

Легкое
и точное
управление
диабетом.
Доверяйте
подсветке!

Никогда еще мониторинг уровня глюкозы в крови не был таким ярким: точный глюкометр CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН)¹ и его важная функция smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) позволяют вам мгновенно понять результаты проверки уровня глюкозы в крови* с помощью желтого, зеленого или красного света. Объедините функцию smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) с My Patterns (Мои тенденции) в приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) и узнайте больше.

Ваш диабет в новом свете

Contour
plus ONE

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови



Узнайте больше о глюкометре CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) и приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) на: contourplusone.ru

* Перед изменением целевых диапазонов глюкозы в крови необходимо обязательно проконсультироваться с врачом. Предварительно установленные целевые диапазоны глюкометра CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) можно изменить с помощью приложения CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис).

Всегда проверяйте уровень глюкозы в крови вместе с цветковым индикатором, прежде чем вносить какие-либо изменения в лечение, диету или физическую нагрузку.

Ascensia (Асцензия), логотип Ascensia Diabetes Care (Асцензия Диабитис Кеа), Contour (Контур), smartLIGHT (смартЛАЙТ) являются товарными знаками и / или зарегистрированными товарными знаками Ascensia Diabetes Care Holdings AG (Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ). Товарный знак Apple (Эпл) и ее логотип являются торговыми марками компании Apple Inc. (Эпл Инк.), зарегистрированной в США и других странах.

App Store (Эп Стор) является знаком обслуживания Apple Inc (Эпл Инк.). Google Play (Гугл Плей) и логотип Google Play (Гугл Плей) являются торговыми марками Google Inc (Гугл Инк.). Все другие товарные знаки являются собственностью владельцев и используются исключительно в информационных целях. Никакие правовые отношения не вытекают из вышесказанного и не подразумеваются.

© Авторское право 2020 Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ. Все права защищены.

Дата составления: сентябрь 2018. Код: EU_september_18_KG01-14. РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

1 Bailey T. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. Journal of Diabetes Science and Technology. 2017; Vol. 11(4):736-743



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМИТЬСЯ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ

Реклама

РЕМЕДИИ

2 • 2021

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ Т

Аденурик®
фебуксостат

< 360
МКМОЛЬ/Л

Целевой уровень
следует поддерживать
на протяжении
всей жизни²



Реклама

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Теиджин Лимитед, Токио, Япония.

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Аденурик®

фебуксостат

Показания к применению¹:

хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч., в анамнезе).

Способ применения и дозы¹:

- ☀️ Препарат Аденурик® принимают **один раз в сутки**, независимо от приема пищи.
- ☀️ Рекомендованная **начальная доза составляет 80 мг фебуксостата** один раз в сутки.
- ☀️ **Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).**
- ☀️ **Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне применения препарата Аденурик® происходит достаточно быстро**, в связи с чем контроль концентрации мочевой кислоты можно проводить через две недели от начала приема препарата. Если показатель превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л), доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки.
- ☀️ **Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев.**

Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-111017 от 11.10.2017.

2. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** Хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч., в анамнезе). Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайл-Пью (10–15 баллов)); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайл-Пью (7–9 баллов); аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояния после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Побочное действие:** Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания:** Применение препарата Аденурик® не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры.

Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746-130120.

RU-ADE-03-2020-V1-print. Одобрено март 2020.

Реклама

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Теиджин Лимитед, Токио, Япония. ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини». 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>



А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,#}
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации⁴⁻⁶

ЕЩЁ 1357

ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами,

влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровотоочивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор¹, диарея, зуд², кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях³, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноorragию⁴), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁵, лихорадка⁶, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияние после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

¹ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

² наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. 6. Mahant K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. # По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показателями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо). Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1



АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

Реклама

2 • 2021

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ



WWW.REMEDIUM.RU

экспертная зона

Биоаналоги:
современность & рациональность



ПИКРЭЙ

(алпелисиб) таблетки

50 мг • 150 мг • 200 мг

Первый и единственный таргетный препарат — для пациенток с мутацией *PIK3CA* ^{1-2,4}*

- ▶ **Определение мутации *PIK3CA* — новый стандарт диагностики мРМЖ ¹⁻²**
- ▶ **Есть *PIK3CA* мутация — есть план лечения ¹⁻³**

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПИКРЭЙ

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, 150 мг и 200 мг алпелисиба. **Показание к применению.** Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA*+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии. **Дозы и способ применения** Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки без перерывов. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. • Детский возраст до 18 лет. • Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности** • Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции). Отмечались серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию и анафилактический шок). • Тяжелые кожные реакции. Отмечались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса–Джонсона (ССД), многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). • Гипергликемия. Отмечалось развитие гипергликемии. • Пневмонит. Возможен пневмонит, включая серьезные случаи пневмонита/острого интерстициального заболевания легких. **Нежелательные лекарственные реакции Очень часто (≥ 10%):** анемия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, диспепсия, повышенная утомляемость, воспаление слизистых, периферический отек, лихорадка, сухость слизистых, инфекция мочевыводящих путей, пониженная масса тела, повышенный уровень креатинина в крови, гипергликемия, пониженный аппетит, головная боль, дисгевзия, сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи, повышенное активированное частичное тромбопластиновое время, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аланинаминотрансферазы, пониженный альбумин, пониженный уровень кальция (с поправкой на альбумин), повышенная активность гамма-глутамилтрансферазы, повышенный уровень глюкозы в плазме, пониженный уровень глюкозы в плазме, повышенная активность липазы. **Взаимодействие.** • Следует соблюдать осторожность при применении с препаратами: элтромбопаг, ларатиниб, пантопразол, рифампицин, рибоциклиб, энкорафениб, варфарин, бупропион, гормональные контрацептивы.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

1367012/Piqray/Adv module/A5-A4/08 20/1



ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
Тел: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68
www.novartis.ru

Реклама

1. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Дата последнего доступа 14.07.2020. 2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Дата последнего доступа 14.07.2020. 3. Семиглазова Т.Ю. с соавт. Фарматека. 2020. 7:15-23. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020.

* Пикрэй является истинно таргетным препаратом, блокирующим фосфат идилинитол-3-киназу (PI3K), которая гиперактивна в клетках рака молочной железы в результате мутации гена *PIK3CA*. Мутации гена *PIK3CA* являются стабильным прогностическим и предиктивным маркером HR+ HER2- мРМЖ. Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессировавшим заболеванием во время/после проведения режимов эндокринной терапии. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t Дата последнего доступа: 15.07.2020

СОДЕРЖАНИЕ

Экспертная зона

14.02.03. 14.04.03.

- 8 Р.Р. Ниязов, М.А. Драницына, А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина**
Биоаналоги: воспроизведение клинического профиля с помощью современных биотехнологий

Фармрынок

14.03.06. 14.04.03.

- 25 Надежда Калинина, Анастасия Шестовец**
Российский фармацевтический рынок по итогам I квартала 2021 года
- 30 Надежда Калинина**
Обзор тендерных закупок группы L01 – «Противоопухолевые препараты»
- 32 Юлия Нечаева**
Импорт фармацевтических субстанций в Россию в 2020 году
- 36 Николай Беспалов, Павел Расщупкин**
Рейтинг аптечных сетей России по итогам I квартала 2021 года
- 37 Инновации, изменившие парадигму лечения рака молочной железы. Интервью с Евгением Имянитовым**
- 39 Репродуктивное здоровье женщины: современные реалии. Интервью с Верой Прилепской**
- 43 Виктор Гандель**
COVID-19: не вакциной единой
- 53 «Пациенты с рассеянным склерозом имеют широкий спектр проблем – как медицинского, так и социального плана». Интервью с Марией Давыдовской**
- 58 Юлия Прожерина, Ирина Широкова**
Подагра: новое в клинических рекомендациях
- 62 Алексей Водовозов**
Современный подход к терапии язвенного колита: обновленные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации
- 70 О.П. Алексеева**
Современные принципы диагностики и лечения железодефицитной анемии и дефицита железа при заболеваниях гастроэнтерологического профиля: обзор современных клинических рекомендаций

- 79** Диабетическая полинейропатия – от профилактики к патогенетически обоснованному лечению. Интервью с Александром Аметовым

- 84 Юлия Прожерина**
Фибрилляция предсердий: ключевые аспекты терапии и место ПОАК

- 86 Анастасия Шестовец**
На страже здоровья кожи

Менеджмент

14.03.06. 14.04.03.

- 91 А.Г. Толкушин, М.Э. Холонья-Волосков, Н.Л. Погудина**
Подготовка предложения о включении препарата в перечень ЖНВЛП. Критические пункты
- 100 Екатерина Куминова**
Маркировка: переход на новый уровень

Промышленность

14.02.03. 14.04.03.

- 102 Светлана Романова**
Фармацевтическая промышленность за 2020 год
- 107 Светлана Романова**
Рейтинг предприятий фармпромышленности по объему валовой прибыли за 2020 год

Фармпост

- 111 Екатерина Куминова**
Доступность vs инновации: в поисках баланса
- 113 Вера Капля-Бубенец**
Преемственность поколений: GxP-академия объединит опыт и знания фармацевтических инспекторов
- 115 Екатерина Куминова**
На ПМЭФ был подписан ряд соглашений в области фармацевтической и медицинской промышленности
- 118** Производство медицинской продукции за февраль 2021 года
- 119** Производство медицинской продукции за март 2021 года
- 120** Фармацевтическая реклама ЛП и БАД в российских СМИ в марте 2021 года

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ишмухаметов А.А., главный редактор, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» Минобрнауки России, завкафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов 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., председатель межвузовского комитета по этике, Россия

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-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» 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»

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

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-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Подпрудников 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 (EPMA) (Брюссель, Евросоюз)

Трофимова Е.О., д.ф.н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» 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 Europaischen Qualitaetspreises (EFQM) (Germany)

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



Учредитель и издатель:  ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»


Адрес учредителя, издательства и редакции: 105005, Москва, набережная Академика Туполева, д. 15, корп. 2.

Тел./факс: +7 (495) 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 №ФЦ77-31224 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. **Каталог «Пресса России» – подписной индекс 43043, каталог «Почта России» – подписной индекс ПА220.**



Редакция не несет ответственность за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах.

Типография ООО «Графика». Номер подписан в печать 24.06.2021 г. Общий тираж 12 000.

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

www.Remedium.ru; www.remedium-journal.ru

podpiska@remedium.ru; reklama@remedium.ru

Журнал «Ремедиум» доступен в  

Цена свободная. © Ремедиум, 2021

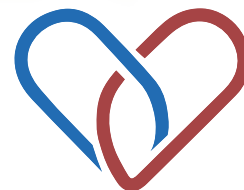
АТТЕНТО®

амлодипин + оломесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:

 Эффективное снижение АД^{1,2}

 Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



Реклама

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аттенто®

Показания к применению: Эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии оломесартана медоксомилом или амлодипином).

Противопоказания: повышенная чувствительность к оломесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин; опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. С осторожностью: стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; ангионевротический отек в анамнезе; гипонатриемия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20–60 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; одновременное применение с ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III–IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС); артериальная гипотензия; ишемические цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы.

Способ применения и дозы: Препарат Аттенто® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг. Максимальная суточная доза оломесартана медоксомила составляет 40 мг.

Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Аттенто® являются периферические отеки (11,3%), головная боль (5,3%) и головокружение (4,5%). Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттенто® ЛП - 003818-191219.

* Оломесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней. АД – артериальное давление.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускают по рецепту.

RU_Attento_04_2020_v1_print одобрен 07.2020

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147–56.

2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30(4):587–604

3. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:S13–7

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



very important person важно • интересно • полезно



Появился механизм перераспределения незарегистрированных лекарств для пациентов с тяжелыми неврологическими заболеваниями

Регионы России получат возможность оперативно обмениваться запасами незарегистрированных лекарств для пациентов с неврологическими и иными заболеваниями. Об этом сообщил 21 июня премьер-министр РФ Михаил Мишустин на совещании со своими заместителями.

Речь идет о наркотических и психотропных препаратах. Теперь неиспользованные запасы таких лекарств будут регулярно перераспределяться между регионами. 16 июня 2021 г. премьером было подписано соответствующее постановление правительства № 912. Им вносятся изменения в постановление правительства от 5 марта 2020 г. № 230.

Региональные органы здравоохранения будут каждый квартал направлять в Минпромторг данные о невостребованных остатках того или иного препарата и при необходимости подавать заявки на дополнительную партию лекарств с приложением гарантийного письма об оплате услуг по его перевозке за счет средств бюджета субъекта Российской Федерации.

На основе полученной информации министерство будет перераспределять медикаменты между регионами. Таким образом, пациенты смогут оперативно получать необходимое лечение, не дожидаясь закупки и ввоза в страну новой партии незарегистрированных лекарств, – считают в правительстве.

В постановлении сказано, что новый порядок будет действовать до 31 декабря 2023 г. «За это время должно быть налажено производство таких препаратов в России», – пояснил глава правительства на совещании.

Правительство уточнило правила онлайн-продажи лекарств

Несетевым аптекам разрешат вести дистанционную торговлю лекарствами, а покупать препараты можно будет на маркетплейсах. Новый порядок онлайн-продажи и доставки безрецептурных медикаментов начнет действовать с 1 сентября 2021 г.

