРОДАКШН ООО	УЗБЕКИСТАН	1,01	2,85
9	НАМ ЛИН ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЭНД КЕМИКАЛ КО. ЛТД	ВЬЕТНАМ	0,85	2,39
10	ВИНГЕС ТРАНСФЕР ЛОГИСТИКА УАБ	ЛИТВА	0,83	2,36
11	ЛУГМЕДФАРМ ЛНР ГУП	УКРАИНА	0,83	2,33
12	ЭКВ ЛОГИСТИК УАБ	ЛИТВА	0,76	2,13
13	ЛУГАФАРМОПТ ООО	УКРАИНА	0,70	1,98
14	ВИТРУМ МЕД ЛАЙН ООО	УЗБЕКИСТАН	0,67	1,88
15	МОДЕРН ООО	УКРАИНА	0,67	1,88
16	КРКА Д.Д.	СЛОВЕНИЯ	0,58	1,64
17	ИСИДАФАРМ ООО	УКРАИНА	0,57	1,61
18	ТЕТИС ИНТЕРНАЦИОНАЛ КО	МОЛДОВА	0,52	1,46
19	ЭНГУР СИА	ЛАТВИЯ	0,48	1,35
20	ВИВАФАРМ ООО	МОЛДОВА	0,47	1,33

Источник: «Клифар: Импорт-Экспорт»

## 20 КРУПНЕЙШИХ РЕКЛАМОДАТЕЛЕЙ И РЕКЛАМИРУЕМЫХ МАРОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКИХ СМИ\* В ИЮНЕ 2018 Г.

№	Рекламодатель	Количество выходов
1	ОТИСИФАРМ	18 483
2	SANDOZ FARMA	12 402
3	GSK CONSUMER HEALTHCARE	9 557
4	SANOFI AVENTIS	9 487
5	JOHNSON & JOHNSON	9 109
6	BERLIN-CHEMIE MENARINI GROUP	8 267
7	BAYER AG	8 040
8	TEVA	7 112
9	GALDERMA	4 307
10	EGIS	3 575
11	DR. REDDY'S LABORATORIES	3 140
12	ОЗОН (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ)	2 496
13	RECKITT BENCKISER	2 402
14	STADA CIS	2 134
15	ОБОЛЕНСКОЕ	2 111
16	АСТЕЛЛАС ФАРМА	2 090
17	ИНФАМЕД	2 071
18	INNOTECH INTERNACIONAL	2 002
19	LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS	1 823
20	БОСНАЛЕК	1 389

№	Марка	Количество выходов
1	ЭКЗОДЕРИЛ	6 374
2	ЛИНЕКС	3 261
3	АЦИПОЛ	2 949
4	МИКОДЕРИЛ	2 875
5	ВОЛЬТАРЕН	2 636
6	БАЗИРОН	2 619
7	FENISTIL	2 533
8	ФЛЕБОФА	2 496
9	ИБЕРОГАСТ	2 468
10	ЛИОТОН 1000	2 424
11	ФЛИКСОНАЗЕ	2 324
12	НО-ШПА	2 264
13	ПЕНТАЛГИН	2 260
14	ЭССЕНЦИАЛЕ	2 240
15	ХИЛАК ФОРТЕ	2 145
16	КОМПЛИВИТ	2 073
17	МИРАМИСТИН	2 071
18	ФЛЕБОДИА	2 002
19	ЗОДАК	2 001
20	NUROFEN	1 874

Источник: TNS Gallup AdFact

\* СМИ: ТВ, радио, пресса, наружная реклама. Тип рекламы: ТВ (ролик, спонсорский ролик и анонс спонсорский ролик), радио (ролик), пресса (коммерческая реклама). Категория: «Лекарственные препараты и пищевые добавки». Статистика: Quantity (количество выходов). При мониторинге не регистрируются: ТВ: коммерческие сюжеты, репортажи, редакционные материалы, реклама в бегущих строках (за исключением спонсорства); логотипы и титры на заставках рекламных блоков; реклама SMS-услуг в информационной «панели-плашке» (характерно для музыкального контента); реклама типа Product placement в кинопрограмах. Радио: PR-репортажи; расширенное спонсорство; рекламные сюжеты без упоминания «на правах рекламы». Пресса:

вложения в издания, не имеющие признаков принадлежности к данному изданию; заказные статьи без пометки «реклама»; рекламные съемки; материалы редакционной поддержки; спонсорство рубрик; самореклама изданий (информация о подписке и анонсы следующих номеров); адреса и телефоны магазинов, упоминаемых в данном выпуске издания (в конце журнала). Наружная реклама: реклама с циклом размещения меньше месяца в том случае, если период ее размещения не совпадает с периодом мониторинга; транспаранты – перетяжки; вывески; афиши городской рекламы; автобусные остановки, не имеющие внутренней подсветки; рекламные ролики, транслирующиеся на компьютерных экранах.

## ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «РЕМЕДИУМ»

1. Публикации в журнале подлежат только статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания.

2. Статьи, оформленные не в соответствии с приведенными правилами, не принимаются и не рецензируются.

3. Редакция оставляет за собой право редактирования и отбора материалов для опубликования.

4. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданию научной литературы.

5. Статьи принимаются редакцией к рассмотрению только с направляющим письмом от учреждения, в котором работают авторы, в адрес главного редактора журнала.

6. Статьи следует высылать по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий направляющего письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (\*.pdf).

7. Оформление первой страницы:

- название статьи;
- инициалы и фамилия автора (авторов);
- наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАН и т.п.);
- город, где расположено учреждение и страна;
- рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем индексе обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов;
- в сведениях «Для корреспонденции» указывается фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывается первым.

8. Название статьи должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, биологически активных добавок к пище, продуктов, средств по уходу, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.

9. На отдельной странице размещается резюме (аннотация) статьи на русском языке объемом до 1 500 знаков с пробелами и ключевые слова (не более 8) в порядке значимости. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.

10. Требования к оформлению текста статьи:

- формат листа А4;
- шрифт Times New Roman;
- кегль 12;
- межстрочный интервал 1,5;
- поля: верхнее и нижнее 2,5 см, левое 3,5 см, правое 1,5 см;
- формат документа при отправке в редакцию \*.doc или \*.docx;
- объем статей не более 15 страниц;
- единицы измерения даются в системе СИ;
- употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается;
- все аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании, далее по тексту используется только аббревиатура; малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы.

11. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должна быть указана активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

12. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок к пище и средств по уходу за детьми должно обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

13. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования автором (не по алфавиту!) в строгом соответствии с пристатейным списком литературы, который прилагается в виде отдельного файла. Библиография оформляется в соответствии с форматом Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). В соответствии с этим форматом:

- при цитировании журнальной статьи указываются фамилии и инициалы авторов (если авторов семь и более, то перечисляют первых шесть авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» – в английских), полное название статьи, сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год, том, номер, страницы (первая и последняя);
- при цитировании книжного издания (книги, монографии, материалов конференций и др.) – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания;
- допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

### ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

#### На иностранном языке

Kulikov VA, Sannikov DV, Vavilov VP. Use of the acoustic method of free oscillations for diagnostics of reinforced concrete foundations of contact networks. *Defektoskopiya*, 1998, 7 (3): 40–49.

#### На русском языке

Мартынов С.А. Клинические и патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*, 2008, 39: 16–22.

14. К статье прилагается минимальное количество иллюстративного материала в виде таблиц и рисунков. Редакция оставляет за собой право сокращать количество иллюстративного материала в статье. Местоположение иллюстрации указывается автором в тексте статьи путем установки ссылки на таблицу или рисунок. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания и выделяется курсивом.

### ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ

*рисунок 1, рисунок 2 и т.д., таблица 1, таблица 2 и т.д.*

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы, быть легко читаемыми и понятными, иметь название, единицы измерения каждого показателя, должно быть указано наличие или отсутствие статистической значимости различий данных.

16. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. Иллюстративный материал (рисунки) в виде фотографий (черно-белых или цветных), рисунков представляется в электронном виде в виде отдельных файлов в форматах \*.pdf, \*.tiff, \*.jpeg, \*.eps разрешением не менее 300 dpi, шириной не менее 92 мм. Название рисунков, подписи к ним со всеми обозначениями печатаются на отдельном листе.

18. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

19. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

20. Плата с аспирантов и соискателей за публикацию статей не взимается.



# Простое правило мужского здоровья

*Простагут форте – усиленная формула для лечения аденомы простаты*



1 капсула  
2 раза в день



1x утром  
1x и вечером<sup>1</sup>



Длительность терапии не менее 30 дней



Представительство командитного товарищества "Доктор Вильмар Швабе ГмБХ & Ко. КГ"  
Россия, 119435, г. Москва, Большой Саввинский пер, д.12, стр.16  
Тел.: +7 (495) 665 16 92  
Факс: +7 (495) 665 16 94

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Простагут форте

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Реклама

# РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ Т



НОВИНКА

ЭЛЕВИТ®



**Элевит® 1-й триместр заботится о правильном формировании органов и систем ребенка**

Единственный<sup>1</sup> комплекс для беременных, содержащий 400 мкг фолатов<sup>2</sup> в форме «чистого» метафолина со 100%\* усвоением.

Уникальная<sup>1</sup> полная формула<sup>3</sup>, в которую согласно самым современным рекомендациям, включены йод, железо и витамин D.