Постановлением правительства № 827 от 31 мая 2021 г. исключается требование к организациям иметь не менее 10 аптек на территории России и собственный сайт в интернете и предоставляется возможность заключать договоры с владельцами агрегаторов, чтобы размещать предложения и вести торговлю с помощью их сайтов.

Кроме того, правила дополняются положением о регулировке цен. Так, при дистанционной продаже цены на лекарства не должны быть выше тех, что установлены в самой аптеке. Еще один важный момент – ответственность за условия хранения и качество лекарств несут аптечные организации, даже если медикаменты были куплены на сайте партнера и доставлены курьерскими компаниями.

Правила выдачи разрешений на дистанционную продажу медикаментов были утверждены правительством в мае 2020 г. Вести такую торговлю могут аптечные организации, которые имеют лицензию на фармацевтическую деятельность и соответствующее разрешение от Росздравнадзора.

Россия официально вступила на путь борьбы с гепатитом С

Хронический гепатит С стал первым хроническим инфекционным заболеванием, которое можно победить полностью без вакцинации. Именно поэтому массовая диагностика и лечение этого заболевания стали одной из ключевых задач в достижении глобальной цели, поставленной Всемирной организацией здравоохранения – элиминировать вирусные гепатиты к 2030 г. В настоящее время в России охват терапией хронического гепатита С (ХГС) не превышает 2–3% от числа инфицированных и значительно меньше числа новых случаев в год, также не решены вопросы с доступностью диагностики.

В апреле этого года Владимир Путин впервые озвучил в Послании Федеральному Собранию РФ необходимость борьбы с гепатитом С, чтобы минимизировать риски распространения данного заболевания. Пока рабочая группа Минздрава РФ обсуждает мероприятия для реализации этого поручения, медицинское и пациентское сообщество выражают надежду, что для снижения

заболеваемости гепатитом С будут выбраны наиболее эффективные подходы.

В рамках Конгресса инфекционистов и конференции «Белые ночи гепатологии», где традиционно проблема гепатита С занимает важное место в повестке, международные и российские эксперты делились опытом применения самых современных препаратов для лечения ХГС, обсуждали проблемы трудных пациентов, для решения которых, к счастью, в России уже доступны мощные прямые противовирусные препараты последнего поколения.

Международная практика демонстрирует оптимальный путь к элиминации ХГС – использование коротких пангенотипных схем, которые не только высокоэффективны, но и значительно сокращают нагрузку на систему здравоохранения за счет меньшего количества обращений к врачу, сокращения объема мониторинга и диагностики, что крайне важно в условиях непрекращающейся

МАВИРЕТ

глекапревир/пибрентасвир

Сильный союзник в борьбе с вирусом гепатита С

Сила
Высокая эффективность
в отношении ВГС всех генотипов*1,2

Скорость
8-недельная терапия подходит более чем
для 90% пациентов с ХГС^{-1,3,4}

Стабильность
Благоприятный профиль безопасности
у взрослых и детей^{5,6}
Не требует добавления рибавирина¹

*Генотипы 1-6

¹ На основании расчетных данных о доле пациентов, которым показан 8-недельный курс Мавирина по инструкции к препарату в РФ, в общей популяции ВГС-инфицированных больных в России.

² Инструкция по применению препарата Мавирет в РФ, <https://rosminzdr.ru>, обращение 1.02.2021, Z. Brown S et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial, 2020 Mar;27(3):441-449, 3. Лименов Н.Н., Комарова С.В., Карадашова И.В., Циклова Н.Н., Волкова Е.В., Чуланов В.Л. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. Инфекционные болезни, 2018; 16(3): 37-45, DOI: 10.20953/1729-9226-2018-3-37-45, 4. С.Е. Шандына, З.З. Буневич, Е.Н. Никуликина, А.Л. Филатова, Н.А. Мухин. Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (1), 27-34, 5. E. Gane et al. Clin Infect Dis, Safety and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infections and Compensated Liver Disease 2019 Oct 30;69(10):1657-1664, 6. MJ Jonas et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Patients with Genotypes 1-6 Chronic HCV Infection: Part 1 of the Dora Study HEPATOLOGY, VOLUME 68, NUMBER 1 (SUPPL), page 1347A, Abstr 2379.

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: ЛП-004904, МНН: Глекапревир + Пибрентасвир, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное средство, КОД АТХ: J05AP57, ПОКАЗАНИЯ: лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому действующему веществу препарата или к любому из вспомогательных веществ; пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью); совместное применение с атазанавиром, аторвастатином, симвастатином, дабигатраном этексилатом, препаратами, содержащими эстрадиол, сильными индукторами P-гликопротеина и CYP3A, например, рифампицином, карбамазепином, препаратами зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum), фенбарбиталом, фенитоином, примидоном; детский возраст до 12 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: применять совместно с омега-3 кислотами (40 мг), флувастатином, ритонавиром, эфавирензом, поливизиром/ритонавиром, ловастатином, циклоsporином (≤100 мг в день), дигоксином, правастатином, розувастатином, фувазастатином, пивастатином, такролимусом, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Рекомендуемая доза для взрослых и детей с 12 лет – 300 мг/120 мг в 1 прием (3 таблетки по 100 мг/40 мг) 1 раз в сутки во время еды (см. табл.1 и табл.2). Пациентом после трансплантации печени препарат Мавирет необходимо применять в течение как минимум 12 недель (см. раздел полной инструкции по применению «Особые указания»). В случае если пациенту назначена более длительная терапия (в течение 16 недель), и во время терапии была проведена трансплантация печени, то 16-недельный курс лечения должен быть доведен до конца. ПРОПУСК ПРИЕМА ПРЕПАРАТА: В случае пропуска Мавирина можно принять в течение 18 часов после планового времени приема. Если с момента планового времени приема прошло более 18 часов, не следует принимать пропущенную дозу, а следующую дозу следует принять в обычное время по расписанию. Не следует принимать двойную дозу препарата. Если в течение 3 часов после приема произошла рвота, то необходимо принять дополнительную дозу препарата. Если рвота произошла позднее 3 часов после применения препарата Мавирет, то прием дополнительной дозы не требуется. Рекомендации к применению у пациентов пожилого возраста, детей, пациентов с нарушенной функцией почек, пациентов после трансплантации печени или почки, пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 содержатся в полной инструкции по применению. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: оценка безопасности у взрослых пациентов с компенсированной функцией печени (с циррозом печени или без него) проведена по результатам исследований фазы 2 и 3, в которых участвовали около 2 300 взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, получавших Мавирет в течение 8, 12 или 16 недель. Очень частые нежелательные реакции (> 1/10): головная боль, утомляемость. Частые нежелательные реакции (> 1/100 до < 1/10): тошнота, диарея, астения. Менее чем у 0,1% взрослых пациентов, получавших лечение препаратом Мавирет, развились серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). 0,1% взрослых пациентов окончательно прекратили лечение по причине развития нежелательных реакций. Тип и тяжесть нежелательных реакций у взрослых пациентов с циррозом печени были сопоставимы с таковыми у пациентов без цирроза печени. Безопасность препарата Мавирет у детей, инфицированных ВГС генотипов 1-6 оценивалась в открытом исследовании 2/3 фазы с участием 47 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, получавших терапию в течение 8-16 недель. Нежелательные реакции, зафиксированные в ходе данного исследования были сопоставимы с реакциями, наблюдаемыми у взрослых пациентов. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: описаны в полной инструкции по применению. Список препаратов, противопоказанных к применению с препаратом Мавирет, указан в разделе «Противопоказания». ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Перед началом терапии все пациенты должны пройти обследование на наличие ВГВ. Пациенты с конифейцией ВГВ/ВГС подвержены риску реактивации ВГВ, поэтому следует проводить их мониторинг и ведение с соблюдением современных рекомендаций. Безопасность и эффективность применения у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не оценивались. Лечение должно основываться на оценке потенциальной пользы и рисков для каждого конкретного пациента. Мавирет не рекомендуется при печеночной недостаточности средней тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью). У пациентов может наблюдаться улучшение функционирования печени в результате лечения ХВГС, выражающееся в улучшении метаболизма глюкозы в печени. Для пациентов с диабетом это означает улучшение показателей уровня глюкозы в крови. Редкие случаи симптоматической гипогликемии были зарегистрированы в рамках терапии препаратами прямого противовирусного действия, поэтому у пациентов с диабетом рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови для определения целесообразности коррекции доз сахароснижающих препаратов. ВНИМАНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ: Препарат не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг. По 3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере. По 7 блистеров в пачке картонной, по 4 пачки картонных вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. ХРАНИТЬ: при температуре не выше 25°C. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: ООО «БЕББИ», Россия 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ: Фурнье Лабораториз Айрленд Лимитед, Ирландия. Энгрэув, Карригтвилл, Ко. Корк, Ирландия. ФАБОВИШК.

УПАКОВЩИК, ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА: 3666 Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия, Кноллштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия. В случае упаковки/выпускающего контроля качества на территории РФ указывают: Производитель готовой лекарственной формы: Фурнье Лабораториз Айрленд Лимитед, Ирландия / Fournier Laboratories Ireland Limited, Ireland Энгрэув, Карригтвилл, Ко. Корк, Ирландия / Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland. Фасовщик (первичная упаковка) 3666 Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany Кноллштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия / Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany, Упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества АО «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Суванский район, с. Северное, мкр. Харитоново, тел./факс: (4942) 650-806 Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «БЕББИ»- 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

ТАБЛ. 1 РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ

Популяция пациентов	Рекомендованная продолжительность лечения	
	Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1-6	8 недель	8 недель

ТАБЛ. 2 РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, НЕ ОТВЕТИВШИХ НА ПРЕДЫДУЩУЮ ТЕРАПИЮ

Популяция пациентов	Предшествующий режим терапии	Рекомендованная продолжительность лечения	
		Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1	Ингибиторы NS5A ¹ без предшествующей терапии ингибиторами протазы NS3/4A	16 недель	16 недель
	Ингибиторы протазы NS3/4A ² без предшествующей терапии ингибиторами NS5A	12 недель	12 недель
ГТ 1, 2, 4, 5 или 6	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.	8 недель	12 недель
ГТ 3	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин	16 недель	16 недель

¹ В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую ледипасвир и соfosбувир или даклатасвир с пегилированным интерфероном и рибавирином.

² В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую симтепревир и соfosбувир, или симтепревир, боцепревир, или телпревир с пегилированным интерфероном или рибавирином



Производство Спутника V наращивается

Соглашения между Российским фондом прямых инвестиций (РФПИ) и ведущими фармацевтическими компаниями позволяют произвести в 2021 г. количество вакцины от коронавируса «Спутник V» достаточное, чтобы привить 800 млн человек. Об этом 4 июня в интервью телеканалу Bloomberg Television заявил глава РФПИ Кирилл Дмитриев. Речь идет о более 20 производителях в 14 странах мира. В России все больше компаний подключаются к производству этой вакцины. В конце июня – начале июля контрактное производство вакцины «Спутник Лайт» запустит «Р-Фарм», об этом сообщил на ПМФЭ-2021 гендиректор компании Василий Игнатъев. Заказ размещает ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. «Генериум» с июля 2021 г. начнет производить по 20 млн доз вакцины в месяц, таким образом, годовой объем производства приблизится к 200–300 млн доз. Новый завод по производству вакцины от коронавируса компания ввела в эксплуатацию весной 2021 г. Объем инвестиций в создание производства вакцины составил более 5 млрд рублей. Компания начала работу с институтом Гамалеи над вакциной «Спутник V» в августе 2020 г. С осени прошлого года на производственных мощностях компании было произведено более 30 млн доз вакцины.

В тестовом режиме запущен прототип фармреестра

Роспатент представил прототип Реестра действующих веществ, обладающих фармакологической активностью и охраняемых патентом на изобретение. Презентация состоялась 30 июня в онлайн-формате. Совместно с органами власти и участниками рынка Роспатент отработал принципы формирования реестра, в частности, был определен перечень включаемых в него сведений, а также порядок их представления и синхронизации. Теперь необходимо принятие соответствующего нормативного правового акта, отмечают в ведомстве. О планах запуска фармреестра было объявлено в ноябре 2020 г. Реестр разрабатывается Роспатентом в соответствии с поручением премьер-министра Михаила Мишустина. Он создается для того, чтобы обеспечить заинтересованных лиц достоверной информацией о патентной охране лекарственных средств и предотвратить недобросовестные практики, связанные с выходом на рынок дженериков до истечения срока действия патента на оригинальный препарат. Реестр будет открытым, содержащаяся в нем информация позволит избежать споров о правах на лекарственные средства, считают в службе. «Обеспечение доступа к Реестру всех заинтересованных лиц, участников рынка, государственных и контролирующих органов позволит усовершенствовать систему государственной регистрации лекарственных препаратов», – убежден руководитель Роспатента Григорий Ивлиев. Вопрос защиты интеллектуальных прав в фарминдустрии – один из наиболее болезненных. Создание данного реестра было ответом на запрос отрасли. По мнению сопредседателя комитета «Деловой России» по развитию фармацевтической отрасли Ирины Панариной, критически важно запустить Реестр в этом году как на национальном уровне, так и на уровне ЕАЭС, чтобы сделать единый рынок более прозрачным и стимулировать инвестиционную активность.

Создание регистров пациентов – важный этап цифровизации здравоохранения

Москва – единственный мегаполис, где все поликлиники объединены в единую медицинскую информационную систему. Количество пользователей ЕМИАС уже превышает 9 млн человек. Такие данные привела председатель Комитета Совета Федерации по социальной политике Инна Святенко, выступая на Форуме инновационных технологий «InfoSpace» 25 июня в Москве. По словам сенатора, идет активное подключение к ЕМИАС стационаров, на сегодняшний день их в системе 39. «Условия пандемии способствовали прорывному развитию электронного документооборота в медицине, – отметила И. Святенко. – В рекордные сроки был создан регистр пациентов с COVID-19 и пневмонией, который позволил мониторить ситуацию в стране в режиме реального времени. Следующим шагом должно стать создание регистров пациентов других профилей (онкология, ССЗ, и т.д.)». В феврале 2021 г. был закреплен правовой статус электронного документооборота, что позволило медицинским организациям отказаться от бумажной документации. По словам спикера, это вдвое сократило нагрузку на медработников.

Минздрав разработал рекомендации по ревакцинации от коронавируса

Минздрав утвердил временные рекомендации о порядке вакцинации населения от COVID-19 и направил их в регионы. Там сказано, что после достижения коллективного иммунитета прививаться нужно будет раз в год. Кроме того, иммунизация будет проводиться независимо от титра антител. В стране сохраняется сложная эпидемиологическая обстановка. В сутки фиксируют больше 20 тыс. новых случаев инфицирования, появляются новые штаммы. Формирование коллективного иммунитета является основной задачей здравоохранения, поэтому в

период роста заболеваемости власти призывают граждан, сделавших прививку более полугода назад, к повторной вакцинации. Они рассчитывают к августу привить 60–70% населения. «Ревакцинация необходима как переболевшим, так и привившимся, – заявил министр здравоохранения Михаил Мурашко, – Ревакцинация позволяет нам сегодня не привязываться к тому или иному штамму, потому что достаточный уровень антител создает хорошую протективную защиту». Граждане смогут привиться любой зарегистрированной в РФ вакциной. Если при первичной вакцинации отмечались серьезные нежелательные явления, ревакцинироваться можно будет другим препаратом.

Риалтрис® (мометазон + олопатадин) GLENMARK (Индия)



ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО: мометазона фуруат 25 мкг и олопатадин 600 мкг

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: мометазон + олопатадин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: спрей назальный дозированный

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: деконгестанты и другие назальные лекарственные препараты для местного применения

Код АТХ: R01AD

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: симптоматическая терапия сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей старше 12 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к мометазона фуруату, олопатадина гидрохлориду или к любому из вспомогательных веществ; недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости; беременность и период грудного вскармливания; наличие нелеченой местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости; детский возраст до 12 лет.

Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Регистрационный номер: ЛП-006768

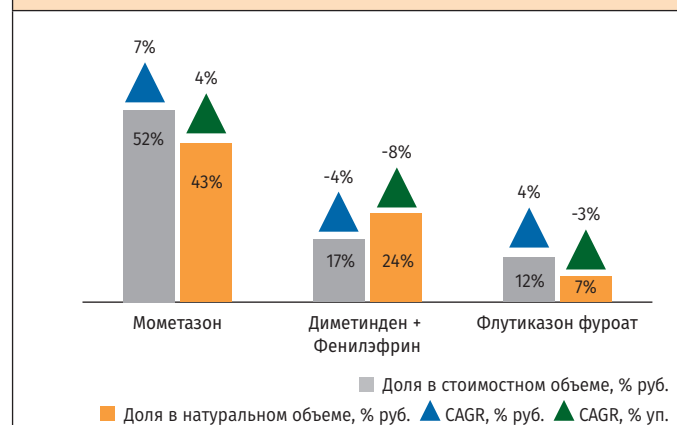
Дата регистрации: 09.02.2021

Дата решения: 09.02.2021

Рынок назальных противоаллергических препаратов

Аллергический ринит (АР) – гетерогенное заболевание, обусловленное IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности [1]. Распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32%, в России – 10–24%. Важно отметить низкую обращаемость пациентов на ранней стадии развития заболевания, а также связанную с этим относительно высокую вероятность развития бронхиальной астмы (у 15–38% больных АР) [2]. Фармакотерапия для контроля симптомов АР включает применение назальных противоаллергических ЛП, в частности средства с содержанием глюкокортикостероидов [2]. По итогам 2020 г. объем аптечных продаж данной группы препаратов достиг 7 млрд руб. в ценах конечного потребления и 13,5 млн упак. При этом более 50% стоимостного объема продаж и более 40% натурального приходится на ЛП МНН мометазон. Спрос на препараты этого действующего вещества растет на протяжении последних трех лет (рис.).

РИСУНОК. Динамика аптечных продаж и доли препаратов ключевых МНН назальных противоаллергических ЛП в 2018–2020 гг.



Источник: розничный аудит IQVIA

В феврале 2021 г. МЗ РФ зарегистрировало новый ЛП для терапии аллергического ринита в форме назального спрея Риалтрис® (мометазон + олопатадин). Фиксированная комбинация Риалтрис® помогает минимизировать симптомы аллергического ринита, такие как заложенность носа, насморк, чихание, зуд в носу, слезотечение, зуд и покраснение глаз. Терапевтические свойства мометазона (синтетического глюкокортикостероида для местного применения) в данном ЛП дополнены антигистаминным действием олопатадина (антагониста H1-гистаминовых рецепторов), что обеспечивает быстрое начало действия (через 10 минут после применения) и стабильную эффективность у пациентов с сезонным и круглогодичным ринитом (до 52 недель). Риалтрис® – единственная в России комбинация мометазона и антигистаминного препарата, разрешенная к применению у взрослых и детей старше 12 лет. [3]. Риалтрис® появится на аптечных полках уже летом 2021 г.

ИСТОЧНИКИ

1. Чотчаева А.А., Колотилина А.И., Корсунский И.А. и др. Аллергический ринит: подход к диагностике и лечению. РМЖ. 2018;(9).
2. Клинические рекомендации по лечению аллергического ринита Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов. 2018 г.
3. Инструкция по применению препарата Риалтрис®.



ЭКСПЕРТНАЯ ЗОНА

14.02.03. Общественное
здоровье и здравоохранение

14.04.03. Организация
фармацевтического дела



<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-8-24>

Биоаналоги: воспроизведение клинического профиля с помощью современных биотехнологий

Р.Р. Ниязов, к.м.н., М.А. Драницына, А.Н. Васильев, д.биол.н., Е.В. Гавришина, к.м.н.

Центр научного консультирования, Россия, Москва

Биоаналог является биологическим лекарственным препаратом, который содержит версию действующего вещества ранее разрешенного оригинального биопрепарата. Подход к разработке биоаналогов кардинально отличается от разработки оригинального биопрепарата, поскольку основные усилия направлены на максимально точное воспроизведение действующего вещества оригинального биопрепарата. Концепция биоаналогичности признает невозможность полного воспроизведения оригинального биопрепарата и тем самым допускает определенные различия, если они не влияют на клинический профиль. Для установления биоаналогичности необходим обширный комплекс аналитических испытаний, и обнаруженные структурные различия далее оцениваются в функциональных испытаниях. Дальнейшие (до)клинические исследования нужны, чтобы доказать, что применение биоаналога приводит к такому же клиническому результату, как и применение оригинального биопрепарата, а не для того, чтобы заново подтвердить безопасность и эффективность.

Ключевые слова: биоаналог, биосимиляр, биотехнология, вариабельность, сопоставимость

Biosimilars: reproduction of the clinical profile using modern biotechnology

Ravil R. Niyazov, Cand. Sci. (Med.), Margarita A. Dranitsyna, Andrey N. Vasiliev, Dr. Sci. (Biol.), Elena V. Gavrishina, Cand. Sci. (Med.)
Center of Scientific Advice, Russia, Moscow

A biosimilar is a biological medicinal product whose active substance is a version of an active substance of the previously authorised biological medicinal product. The approach taken to develop biosimilar products is fundamentally different from the one used for a new biological medicinal product because the main efforts are directed towards reproducing the original active substance to the greatest possible extent. The biosimilarity concept recognises that it is impossible to reproduce the original biopharmaceutical in full. Thus, it allows for certain differences if they do not cause a significant negative impact from the clinical point of view. To show biosimilarity, an extensive analytical testing program should be implemented where all detected differences are then evaluated in the functional assays. The subsequent non-clinical or clinical tests are needed to demonstrate that the biosimilar delivers the same clinical effect as the reference biological product, but not to prove, yet again, the safety and efficacy of the biological active substance per se by reproducing the development program of the reference biologic.

Keywords: biosimilar, biotechnology, variability, comparability

ЭВОЛЮЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЙ И КОНЦЕПЦИЯ «ПРЕПАРАТ ЕСТЬ ПРОЦЕСС»

В 1982 г. в США было выдано разрешение на продажу генно-инженерного инсулина для лечения пациентов с сахарным диабетом, что ознаменовало начало новой биотехнологической эры в фармацевтике, поскольку это был первый «одобренный» лекарственный препарат, полученный исключительно с помощью биотехнологического синтеза [1].

По сравнению с использованием сырья животного происхождения биотехнологическое производство высокомолекулярных соединений, прежде всего белков, обладает рядом преимуществ, таких как:

- высокая стандартизация получаемого продукта: однородность белкового состава, низкое содержание примесей, стабильная биологическая активность;
- значительно больший выход производственных процессов: возможность отказаться от использования вытяжек и экстрактов из сельскохозяйственных животных;
- возможность производить практически любые сложные белковые соединения;
- максимально возможное снижение рисков микробной, вирусной и прионной контаминации, которая характерна для препаратов, получаемых из экстрактов и вытяжек

животных, и, следовательно, нивелирование рисков соответствующих нежелательных реакций.

Генная инженерия и достижения в области современной биообработки позволили не только воспроизводить природные белки или модифицировать их, оптимизируя свойства под конкретные терапевтические нужды, но и создавать новые белки, не существующие в природе, обладающие при этом высоким терапевтическим потенциалом, прежде всего моноклональные антитела и их фрагменты, белки слияния, конъюгаты «антитело – лекарство», биспецифичные антитела, а также белковые соединения с использованием аминокислот, не встречающихся в природе, и т.д. Современные достижения в этой области позволяют не только превращать клетки-продуценты в «фабрики» по производству требуемых белков, являющихся чужеродными для таких клеток-продуцентов, но, что еще более важно, превращать клетки в фабрики по производству таких же клеток («фабрики» производят «фабрики») [2]. Вместе с тем такое производство требует больших усилий, поскольку как сами клетки, так и получаемые из них белковые продукты очень требовательны к условиям наработки, производства, дальнейшей очистки, получения дозированных препаратов, их хранения, транспортировки,

приготовления препаратов для введения пациенту и собственно введения в организм человека [3].

Биотехнологическое производство белковых лекарственных препаратов очень быстро привело к осознанию того, насколько сильно дизайн и исполнение каждой стадии получения белка влияют на итоговые характеристики желаемого продукта, его безопасность и эффективность.

Так, для получения генно-инженерного полностью человеческого моноклонального антитела чаще всего используют культуру клеток яичника китайского хомячка (СНО). Клетки СНО генетически модифицируют (трансдуцируют) с использованием гена моноклонального антитела, полученного, например, с помощью технологии фагового дисплея при поиске реактивных антител против разрабатываемой мишени заболевания. После успешной трансдукции из полученного пула клеток выбирают одну клетку, которая обладает наиболее привлекательными свойствами с точки зрения генетической стабильности и дальнейшего производства и клонируют ее для создания системы банков клеток.