1. По результатам исследования, проведенного ЗАО ДСМ групп, по состоянию на август 2017.  
2. 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т.к. согласно инструкции его 451 мкг.  
3. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.  
\* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

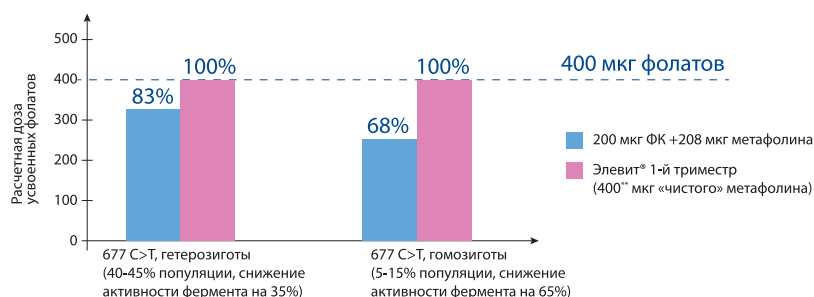
БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ  
РЕКЛАМА

РЕМЕДИУМ №7-8 (256-257) 2018



Элевит® 1-й триместр обеспечивает 100%\* усвоение фолатов, независимо от генетического полиморфизма, т. к. содержит 400 мкг\*\* «чистого» метафолина

Сравнение уровня усвоения фолатов в зависимости от состава комплексов и полиморфизма гена MTHFR<sup>1</sup>



Элевит® планирование и первый триместр имеет полную формулу<sup>4</sup> с 400 мкг\*\* «чистого» метафолина, йодом, железом и витамином D

	Элевит 1-й триместр	Конкурент***
ФОЛАТЫ И ДРУГИЕ ВАЖНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ ДЛЯ ПРЕГНАВИДАРНОГО ПЕРИОДА И ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА		
Метафолин	400** мкг	200 мкг
Фолиевая кислота	нет	200 мкг
Йод	150 мкг	150 мкг
Железо	14 мг	нет
Витамин D	5 мкг	нет
ДРУГИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ		
	Витамины А, В1, В2, В3, В5, В6, В12, С, Е, биотин, кальций, магний, медь, цинк, марганец, селен	Витамины В1, В2, В3, В5, В6, В12, С, Е, биотин

**Метафолин:**  
«Улучшенная» форма фолиевой кислоты со 100%\* усвоением.

**Железо:**  
Предупреждает железодефицит, рекомендовано ВОЗ и РОАГ<sup>2,3</sup>.

**Витамин D:**  
Участвует в формировании скелета, поддерживает развитие иммунитета матери и ребенка, рекомендован РОАГ<sup>3</sup>.

1. Донников А.Е. Мультивитаминные препараты для прегравидарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты. // Медицинский алфавит. 2016. № 17, том № 2 Современная гинекология. с. 13-19. 2. WHO. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016. 3. Серов В.Н. «Информационное письмо для акушеров гинекологов» РМЖ, 2017 № 15. 4. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.  
\* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.  
\*\* 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг. \*\*\* - конкурент (Фембион 1)

Реклама  
АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2.  
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

L.RU.MKT.CC.05.2018.2271

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ  
РЕКЛАМА



АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Через редакцию вы можете оформить подписку с любого номера, в т. ч. на электронную версию

Стоимость подписки на I полугодие 2018 г. – 6 360 руб.  
Стоимость годовой подписки на 2018 г. – 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки  
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.  
Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а / я 8.  
Телефон: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.  
E-mail: PODPISKA@REMEDIUМ.RU, WWW.REMEDIUМ.RU

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ  
ВЫ МОЖЕТЕ:

В любом почтовом отделении  
России по каталогам:

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У наших партнеров:

- Официальный дилер Ремедиум Приволжье, Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В подписных агентствах

- ООО «Информнаука», т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81 www.informnauka.com
- ООО «Руспресса», т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19
- ЗАО «МК-Периодика», т.: (495) 672-70-89
- ООО «Урал-пресс» (филиалы в 52 регионах РФ), т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru
- «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

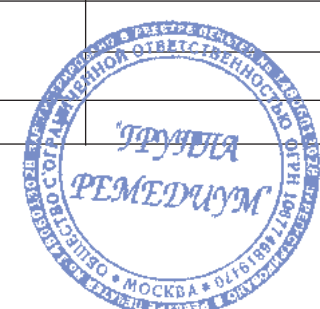
Подписка в Беларуси

- «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

Подписка в Казахстане

- «Казпочта», www.kazpost.kz
- «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-18					
№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» №7-12 (июль – декабрь) 2018 г.	комплект	1	6 600,00	6 600,00
<b>Итого:</b>					6 600,00
<b>В том числе НДС</b>					600,00
<b>Всего к оплате:</b>					6 600,00
<b>К оплате: шесть тысяч шестьсот рублей 00 коп.</b>					
Руководитель предприятия _____ (Макарова Е.Н.)					



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976
Банк получателя:	БИК	044525225
ПАО «Сбербанк» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225