После получения банка клеток всякий раз для производства серии моноклонального антитела ампулу из банка клеток (как правило, рабочего) вводят в производственный

РИСУНОК 1. Генетическая разработка: генетическая модификация клеток СНО с целью создания банка клеток, способных синтезировать требуемое моноклональное антитело

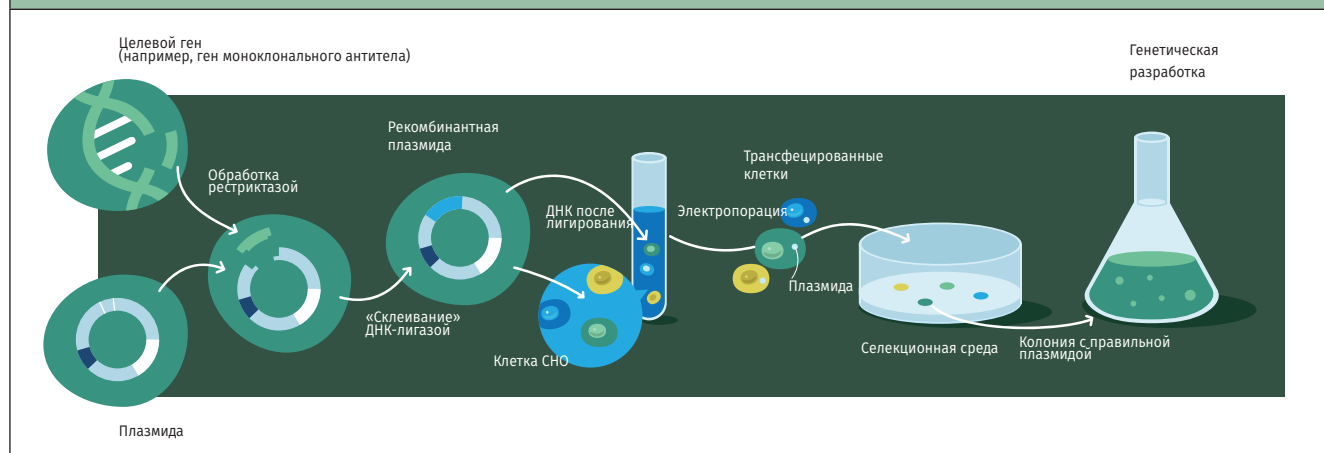
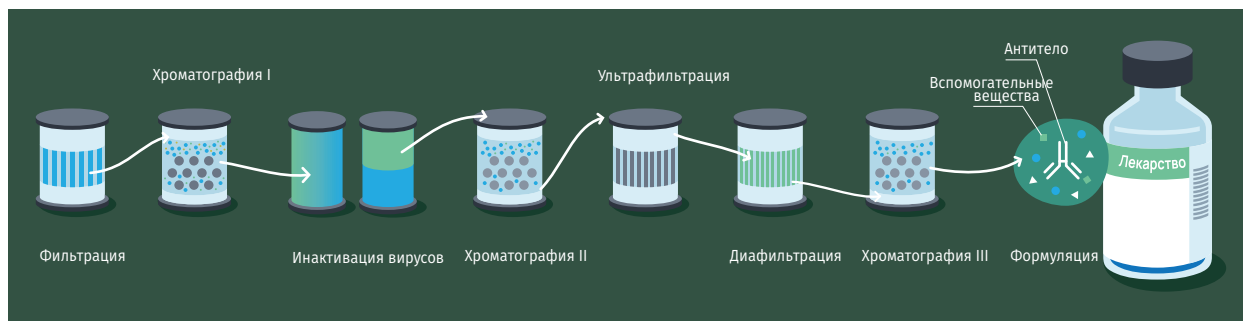


РИСУНОК 2. Вышестоящий процесс. Предусматривает наращивание клеток СНО для биосинтеза моноклонального антитела в больших объемах в производственном биореакторе



РИСУНОК 3. Нижестоящий процесс. Предусматривает выделение молекулы моноклонального антитела и его очистку вплоть до приготовления раствора для введения



цикл. Это означает, что клетки многократно наращивают до образования достаточной биомассы. После получения достаточного количества продуцента при помощи физического или химического воздействия клетки переводят в фазу активного биосинтеза моноклонального антитела. Биосинтез происходит в промышленном биореакторе. Моноклональные антитела секретируются в реакторную жидкость.

После завершения биосинтеза (суммарно стадии наращивания и биосинтеза называют вышестоящим процессом) переходят к осветлению клеточной культуры. Сначала с помощью различных методов удаляют клетки и клеточные осколки, а также, насколько возможно, ДНК и собственные белки продуцента и другие макромолекулярные комплексы. Далее фильтрат подвергают многостадийной очистке с помощью

различных методов, в первую очередь хроматографических. Кроме того, фильтрат, содержащий моноклональные антитела, подвергают воздействию химических факторов для инактивации вирусов. Химическая инактивация вирусов в совокупности с методами очистки позволяет максимально удалить любые вирусы, которые могли присутствовать на этапе наращивания. В конце полученный раствор моноклонального антитела подвергают заключительной очистке и фильтрации в щадящих условиях, чтобы максимально избавиться от всех возможных остаточных производственных примесей (ДНК, других белков СНО, липидов, компонентов питательных сред и компонентов, использованных на стадиях очистки) и молекулярных примесей (молекул моноклонального антитела с неправильной конформацией, чрезмерно

окисленных или восстановленных форм, укороченных форм, фрагментов, неполных комплексов и т.д.). Кроме того, на заключительных стадиях продукт подвергают концентрированию, т.е. удалению излишков воды, чтобы отдельные дозы препарата можно было расфасовать в небольшие контейнеры, удобные для хранения, дозирования и введения. Наконец, после получения продукта возможна его модификация с целью присоединения к нему низкомолекулярных соединений (например, для получения конъюгатов «антитело – лекарство») или полимеров для модификации фармакокинетики. Весь процесс от ввода в производство рабочего банка клеток и до получения готового продукта может занимать 1–2 мес. Приведенное описание позволяет в целом представить сложность биотехнологических процессов.

Каждая из стадий биотехнологического производства – получение и наращивание культуры клеток, биосинтез, осветление культуры, а также очистка, концентрирование и глянецвание фильтрата – может быть выполнена с использованием различных подходов и во множестве вариаций со своими достоинствами и недостатками с точки зрения производительности, скорости выполнения, влияния на характеристики продукта, экономичности, а также совместимости с технологиями на предыдущих и последующих стадиях. Условия реализации технологии, например используемые питательные среды, режимы наращивания и биосинтеза, фильтрации и хроматографирования, финишной очистки и концентрирования, могут существенно влиять на качество получаемого белка, остаточные производственные и молекулярные примеси, стабильность при хранении и биологическую активность моноклональных антител [4]. Эту закономерность можно экстраполировать на биотехнологическое производство любых других белков, причем степень влияния процесса производства на его результат тем выше, чем сложнее молекула [5]. То есть получение моноклональных антител и ферментов гораздо сильнее подвержено влиянию технологий производства, чем получение белков меньшего размера (например, инсулина или гормона роста) [6].

Опыт, накопленный в этой сфере за последние 40 лет, позволил лучше понять, каким образом конкретные технологии, используемые в производстве исходные и сырьевые материалы, различные добавки, условия выполнения отдельных стадий влияют на характеристики получаемого белка [7]. Вместе с тем столь высокая сложность всего комплекса мероприятий по получению белков с использованием биотехнологий пока не позволяет обнаружить и в полной мере контролировать все существующие зависимости между процессом производства

и характеристиками получаемого белкового препарата.

В связи с этим (чтобы дополнительно подчеркнуть критическую важность условий процесса биотехнологического производства) в отрасли сформировалось видение, согласно которому процесс есть продукт (*process is the biologic*) [8]: характеристики получаемого белкового продукта (его качество), определяющие профиль безопасности и эффективности, неотделимы от условий и параметров его производства. Такое понимание имеет конкретное практическое следствие: если условия процесса производства сильно влияют на качество получаемого продукта, то и изменение таких условий потенциально влечет за собой получение продукта с другими характеристиками, а по сути, нового продукта [9]. Сложность белковых молекул, обусловленная их размерами и микроструктурой, не позволяет до конца прогнозировать то, каким образом изменение, даже несущественное с точки зрения молекулярного строения белка или незначительное с точки зрения изменения профиля сопутствующих примесей, может повлиять на биологические и клинические характеристики такого нового белкового препарата (например, на биологическую активность, иммуногенность, профиль токсичности, период полувыведения). Поэтому для оценки изменений профиля безопасности и эффективности и подтверждения отсутствия неприемлемых отклонений в результате изменений процесса требуется сравнить продукт, полученный с помощью модифицированной технологии производства, с продуктом, полученным посредством неизменного процесса, в отношении которого были проведены опорные доклинические и клинические исследования, доказывающие его приемлемую безопасность и эффективность [10]. Иными словами, необходимо удостовериться, что изменение биотехнологического процесса не привело к получению нового белкового

лекарственного препарата, не изученного ранее и требующего изучения в рамках новой масштабной программы доклинической и клинической разработки. Такое сравнение, как правило, предусматривает оценку двух препаратов (нового и полученного в рамках неизменного процесса) не только с точки зрения целевой белковой молекулы и сопоставимости примесей и агрегатов, но и с точки зрения биологической активности, потенциально не ограничиваясь *in vitro*-биологическими тестами с обоснованной необходимостью проведения исследований на животных или на людях [11].

Модернизация технологий является неотъемлемой частью производства любых лекарственных препаратов и их компонентов (т.е. действующих веществ, вспомогательных веществ, элементов упаковки), а также производственного оборудования (биореакторов, фильтров, хроматографических систем для препаративной хроматографии) и сырьевых материалов, например питательных сред, пеногасителей, буферов, элюентов и т.д. Необходимость изменений может диктоваться как научно-техническим прогрессом, так и экономическими соображениями, например уходом с рынка поставщиков материалов, желанием оптимизировать производство для экономии на издержках [12]. Иногда изменения вносятся по требованию регуляторов, например в случае запрета использования материалов, получаемых от крупного рогатого скота, при культивировании клеток из-за риска прионных заболеваний. Как отмечено выше, в биотехнологическом производстве такие изменения играют особую важную роль ввиду их потенциального влияния на характеристики получаемого продукта. На сегодняшний день благодаря накопленному опыту производители научились модифицировать процессы без существенного влияния на профиль качества, безопасности и эффективности. Это возможно только в том случае, если производитель досконально знает

свой процесс производства и имеет полный контроль над ним [13].

В целом внесение изменений достаточно распространено и может происходить на разных стадиях процесса производства. Очевидно, что чем раньше в технологической цепочке находится подвергаемая модификации стадия производства, тем выше шанс, что изменение будет иметь последствия для качества препарата, а значит, может оказаться значимым для профиля безопасности или эффективности, включая иммуногенность. Например, изменение условий культивирования (продолжительности или питательной среды) несет гораздо больший риск для показателей качества препарата, чем изменение условий препаративной хроматографии, используемой для очистки белка (средний риск), тогда как изменение поставщика первичной упаковки (например, ампулы) будет нести еще меньший риск [10]. Во многих случаях специалисты отрасли научились прогнозировать, как те или иные изменения, типичные для биотехнологического производства, будут сказываться на характеристиках конечного продукта. Так или иначе, любое вносимое изменение требует проведения многоуровневых сравнительных испытаний, объем которых диктуется как степенью потенциального риска повлиять на характеристики препарата, так и результатами более ранних программ сравнительных испытаний.

Для успешного внесения изменений, т.е. такой модификации процесса, после которой не произойдет неприемлемого изменения показателей качества и ухудшения профиля безопасности и эффективности лекарственного препарата, необходимо хорошее знание и понимание процесса производства, влияния условий производства и характеристик, используемых в производстве материалов, на качество получаемого продукта. В ряде случаев понимание закономерностей и стандартизация биотехнологических производств достигли таких высот,

что стало возможно, при соблюдении соответствующих условий, отделение процесса производства от получаемого продукта. По этой причине в настоящее время произошел сдвиг от парадигмы «процесс есть продукт» в сторону представления, согласно которому «биопроцесс может влиять на биопрепарат» (the biologic process may impact the biologic product) [8].

Прогресс в области аналитических и биоаналитических технологий делает возможным моделирование и тонкий контроль биотехнологических процессов, внесение в них изменений без существенного негативного влияния на результат [14, 15]. Аналитические технологии представляют собой методы анализа, позволяющие на молекулярном и надмолекулярном уровне охарактеризовать структурные или функциональные свойства изучаемых продуктов в экспериментах без использования живых организмов (животных или людей), т.е. *in vitro* или *ex vivo*. Биоаналитические методы направлены на оценку структурных и функциональных свойств изучаемых веществ в биологических средах (например, в крови, лимфе, спинномозговой жидкости) или в тканях животных или людей в рамках доклинических или клинических исследований (т.е. в условиях *in vivo*). Использование и тех и других методов критично для понимания, происходит ли изменение структурных или функциональных свойств под влиянием изменений, вносимых на различных стадиях процесса производства. Современные технологии анализа, если применяются комплексно, позволяют выявить практически любые различия в структуре или функциональной активности изучаемых белковых молекул или их производных (например, гликопротеинов, каковыми являются все антитела) как при сравнении препаратов, произведенных до и после внесения изменений в процесс производства, так и препаратов, получаемых разными производителями [16]. Важным

условием при этом является выбор правильного комплекса аналитических и функциональных испытаний, основанных на высокостандартизованных методиках и позволяющих максимально подробно охарактеризовать биологическую молекулу [17]. При этом современный аналитический опыт свидетельствует, что не все структурные изменения влияют на функциональную активность и общие биологические свойства молекулы (например, фармакокинетику, иммуногенность) [18–21]. Аналитические методы позволяют уловить и с высокой точностью количественно измерить наличие веществ, близких по структуре к желаемому белку, но все же отличающихся от него незначительными структурными характеристиками, если рассматривать с точки зрения всей молекулы [16]. Такие вещества называются родственными вариантами: родственными по отношению к желаемому продукту, являющемуся целью производства. Родственные варианты (вещества) могут обладать похожей на желаемый продукт или сильно отличающейся активностью либо токсичностью [22]. Под влиянием изменений процесса производства может происходить изменение как качественного, так и количественного профиля родственных вариантов. Вместе с тем из-за отсутствия полного механистического понимания того, как обнаруживаемые структурные различия (которые неизбежны) влияют на показатели клинической эффективности и безопасности, нередко при изменении процесса производства возникает необходимость оценки клинической значимости любых различий в профиле родственных вариантов, чтобы подтвердить, что не произошло дрейфа клинических характеристик, которые были установлены в опорных (регистрационных) клинических исследованиях оригинального биопрепарата [10].

Все более широкое применение находят принципы обратной инженерии для проектирования новых

процессов получения терапевтических белков на основе исключительно характеристик конечного продукта, которое, однако, базируется на глубоком понимании зависимости определенных характеристик качества получаемого продукта от вариаций условий производства [23]. Это позволило в отсутствие знаний о процессе производства оригинального продукта получать терапевтические белки, которые по своим клиническим характеристикам не отличаются от оригинальных биопрепаратов [24]. Одинаковые или сходные клинические характеристики оригинального и копируемого биопрепаратов означают достижение эквивалентного клинического ответа, не позволяющего отличить применение биопрепарата, полученного с помощью оригинального процесса производства, от биопрепарата, полученного с помощью нового процесса производства, созданного в отсутствие полных знаний об оригинальном процессе [25].

ГЕНЕРИКИ¹ И БИОАНАЛОГИ/БИОСИМИЛЯРЫ

Инновации являются основным двигателем медицины, однако только доступность медицинской помощи позволяет ощутимо влиять на здоровье людей с помощью достижений фармакологии и биотехнологии. Поэтому тиражирование достижений медицинской науки (при условии справедливой защиты разработчиков инновационных лекарств), делающее их доступными для людей независимо от достатка, не менее значимо для здравоохранения [26]. В фармацевтической сфере копирование оригинальных разработок идет в двух направлениях:

1) создание воспроизведенных лекарственных препаратов, представляющих собой копии оригинальных лекарственных препаратов, содержащих низкомолекулярные действующие вещества (т.е. генериков), и 2) разработка аналогичных биологических лекарственных

препаратов, представляющих собой версии оригинальных препаратов, содержащих действующие вещества биологического или биотехнологического происхождения (т.е. биоаналогов).

Постоянное удорожание медицинской помощи вынуждает искать возможности для экономии средств, затрачиваемых на лекарства, без ущерба для их эффективности и безопасности. По этой причине копирование оригинальных разработок играет важную роль в обеспечении доступности фармакотерапии [27]. Например, благодаря применению воспроизведенных препаратов в 2019 г. в США было сэкономлено около 300 млрд долл. [28]. При этом экономия, полученная за счет назначения биоаналогов, не превысила 1 млрд долл., тогда как оценочная недополученная экономия составила около 10 млрд долл. за период 2016–2019 гг., т.е. с момента выхода первого биоаналога на рынок США [29]. Воспроизведенные лекарства в Европейском союзе также являются источником существенной экономии: их использование в 2016 г. позволило сэкономить около 100 млрд евро [30]. Применение неоригинальных лекарств (копий) имеет большое значение и для российского здравоохранения. Причинами относительно скромных объемов сэкономленных средств в отношении биоаналогов являются более позднее их появление на рынке, большие инвестиции в разработку и большая себестоимость. Принципиально важным аспектом создания неоригинальных лекарств (копий) является необходимость сохранения профиля безопасности и эффективности оригинального лекарственного препарата без воспроизведения программы его разработки в полном объеме [31]. В этом случае цель состоит в максимальном воспроизведении лекарства как результата процесса производства с помощью некоторого нового процесса, созданного без полного знания условий производства оригинального препарата [32]. Таким

образом, задача состоит в том, чтобы доказать сопоставимость «материальных» свойств копии и оригинального лекарства и их компонентов, а также их поведения в организме. Успешное подтверждение сопоставимости обосновывает экстраполяцию профиля безопасности и эффективности оригинального препарата без необходимости повторения длительной и дорогостоящей программы доклинических и клинических исследований.

Сокращение объема доклинических и клинических исследований при разработке копий оригинальных лекарств продиктовано не только экономическими соображениями, но и этическими мотивами, поскольку неприемлемо подвергать животных и людей испытаниям, если новые данные не будут иметь дополнительной ценности для медицинской науки и общества. Дублирование экспериментов приводит к необоснованной отсрочке предоставления доступа на рынок более экономичным лекарствам, при этом пациенты подвергаются неоправданному риску в клинических исследованиях в тех случаях, когда они избыточны [33, 34].

Различия лекарственных препаратов, содержащих низкомолекулярные действующие вещества, получаемые путем химического синтеза (и приравненные к ним), и биопрепаратов, т.е. лекарственных препаратов, содержащих высокомолекулярные действующие вещества (гетерополимеры), получаемые из биологических источников (как правило, белки и гликопротеины), обуславливают существование двух выше-названных направлений в копировании оригинальных разработок и, соответственно, двух разных подходов к созданию копий, опирающихся на единые принципы, но достаточно отличающихся друг от друга, чтобы рассматривать их отдельно [24, 31, 32, 35].

Биопрепараты, разработанные с целью повторения оригинальных биопрепаратов, сначала именовались как follow-on, т.е. последующие

¹ Понятия «воспроизведенный лекарственный препарат» и «генерик» являются синонимами.

биопрепараты. Термин был введен, чтобы четко обозначить отсутствие идентичности между оригинальным и повторным биопрепаратами [36]. Отсутствие полной идентичности объясняется отсутствием идентичности биотехнологического процесса производства и его влиянием на характеристики получаемого продукта. В этом состоит принципиальное отличие «последующих» биопрепаратов от воспроизведенных лекарств, содержащих низкомолекулярные вещества, поскольку последние – результат химического синтеза и потому являются высокохарактеризованными изолированными молекулярными сущностями [37, 38].

Однако термин follow-on не стал широкоупотребимым, потому что сам по себе не подразумевал сходства копируемого биопрепарата с оригинальным биопрепаратом [36]. Позже законодательством Европейского союза было введено понятие similar biological medicinal product или сокращенно biosimilar [35]. После того как термин был принят и в США в 2010 г. [39], он прижился и стал общепринятым для категории биопрепаратов, получаемых с помощью обратной инженерии с целью воспроизведения клинических характеристик оригинального биопрепарата. В русскоязычной среде слово similar стали переводить как «аналогичный», «подобный» и даже «аналоговый», в результате возникли термины «биоаналог» и «биоподобие», кроме того, используется и простая транслитерация – биосимиляр. Таким образом, какой-либо единый консенсусный вариант перевода пока не выработан. Авторы настоящей работы предпочитают использовать слово «биоаналог» в силу его благозвучия, признавая определенные недостатки в его использовании и отсутствие принципиальных отличий от других вариантов перевода англоязычного слова biosimilar. Именно этот термин и будет использоваться далее в статье.

Термин «биоаналог» призван подчеркнуть, что действующее вещество повторенных биопрепаратов, как правило, не является точной копией действующего вещества оригинала, что имеет место в случае воспроизведенных лекарственных препаратов – генериков (generic (англ.) – не имеющий отличительных особенностей с точки зрения качества или применения). Европейское определение биоаналога разъясняет суть отличий биоаналога и генерика. В соответствии с руководством по аналогичным биологическим лекарственным препаратам ЕМА (European Medicines Agency – Европейское агентство по лекарствам), биоаналог – это биологический лекарственный препарат, который содержит версию действующего вещества ранее разрешенного в Европейской экономической зоне оригинального биологического лекарственного препарата (референтного лекарственного препарата) [35]. Таким образом, действующее вещество биоаналога – это априори вариант/версия действующего вещества оригинального биопрепарата, а не точная копия последнего. В отношении биоаналога необходимо установить аналогичность референтному лекарственному препарату с точки зрения характеристик качества, биологической активности, безопасности и эффективности на основании комплекса всесторонних испытаний на сопоставимость. В таком контексте сразу привлекает внимание определение воспроизведенного препарата, которое также представлено в законодательстве Евросоюза: под воспроизведенным лекарственным препаратом понимается лекарственный препарат с одинаковым качественным и количественным составом действующих веществ и имеющий ту же лекарственную форму, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена с помощью соответствующих исследований биодоступности [40]. Принимая

во внимание особенности биотехнологических процессов, в т. ч. сильное влияние используемых в производстве материалов и параметров производства, а также сложность биологических молекул, законодательство Евросоюза в отношении биоаналогов делает соответствующую оговорку, противопоставляя их воспроизведенным препаратам: «если биологический лекарственный препарат, аналогичный референтному биологическому лекарственному препарату, не соответствует условиям определения воспроизведенных лекарственных препаратов в силу, в частности, различий, связанных с сырьевыми материалами или процессами производства, между биологическим лекарственным препаратом и референтным биологическим лекарственным препаратом, в отношении таких различий необходимо предоставить соответствующие результаты доклинических испытаний и клинических исследований» [40]. То есть постулируется недостаточность только лишь классических исследований биодоступности для обоснования сопоставимой эффективности и получения разрешения на продажу биоаналога. Такая регламентация находит отражение в законодательстве Российской Федерации и документах, составляющих право Евразийского экономического союза в области обращения лекарств для медицинского применения, закрепляющих дифференциальные подходы к подтверждению безопасности, эффективности и качества воспроизведенных препаратов и биоаналогов с целью их выведения на рынок и внедрения в клиническую практику [41–43]. Поэтому целесообразно детально рассмотреть, в чем состоят различия между воспроизведенными препаратами и биоаналогами, которые влекут необходимость применения разных подходов.

Говоря о сходствах и различиях между подходами, необходимо учитывать, что суть разработки как воспроизведенных препаратов, так и биоаналогов – копирование

оригинального лекарства. В ряде случаев оригинальный препарат содержит низкомолекулярное действующее вещество, получаемое из природных источников, но настолько хорошо очищенное и стандартизованное, что по качеству его можно приравнять к веществам, получаемым путем химического синтеза, а соответствующий воспроизведенный препарат будет расценен как генерик, а не биоаналог [24]. Некоторые относительно простые вещества, например антибиотики, витамины или аминокислоты, получают путем биосинтеза (ферментации), но простота их молекулярного строения, надежные технологии их очистки и стандартизации позволяют рассматривать их с регуляторных позиций так, словно они получены путем химического синтеза, поэтому лекарственные препараты, содержащие такие простые действующие вещества, пусть и получаемые с помощью биосинтеза, и копирующие некоторый оригинальный препарат, рассматриваются в качестве воспроизведенных (генериков) с соответствующими научно-техническими требованиями к их регистрации.

КОПИРОВАНИЕ И ОБРАТНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ЛЕКАРСТВ

Копирование оригинальных разработок связано с решением двух задач:

- копированием действующего вещества и
- копированием технологии его доставки.

Под технологией доставки в данном случае подразумевается лекарственная форма, например таблетка, капсула, раствор для инъекций для внутривенного или подкожного введения и т. д. За исключением растворов для внутривенного введения любая форма дозирования должна быть сконструирована и произведена так, чтобы обеспечивать доставку действующего вещества к определенному биологическому барьеру, вблизи которого действующее вещество должно перейти в раствор (если

вводится в нерастворенном состоянии) и через который должно абсорбироваться и попасть в системный кровоток [44]. Например, задачами такой лекарственной формы, как таблетки для приема внутрь, являются:

- доставка заключенного в таблетку действующего вещества к месту абсорбции (кишечник);
- обеспечение высвобождения частиц действующего вещества из таблетки (распад таблетки);
- обеспечение перехода действующего вещества из твердого состояния в виде частиц в растворенное состояние в кишечном соке;
- обеспечение абсорбции растворенного в кишечном соке действующего вещества через кишечный эпителий в системный кровоток.

Если речь идет о лекарстве системного действия, представленного в виде суспензии для подкожного введения, то частицы действующего вещества должны сначала раствориться в интерстициальной жидкости, а затем проникнуть в кровоток, чтобы после этого достичь органа-мишени. У раствора для подкожного введения стадия растворения отсутствует, но все равно необходимо обеспечить попадание действующего вещества из межклеточного пространства в кровоток в достаточном количестве и с достаточной скоростью.

Создание копии лекарственного препарата, ранее разрешенного для медицинского применения, основано на обратной инженерии. Обратная инженерия подразумевает создание процесса производства копии по результатам изучения и анализа характеристик копируемого оригинального лекарственного препарата, т. е. имеет место в некотором смысле инверсия порядка разработки. На основании этих знаний разрабатывается процесс производства копии, который позволял бы получать препарат с заданными характеристиками, эквивалентными характеристикам оригинального препарата, которые удалось выяснить с помощью методов обратной инженерии. Современные

аналитические и биоаналитические технологии позволяют достаточно подробно «разложить» даже очень сложные по строению лекарственные препараты для установления тех характеристик, которые являются ключевыми для достижения требуемого клинического профиля, и в дальнейшем проверить, были ли воспроизведены эти характеристики с помощью нового процесса производства [45, 46].

При создании генериков проблемы с воспроизведением низкомолекулярного действующего вещества, как правило, не возникают. Его производителем обычно является крупный химико-фармацевтический концерн, нередко расположенный в Китае или Индии, который в больших масштабах производит действующее вещество и поставляет его производителям воспроизведенных лекарственных препаратов по всему миру. Возможность однозначной идентификации низкомолекулярных веществ с помощью относительно простых методов позволяет добиться идентичности производимого действующего вещества не только от серии к серии, что является обязательным, но и идентичности действующему веществу, производимому его первоначальным разработчиком. Хотя в случае воспроизведения низкомолекулярных действующих веществ и могут возникать проблемы, связанные, например, с образованием химических примесей или недостаточным удалением агрессивных токсичных реагентов (катализаторов, растворителей и т. д.), затруднений непосредственно в воспроизведении, как правило, не возникает. Более того, разработчик генерика не обязан обеспечивать профиль примесей, который был бы эквивалентен оригинальному препарату, главное – соблюдать единые правила по обеспечению химической чистоты лекарственных препаратов, содержащих низкомолекулярные действующие вещества [47, 48]. Эти требования действуют

в отношении всех разработчиков и подлежат неукоснительному соблюдению.

Главной задачей, решаемой разработчиками воспроизведенных лекарственных препаратов, является обеспечение такой биодоступности действующего вещества, которая была бы эквивалентна биодоступности, обеспечиваемой с помощью оригинального препарата. Другими словами, усилия разработчика направлены на создание такой технологии доставки (т.е. таких характеристик лекарственной формы), которая позволяла бы добиться сопоставимой биодоступности. Поскольку согласно фундаментальному предположению биоэквивалентности одно и то же действующее вещество после попадания в кровоток ведет себя одинаково, независимо от того, из какого лекарственного препарата (генерика или оригинального) оно было высвобождено, то никакие дальнейшие действия и сравнения для обеспечения эквивалентности поведения лекарства в организме уже не требуются.

Воспроизведение лекарственных форм (лекарственных форм и формуляций) при разных путях введения требует учета свойств соответствующих биологических барьеров, которые необходимо преодолеть действующему веществу. Для перорально применяемых лекарств такими барьерами будут слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (ротовая полость, желудок, кишечник), для ингаляционных препаратов – дыхательный эпителий, для трансдермальных препаратов – кожа и т.д. И хотя полной идентичности в показателях биодоступности добиться невозможно (ведь даже производитель оригинального препарата не способен добиться полностью идентичной биодоступности своего препарата от серии к серии), можно достигнуть такого уровня сопоставимости, когда остающиеся различия не значимы для достижения клинического эффекта, который присущ оригинальному препарату [49].

Таким образом, суть разработки воспроизведенного препарата, помимо выполнения общих требований, предъявляемых к качеству любого лекарственного препарата, сводится к оценке того, насколько успешно была воспроизведена технология доставки (лекарственная форма в сочетании в некоторых случаях с устройством для доставки, например ингалятором, шприцем-ручкой и др.). Обычно это делается в рамках серии фармацевтических (*in vitro*) экспериментов и одним или нескольких исследованиях биоэквивалентности (*in vivo*) на людях. В ряде случаев в силу того, что в некоторых областях понимание зависимости между свойствами лекарственной формы и биодоступностью достигло достаточной глубины, проведения клинических исследований не требуется, поскольку подтвердить необходимую степень сопоставимости биодоступности оригинального и воспроизведенного лекарственных препаратов можно по результатам одних лишь фармацевтических испытаний [50].

В ходе разработки биоаналогов ситуация противоположная. Во-первых, подавляющее большинство из них вводятся либо внутривенно, либо подкожно/внутримышечно, что делает создание технологии доставки второстепенной задачей, поскольку при внутривенном введении действующее вещество не будет проходить никаких биологических барьеров перед попаданием в кровоток и, следовательно, будет на 100% биодоступно, а в случае иного парентерального введения действующее вещество все равно вводится в растворенном состоянии, а значит, лекарственная форма не сильно влияет на биодоступность, поэтому усилия по обеспечению эквивалентной абсорбции не столь велики, как в случае создания перорально вводимых препаратов [51]. Вместе с тем воспроизведение самого высокомолекулярного биологического действующего вещества – нетривиальная задача, и именно на этом сосредоточены основные усилия

разработчиков биоаналогов [16, 52]. Условия процесса производства могут влиять на характеристики био-препарата, представляющего собой практически неразделимую смесь молекулярных вариантов желаемого белка или гликопротеина. Поскольку разработчик биоаналога не знает всех тонкостей процесса производства оригинального препарата, позволившего его создателю получить биопрепарат (т.е. эталонную смесь молекулярных вариантов желаемого продукта) с характеристиками, подтвердившими безопасность и эффективность в клинических исследованиях, то его основные усилия направлены на создание такого процесса производства, который позволял бы получать молекулярную композицию, максимально воспроизводящую характеристики биомолекулярной смеси оригинального препарата.

Как отмечалось ранее, полностью воспроизвести молекулярные характеристики желаемого продукта от серии к серии не способен даже сам разработчик оригинального биопрепарата [22]. Кроме того, известно, что те или иные молекулярные различия по-разному могут влиять на итоговый клинический профиль биопрепарата, на котором в значительной степени отражаются особенности фармакокинетики, фармакодинамики/биологической активности и иммуногенности [53]. Поскольку достижение идентичности невозможно и не требуется, теоретически и практически приемлемо создание такого процесса производства (даже без точного знания всех условий производства оригинального биопрепарата), который позволит получать композицию родственных молекулярных вариантов желаемого белка, по своим клиническим свойствам несущественно отличающуюся от таковой у оригинального биопрепарата [35]. Это стало возможным благодаря созданию хорошо контролируемых процессов и аналитических технологий, позволяющих уловить малейшие различия между сравниваемыми

биопрепаратами, а также благодаря достижению понимания того, какие именно условия процесса производства могут приводить к таким различиям, и возможности оценки того, насколько существенны структурно-функциональные различия для сопоставимости клинических эффектов двух биологических лекарственных препаратов [54]. Другими словами, технологии и знания достигли такого уровня, когда стало возможным отделить биотехнологический процесс от качества получаемого продукта, и это позволяет воссоздавать процесс производства с помощью обратной инженерии, опираясь на профиль качества воспроизводимого биопрепарата [8]. Однако по-прежнему приходится говорить о версии биопрепарата, а не о его копии.

Следует также отметить различия в полезности публично доступных стандартов (фармакопейных монографий и референтных стандартов) для разработки генериков и биоаналогов. Фармакопейные стандарты приемлемы для низкомолекулярных действующих веществ (активных фармацевтических ингредиентов, АФИ) именно потому, что результат производства полностью отделим от получаемого продукта. Следовательно, можно сформулировать требования безотносительно к условиям производства. Фармакопейные стандарты для лекарственных препаратов (т.е. технологий доставки действующего вещества), содержащих низкомолекулярные действующие вещества, применимы только в общем виде. При этом возможны отступления на основании результатов собственной фармацевтической разработки, если они подкреплены данными исследований био-доступности и биоэквивалентности конкретного воспроизведенного препарата. Фармакопейная стандартизация биологических действующих веществ возможна лишь в ограниченном масштабе. Как правило, можно стандартизовать только наиболее критичные показатели, например биологическую активность [55],

в целом же приходится ориентироваться на референтный биопрепарат. Как было отмечено ранее, сложность готовой лекарственной формы биопрепарата мала по сравнению со сложностью обеспечения качества действующего вещества, поэтому к ней применимы общие требования, предъявляемые к инъекционным/инфузионным препаратам. Главным образом необходимо обеспечить стерильность, отсутствие включений и агрегатов, стабильность pH и т.д. Легкость обеспечения однородности свойств низкомолекулярного действующего вещества вытекает из простоты его структуры, когда даже самая незначительная модификация структуры молекулы сказывается на его физико-химических свойствах и легко обнаруживается с помощью простых методов, широко используемых в фармацевтическом анализе. Например, даже простое восстановление кетонной группы до гидроксильной будет легко обнаружено с помощью хроматографии, масс-спектрометрии или даже гораздо более простой потенциометрии. Тогда как каждая молекула биологического действующего вещества может подвергнуться модификации практически на любом этапе биосинтеза (будь то трансляция, гликозилирование или образование структур высокого порядка), а также при последующей очистке или хранении, в результате чего и образуется смесь вариантных соединений. Каждое из изменений может быть незначительным и оставаться незамеченным без глубокого анализа с применением множества аналитических технологий, основанных на разных принципах обнаружения.

Наконец, важно отметить, что современные знания и опыт позволяют «скопировать» практически любой белковый терапевтический препарат, невзирая на сложность строения молекулы. Однако разработчик биоаналога, чтобы оставаться конкурентоспособным на рынке, также вынужден учитывать экономические ограничения: инвестиции в разработку

и производство серий должны быть экономически оправданы [56]. Поскольку оригинальный препарат и биоаналог в сущности – один и тот же лекарственный препарат с клинической точки зрения, основная конкуренция является ценовой, а не технологической. Следовательно, удешевление процесса производства – залог рыночного успеха. Но для того чтобы избежать вывода на рынок биоаналогов, неприемлемо отличающихся по профилю безопасности и эффективности от оригинального биопрепарата, были установлены регуляторные стандарты разработки биоаналогов. Речь о них пойдет в следующем разделе.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ СТАНДАРТЫ: КОНЦЕПЦИЯ ПЕРЕВЕРнуТОЙ ПИРАМИДЫ

Регуляторная наука представляет собой комплекс научных дисциплин, применяющихся при оценке качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов и создающих основу для принятия регуляторных решений на протяжении всего жизненного цикла лекарства. Она охватывает фундаментальные и прикладные медицинские и социальные науки, а также вносит вклад в разработку регуляторных стандартов и инструментов [57].

Законодательные и научные требования и подходы к разработке и выведению на рынок биоаналогичного лекарства, представленные в форме регуляторных стандартов, предполагают, что в основе концепции биоаналогичности лежит обратная инженерия оригинального биопрепарата с последующим многоуровневым подтверждением сопоставимости критичных характеристик действующего вещества биоаналога и оригинального биопрепарата [24, 38]. В контексте подтверждения биоаналогичности оригинальный биопрепарат обозначают как референтный (т.е. эталонный). Разработка оригинального препарата есть исключаящий отбор, а процессом изысканий движет желание создать некоторое новое вещество,

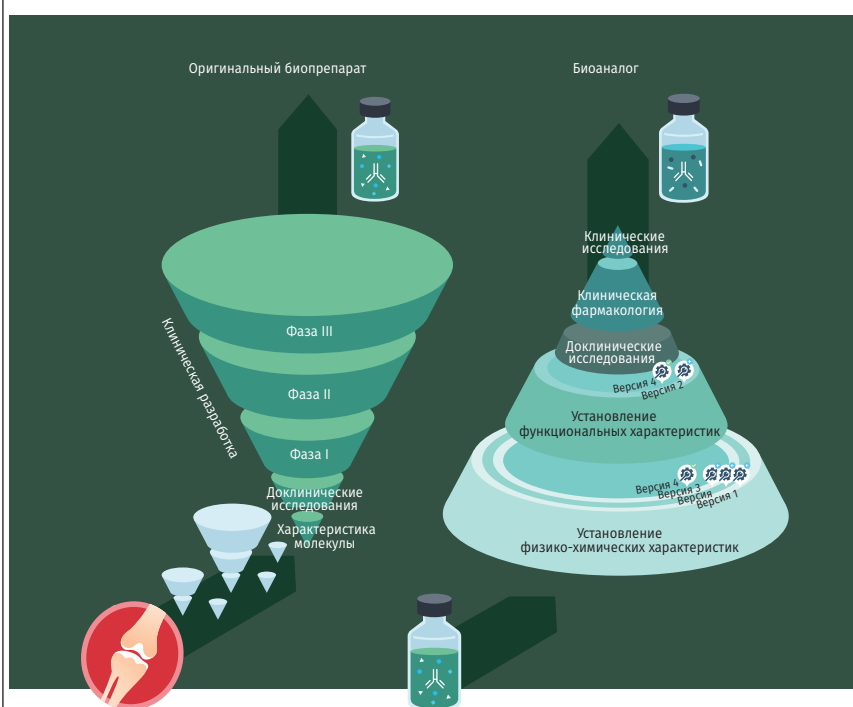
ТАБЛИЦА. Сравнение подходов к разработке оригинального и биоаналогичного препаратов		
Аспект разработки	Оригинальный препарат	Биоаналогичный препарат
Основная цель	Создание нового вещества с требуемым клиническим профилем	Копирование известного вещества с требуемым клиническим профилем
Основной принцип	Исключающий отбор кандидатных соединений	Итеративное подтверждение сопоставимости
Аналитические испытания	Установление характеристик действующего вещества и технологии его доставки является вторичным по отношению к остальным этапам разработки	Обнаружение структурных различий между оригиналом и версией играет основополагающую роль
Функциональные испытания	Обнаружение желаемых характеристик кандидатных соединений в отношении целевой мишени	Косвенное обнаружение различий, не охарактеризованных в аналитических испытаниях, и подтверждение функциональной сопоставимости
Исследования на животных	Предварительное подтверждение желаемых функциональных характеристик кандидата и оценка безопасности для инициации и продолжения исследований на людях	Сравнение оригинального биопрепарата и его версии в условиях <i>in vivo</i> при наличии релевантных моделей и только при невозможности получения данных <i>in vitro</i>
Исследования на людях	Оценка взаимного влияния организма человека и кандидатного препарата, поиск и подтверждение клинической пользы и условий ее проявления. Играют опорную роль и являются кульминацией разработки	Сравнения клинических показателей, непосредственно связанных с обнаруженными различиями, и подтверждение сопоставимости клинических профилей оригинального биопрепарата и версии. Играют менее значимую роль по сравнению с аналитическими и функциональными испытаниями

которое будет обладать требуемыми клиническими свойствами. На основе сформулированной потребности в новом лекарстве начинается процесс исключаящего отбора веществ с желаемыми характеристиками из библиотеки потенциальных соединений, способных связываться с мишенью. Чтобы обнаружить наличие желаемых характеристик и отсутствие нежелательных свойств, отбор вначале осуществляется при помощи *in vitro*-методов на отдельных рецепторах, мембранах, затем на живых клетках, культурах клеток и тканей и завершается *in vivo*-исследованиями на животных и на людях [58, 59]. Получение неудовлетворительных результатов на любом этапе такого отбора приводит к исключению соответствующего кандидатного соединения из разработки и продолжению отбора только из числа молекул, выдержавших очередное испытание. На поздних этапах процесса в рамках клинических исследований выявляют, каким образом дошедшие до этого этапа кандидаты (обычно

1–3 из многих тысяч или миллионов) влияют на организм человека, как организм человека влияет на их характеристики, в т. ч. в зависимости от возраста, массы тела, сопутствующих заболеваний, пола и других факторов, как соотносятся полезные и нежелательные свойства, определяют условия, в которых полезные свойства оправдывают возникающие риски, и лишь в самом конце происходит окончательное подтверждение безопасности и эффективности для целевых групп пациентов в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике. Именно эти последние масштабные клинические исследования (составляющие фазу 3-й клинической разработки) являются опорным доказательством безопасности и эффективности, однако правильно спланировать и провести эти исследования без всей предыдущей многолетней программы доклинических и клинических исследований и фармацевтических испытаний невозможно [40, 60].

Создание и настройка процесса производства, а также установление характеристик действующего вещества и технологии его доставки, проводимые параллельно с доклинической и клинической разработкой, несмотря на неоспоримую важность, находятся как бы на втором плане, поскольку следуют за процессом отбора с помощью функциональных/биологических испытаний и обслуживают его [61]. Основная задача установления характеристик биопрепарата в процессе отбора состоит в том, чтобы выявить и понять влияние тех из них, которые важны для обеспечения требуемых свойств, а впоследствии контролировать их наличие (или отсутствие). В этом же ключе происходит разработка процесса производства, а именно определение, подбор и выработка стратегии контроля тех условий производства, которые важны для получения препарата с требуемыми характеристиками [22, 62]. В итоге к концу программы клинических исследований – в случае ее успешности – удается

РИСУНОК 4. Схематически изображены процессы разработки оригинального моноклонального антитела и его биоаналога



Отправной точкой разработки оригинального биопрепарата (левые пирамиды) является лечимое заболевание. Небольшие незаконченные пирамиды символизируют «кубитые» молекулы-кандидаты. Расширение пирамиды основанием кверху отражает объем ресурсов, затрачиваемых на соответствующий этап разработки. Отправной точкой разработки биоаналога является оригинальный биопрепарат. Пирамида (правая) одна, однако она имеет несколько концентрических колец, символизирующих версии процесса производства. Результат каждой версии оценивается последовательно на разных этапах. Перевернутая пирамида отражает объем ресурсов, затрачиваемых на каждом этапе. Ввиду особой важности исследования клинической фармакологии выведены в самостоятельную категорию.

накопить знания о характеристиках биопрепарата и процессе его производства, воспроизведение и контроль которых позволят в будущем получать препарат с требуемыми клиническими свойствами [62].

В рамках такой программы на отдельного кандидата приходится относительно немного аналитических исследований по установлению физико-химических и биологических свойств, тогда как объем доклинических и клинических исследований намного больше и направлен на всестороннее определение профиля влияния испытуемого кандидата на организм человека и влияния организма человека на него.

Логика разработки биоаналога является в некотором смысле инвертированной по отношению к той, которая использовалась для разработки оригинала. Поскольку цель состоит не в поиске, а копировании, то не требуются масштабные доклинические и клинические исследования для повторного подтверждения безопасности и эффективности. Однако нужны обширные аналитические исследования, чтобы разгадать молекулярный профиль оригинального биопрепарата и постараться повторить его [24, 63]. Поскольку без знания всех деталей технологии производства воспроизведение молекулярной композиции действующего

вещества оригинального препарата с первого раза невозможно, возникает необходимость многократно повторять комплекс аналитических исследований в отношении итеративно дорабатываемых кандидатов, прежде чем будет выбран наиболее приемлемый из них, который будет передан на последующие этапы для подтверждения сопоставимости на функциональном и клиническом уровнях [64]. Другими словами, разработчик биоаналога с помощью обширного комплекса аналитических исследований сопоставимости пытается устранить разрыв между собственным знанием и знанием разработчика оригинального препарата, которому известны многие тонкости, основные зависимости между переменными в ходе процесса, а также условиями производства и получаемым в итоге биопрепаратом. Таким образом, доклинические и клинические исследования в разработке биоаналога нужны, чтобы доказать, что версия оригинального биопрепарата позволяет добиваться такого же клинического результата, а не для того, чтобы заново подтвердить безопасность и эффективность, воспроизведя программу доклинической и клинической разработки оригинального биопрепарата [65, 66]. Любые последующие исследования нужны только для устранения остаточной неопределенности в отношении биоаналогичности [24], которая максимальна в самом начале перед аналитическими исследованиями сопоставимости и должна сокращаться при переходе на каждый последующий этап разработки. Таким образом, необходимо доказать, что остающиеся различия незначимы с клинической точки зрения, для чего прибегают к итеративному подходу, реализуя его пошагово:

1) аналитические испытания, направленные на оценку и сравнение физико-химических свойств биомолекулярной композиции, позволяют выявить структурные различия;

2) функциональные испытания позволяют косвенно выявить структурные различия и оценить их значимость для биологической активности [67].

Если на основании экспертных знаний и данных научной литературы результаты, полученные с помощью первых двух этапов, сочтены свидетельствующими о несовместимости обнаруженных различий с концепцией биоаналогичности, то, как правило, принимается решение о доработке процесса производства². Это потребует возвращения к шагу 1 после того, как будет получен доработанный прототип;

3) исследования на животных могут позволить получить данные для сравнения оригинального препарата и биоаналога в условиях *in vivo* только в том случае, если существуют подходящие модели, и если информацию невозможно было сгенерировать на предыдущих этапах [52];

4) исследования на людях (клинические): (а) для сравнения показателей, непосредственно связанных с обнаруженными различиями, и (b) для вспомогательного подтверждения сопоставимости клинических профилей при помощи оценки клинических конечных точек, характеризующих эффективность и безопасность.

Показателями, непосредственно связанными с обнаруженными различиями, являются фармакокинетика, фармакодинамика и иммуногенность. Структурные различия могут приводить к различиям в фармакологических параметрах между сравниваемыми препаратами. Это происходит в тех случаях, когда оцениваемые структурные различия значимы для рецепторных взаимодействий, определяющих такие фармакологические параметры. При этом совокупная эффективность и безопасность являются производными от фармакодинамики, фармакокинетики и иммуногенности [24], а оценка клинического

² Может быть принято решение о прекращении разработки.

профиля позволяет лишь косвенно и с гораздо меньшей чувствительностью сопоставить два биопрепарата и установить клинически значимые различия между ними.

Таким образом, первый шаг и в какой-то мере второй направлены на поиск и выявление структурных различий, а также их качественную и количественную характеристику [16]. В значительной степени второй шаг, третий и четвертый направлены на оценку того, насколько обнаруженные различия значимы [66]. Каждый последующий шаг требует проведения меньшего числа исследований, поскольку предшествующие изыскания позволяют уменьшить неопределенность. В результате образуется перевернутая пирамида, в основе которой лежат масштабные аналитические и функциональные испытания, а вершину составляют всего несколько или даже одно клиническое исследование.

Следует особо отметить, что обратная инженерия строится на базовом научном принципе, согласно которому структура определяет активность. Активность, в свою очередь, определяет эффективность и безопасность. Подход обратной инженерии основан на понимании зависимости активности любого вещества в организме человека от его структуры (т.е. структурно-функциональной зависимости). Следовательно, если оригинальный биопрепарат – это комплекс структур, определяемых на различных уровнях (аминокислотная последовательность, заряд, полярность, пространственное строение и т.д.) и обладающих требуемой биологической активностью (т.е. показателями безопасности и эффективности), то как можно более полное воспроизведение такого комплекса структур позволит повторить клинический профиль [68, 69]. Поэтому возникает необходимость выполнения обширного комплекса аналитических испытаний, что позволит практически полностью установить и сравнить структурные свойства

двух белковых препаратов, получаемых с помощью разных процессов производства. При этом структурные различия между биоаналогом и референтным препаратом, которые неминуемо обнаруживаются, далее оцениваются в функциональных испытаниях, т.е. таких экспериментах, в которых проверяется, как испытуемые объекты иницируют или блокируют череду биохимических процессов в результате взаимодействия со своей мишенью на различных биологических системах: например, на уровне связи с изолированным или расположенным на поверхности клетки рецептором, степени активации сигнальных путей, характеристик клеточного ответа на взаимодействие с рецептором по силе и продолжительности и т.д. Кроме того, сравнение функциональной активности на таких *in vitro*-биосистемах позволяет компенсировать ограничения некоторых аналитических испытаний, которые могут не до конца улавливать имеющиеся различия в т.н. структурах высоких порядков (например, третичной). В этом случае сопоставимость по функциональной активности, для которой наличие правильной конформации имеет большое значение, позволяет косвенно подтвердить сходство (аналогичность) пространственной организации сравниваемых препаратов.

Важно отметить, что хотя концепция биоаналогичности и признает невозможность полного воспроизведения оригинального биопрепарата и тем самым допускает определенные различия, главным критерием допустимости которых является отсутствие значимого с медицинской точки зрения влияния на итоговый клинический профиль, надлежащая практика разработки не позволяет игнорировать выраженные различия, обнаруживаемые уже на этапе установления аналитических или функциональных характеристик, в надежде на то, что во время клинических исследований эти различия окажутся

незначимыми или пограничными. Таким образом, решение о продолжении разработки и переходе к следующей стадии при обнаружении различий (т.е. игнорирование таковых) должно быть полностью информированным и научно обоснованным: должно быть доказано, что структурные или функциональные различия, включая фармакокинетику, фармакодинамику, токсичность и иммуногенность, действительно не значимы для клинического профиля, какими бы незначительными сами по себе с молекулярной точки зрения они ни казались.

ВАЖНОСТЬ РОДСТВЕННЫХ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ

В достижении высокого качества биоаналога, сопоставимого с качеством референтного препарата, большую роль играет обеспечение чистоты: профиль примесей биоаналога должен быть не хуже профиля примесей оригинала. Этот вопрос целесообразно рассматривать с двух позиций: наличия родственных примесей и производственных примесей.

Примесь – это любой компонент, содержащийся в лекарственном веществе или лекарственном препарате, не являющийся желаемым продуктом, родственным веществом или вспомогательным веществом, в т.ч. буферным компонентом [22]. При этом родственные примеси – это молекулярные варианты желаемого продукта (например, прекурсоры, определенные продукты деградации, образующиеся во время производства и (или) хранения), не обладающие свойствами, сопоставимыми с таковыми у желаемого продукта в части активности, эффективности и безопасности. Производственные примеси – примеси, образующиеся в процессе производства; могут брать начало из клеточных субстратов (например, белки клетки-хозяина, ДНК клетки-хозяина), клеточной культуры (например, индукторы, антибиотики или компоненты питательной

среды) или нижестоящей обработки (например, реагенты для обработки или вымываемые из колонки вещества) [22]. Таким образом, родственные примеси – это модифицированные варианты желаемой молекулы действующего вещества, которые не обладают такой же активностью или могут быть токсичны (иммуногенны). Производственные примеси – это вещества, не связанные структурно с самой желаемой биомолекулой, а являющиеся компонентами процесса производства.

Минимизация производственных примесей является задачей для обеспечения качества любого лекарства. В большинстве случаев выработаны общие критерии того, до какой степени лекарственный препарат должен быть очищен от производственных примесей. Например, содержание ДНК клетки-хозяина в одной дозе биопрепарата не должно превышать 10 нанограммов [69]. Минимизация содержания белков клетки-хозяина – неотъемлемый элемент обеспечения низкой иммуногенности, отсутствия агрегатов и преждевременной деградации белка. По этой причине требования, предъявляемые к разработчикам как оригинальных биопрепаратов, так и биоаналогов в отношении производственных примесей, в целом едины [70].

В отношении родственных примесей подходы оригинаторов и разработчиков биоаналогов отличаются. Первые стараются максимально избавиться от родственных примесей: степень усилий определяется производственными возможностями, с одной стороны, и требованиями клинической безопасности и эффективности – с другой. При этом у разработчика оригинального препарата нет какой-то конкретной цели по достижению некоторого определенного профиля чистоты в отношении родственных примесей, тогда как разработчик биоаналога обязан обеспечить максимальную похожесть профиля родственных примесей биоаналога с таковыми у оригинатора. В конечном счете

именно в этом и состоит основная задача разработчика биоаналога. Поскольку задача полного воспроизведения действующего вещества референтного препарата с помощью вариантного процесса, как правило, невыполнима, необходимо стремиться к минимальным различиям. Для этого, как уже отмечалось, при помощи пошаговых испытаний необходимо доказать, что остающиеся различия незначимы с клинической точки зрения.

СВЯЗЬ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА С ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИМ ПРОЦЕССОМ

Поскольку особенности процесса производства могут влиять на результат (т.е. на биопрепарат) в такой степени, что его модификация может привести к получению препарата с характеристиками, отсутствующими у препарата, получаемого при помощи неизменного процесса, то на этапе разработки очень важно обеспечить четкую прослеживаемую связь между непрерывно подвергающимся модификации процессом производства и испытаниями и исследованиями, в которых изучаются образцы препарата, полученные с помощью разных версий производственного процесса [10, 62]. Регуляторным стандартом для биоаналога является проведение всей совокупности исследований перевернутой пирамиды с использованием препарата, полученного с помощью одной и той же версии процесса производства. Такая версия должна быть окончательной версией процесса производства, с помощью которого биоаналог будет производиться для нужд рынка [35, 43]. Это означает, что процесс должен быть доведен до конечного промышленного масштаба (хотя с помощью него допускается производство серий меньшего размера для удовлетворения более скромных нужд исследовательского процесса), валидирован и не должен подвергаться никаким изменениям на всем протяжении программы испытаний

и исследований для подтверждения биоаналогичности и принятия последующего регуляторного решения. Вместе с тем это не значит, что весь комплекс исследований должен быть выполнен на одной и той же серии биоаналога. Наоборот, очень важно оценить вариабельность процесса производства, т.е. понять, отклонения каких входных параметров и условий процесса приводят к различиям в показателях качества от серии к серии [16]. Дополнительно анализ множества серий позволяет оценить аналитическую вариабельность, т.е. то, в какой мере погрешность в измерениях влияет на отклонения результатов измерений [72].

Очевидно, что прежде чем решить, какая именно версия процесса производства станет окончательной, необходимо провести многочисленные циклы «доработка – испытания», чтобы добиться производства препарата с требуемыми характеристиками и начать дорогостоящий процесс опорных сравнительных испытаний, результаты которых станут

обоснованием для одобрения биоаналога для продажи [64]. Решение о признании некоторой версии процесса производства окончательной всегда сопровождается риском того, что позднее обнаружатся критические различия, которые вынудят компанию доработать процесс и начать комплекс исследований сопоставимости заново. В любом случае прослеживаемая связь испытуемого объекта (т.е. кандидатного биоаналога), изучаемого в конкретном исследовании, с версией процесса производства, с помощью которой он был получен, строго контролируется во время регистрационной экспертизы, и в случае отсутствия/неполной прослеживаемости производителю может быть отказано в выдаче разрешения на продажу [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подход к разработке биоаналогов коренным образом отличается от разработки оригинального биологического препарата, поскольку основные усилия направлены на максимально точное

воспроизведение действующего вещества оригинала, что позволит экстраполировать профиль безопасности и эффективности последнего без повторения программы его разработки в полном объеме. Современные технологии позволяют «скопировать» практически любой белковый терапевтический препарат, однако разработчик вынужден учитывать экономические ограничения, выполняя при этом в полной мере требования регуляторных стандартов в отношении данной группы лекарственных препаратов, включая прослеживаемость модификаций процесса производства (в ходе итераций разработки версии препарата) и их связи с результатами испытаний на сопоставимость разных уровней. Глубокое понимание современных подходов, соблюдение регуляторных требований и критическая оценка имеющегося опыта необходимы для рациональной с точки зрения материальных и временных ресурсов разработки биоаналогичного лекарственного препарата.



ИСТОЧНИКИ

1. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs – Humulin R. *Official website of the U.S. Food and Drug Administration*. 28 October 1982. Available at: <https://accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=018780>.
2. Davy A.M., Kildegaard H.F., Andersen M.R. Cell Factory Engineering. *Cell Syst.* 2017;4(3):262–275. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2017.02.010>.
3. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, Q5D. *Official Website of the ICH*. 16 July 1997. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q5D_Guideline.pdf.
4. European Medicines Agency. Development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies and related products. *Official website of European Medicines Agency*. 4 August 2016. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-production-characterisation-specification-mono-clonal-antibodies-related_en.pdf.
5. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human (CMDh). CMDh Questions & Answers on Biologicals, CMDh/269/2012, Rev. 2. *Heads of Medicines Agencies (HMA)*. February 2020. Available at: https://hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh_h_/Questions_Answers/CMDh_269_2012_Rev._2_2020_02_clean_Q_A_on_biologicals.pdf.
6. Dübel S. (ed.). *Handbook of Therapeutic Antibodies: Technologies, Emerging Developments and Approved Therapeutics*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag; 2010.
7. Günter J. Brief Review of the Biopharmaceutical and Vaccine Industry. In: Lindskog E., Łacki K., Galliher P. (eds.). *Biopharmaceutical Processing Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Ltd; 2018.
8. Geigert J. Chapter 2 Biopharmaceuticals Are Not Chemical Drugs. In: *The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals*. 2nd ed. Carlsbad, CA: Springer International Publishing; 2019.
9. Geigert J. Chapter 14, Demonstrating Product Comparability After Process Changes. In: *The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019.
10. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject To Changes In Their Manufacturing Process (Q5E). *Official Website of the ICH*. 18 November 2004. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>.
11. European Medicines Agency. Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues. *Official Website of European Medicines Agency*. 19 July 2007. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process_en.pdf.
12. Vezér B., Buzás Z., Sebeszta M., Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):829–834. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1145579>.
13. Tebbey P.W., Varga A., Naill M., Clewell J., Venema J. Consistency of quality attributes for the glycosylated monoclonal antibody Humira® (adalimumab). *MAbs.* 2015;7(5):805–811. <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1073429>.
14. Zhang Z., Pan H., Chen X. Mass spectrometry for structural characterization of therapeutic antibodies. *Mass Spectrom Rev.* 2009;28(1):147–176. [https://doi.org/10.1002/1522-2675\(200901\)28:1<147::AID-MSB147>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1522-2675(200901)28:1<147::AID-MSB147>3.0.CO;2-1).

doi.org/10.1002/mas.20190.

15. Woodcock J., Griffin J., Behrman R. et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(6):437-442. <https://doi.org/10.1038/nrd2307>.
16. U.S. Food and Drug Administration. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product, Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* 30 April 2015. Available at: <https://fda.gov/media/135612/download>.
17. Gabrielson J.P., Kendrick B.S., Young J.A. Universal Qualification of Analytical Procedures for Characterization and Control of Biologics. *J Pharm Sci.* 2020;109(8):2413-2425. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.05.012>.
18. Hickey J.M., Toprani V.M., Kaur K. et al. Analytical Comparability Assessments of 5 Recombinant CRM₁₉₇ Proteins From Different Manufacturers and Expression Systems. *J Pharm Sci.* 2018;107(7):1806-1819. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.03.002>.
19. Zhang E., Xie L., Qin P. et al. Quality by Design-Based Assessment for Analytical Similarity of Adalimumab Biosimilar HLX03 to Humira®. *AAPS J.* 2020;22(3):69. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00454-z>.
20. Jassem S., Wang W., Sweet H. et al. Functional and Nonclinical Similarity of ABP 980, a Biosimilar of Trastuzumab. *Pharm Res.* 2019;36(12):177. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2702-8>.
21. Halim L.A., Márquez M., Maas-Bakker R.F., Castañeda-Hernández G., Jiskoot W., Schellekens H. Quality Comparison of Biosimilar and Copy Filgrastim Products with the Innovator Product. *Pharm Res.* 2018;35(11):226. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2491-5>.
22. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, Q6B. *Official Website of the ICH.* 10 March 1999. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q6B_Guideline.pdf.
23. Saleem R., Cantin G., Wikström M. et al. Analytical and Functional Similarity Assessment of ABP 710, a Biosimilar to Infliximab Reference Product. *Pharm Res.* 2020;37(6):114. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02816-w>.
24. U.S. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* 28 April 2015. Available at: <https://fda.gov/media/82647/download>.
25. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product, Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* 10 May 2019. Available at: <https://fda.gov/media/124907/download>.
26. Evans D.B., Hsu J., Boerma T. Universal health coverage and universal access. *Bull World Health Organ.* 2013;91(8):546-546A. <https://doi.org/10.2471/BLT.13.125450>.
27. Frazier K.C. Affording Medicines for Today's Patients and Sustaining Innovation for Tomorrow. *JAMA.* 2020;323(9):831-833. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0167>.
28. Association for Accessible Medicines. 2019 Generic Drug & Biosimilars Access & Savings in the U.S. Report: The Case for Competition. *Official website of the Association for Accessible Medicines.* 2019. Available at: <https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2019-09/AAM-2019-Generic-Biosimilars-Access-and-Savings-US-Report-WEB.pdf>.
29. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - Summary review for Zarxio, BLA 125553. *Official website of the U.S. Food and Drug Administration.* U.S. Food and Drug Administration, 6 March 2015. Available at: <https://accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125553>.
30. Medicines for Europe. Infographic: Key Figures on Generic Medicines. *Official website of the Medicines for Europe.* Medicines for Europe, 22 February 2006. Available at: <https://medicinesforeurope.com/generic-medicines/whats-new/?t=infographics>.
31. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence (Rev.1). *Official Website of European Medicines Agency.* 20 January 2010. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
32. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability; WHO Technical Report Series. *Official website of the World Health Organisation.* June 2017. Available at: http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/who_trsl003_annex6.pdf.
33. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (E10). *Official Website of the ICH.* 20 July 2000. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf.
34. European Parliament, Council. Recital 6 of Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. *EUR-Lex.* 7 August 2009. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1591199062581&uri=CELEX:32001L0020>.
35. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). *Official Website of European Medicines Agency.* 23 October 2014. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.
36. Health Canada. Guidance Document: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs. *Official website of the Government of Canada.* 14 November 2016. Available at: <https://canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs-1.html>.
37. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). *Official Website of European Medicines Agency.* 22 February 2006. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-1.pdf.
38. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977, 2009. *Official website of the World Health Organisation.* 2013. Available at: https://who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1.
39. U.S. Congress. U.S. Code, Title 42, Section 262. Regulation of biological products. *Legal Information Institute, Cornell Law School.* 23 March 2010. Available at: <https://law.cornell.edu/uscode/text/42/262>.
40. European Parliament, Council. 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. *EUR-Lex.* 26 July 2019. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1591447794819&uri=CELEX:02001L0083-20190726>.
41. 41.Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями на 3 апреля 2020 г. Консорциум «Кодекс: электронный фонд правовой и нормативно-технической информации». 3 апреля 2020 г. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/902209774#>.
42. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями на 30 января 2020 года). Консорциум «Кодекс: электронный фонд правовой и нормативно-технической информации». 30 января 2020 г. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456026097>.
43. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Совет Евразийской экономической комиссии. 3 ноября 2016 г. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>.
44. Ниязов Р.Р., Рождественский Д.А., Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Драницына М.А., Куличев Д.А. Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе. *Ремедиум.* 2018;(7-8):6-19. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-7-8-6-19>.
45. Marini J.C., Anderson M., Cai X.Y. et al. Systematic verification of bio-

- analytical similarity between a biosimilar and a reference biotherapeutic: committee recommendations for the development and validation of a single ligand-binding assay to support pharmacokinetic assessments. *AAPS J.* 2014;16(6):1149–1158. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9669-5>.
46. Obianom O.N., Thway T.M., Schriber S.J. et al. Retrospective Analysis of Bioanalytical Method Validation Approaches in Biosimilar Biological Product Development. *AAPS J.* 2019;21(6):105. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0376-0>.
47. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Impurities in New Drug Products, Q3B(R2). *Official Website of the ICH.* 25 October 2006. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A_R2__Guideline.pdf.
48. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, M7(R1). *Official Website of the ICH.* 31 March 2017. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf.
49. U.S. Food and Drug Administration. Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* 5 December 2013. Available at: <https://fda.gov/media/87219/download>.
50. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Biopharmaceutics classification system-based biowaivers, M9. *Official Website of the ICH.* 20 November 2019. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf.
51. Gervasi V., Dall Agnol R., Cullen S., McCoy T., Vucen S., Crean A. Parenteral protein formulations: An overview of approved products within the European Union. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;131:8–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.07.011>.
52. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). *Official Website of European Medicines Agency.* 22 May 2014. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf.
53. Inflectra: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* 4 October 2013. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
54. Misra S.K., Orlando R., Weinberger S.R., Sharp J.S. Compensated Hydroxyl Radical Protein Footprinting Measures Buffer and Excipient Effects on Conformation and Aggregation in an Adalimumab Biosimilar. *AAPS J.* 2019;21(5):87. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0358-2>.
55. Cowper B., Hockley J., Partridge K., Ferguson J., Rigsby P., Burns C. The first World Health Organization International Standard for in vitro biological activity of darbepoetin. *Biologicals.* 2020;63:33–38. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.12.004>.
56. Aranha H. Disposable systems, one more manufacturing option. *BioProcess Int.* 2004;10:6–16.
57. European Medicines Agency. EMA Regulatory Science to 2025: Strategic reflection (draft). *Official website of European Medicines Agency.* 2019. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf.
58. Cook D., Brown D., Alexander R. et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(6):419–431. <https://doi.org/10.1038/nrd4309>.
59. Morgan P., Brown D.G., Iennard S. et al. Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(3):167–181. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.244>.
60. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). General Considerations for Clinical Trials, E8. *Official Website of the ICH.* 17 July 1997. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf.
61. Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol.* 2011;162(6):1239–1249. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>.
62. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), Q11. *Official Website of the ICH.* 1 May 2012. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q11_Guideline.pdf.
63. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, Revision 1. *Official Website of European Medicines Agency.* 18 December 2014. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf.
64. Visser J., Feuerstein I., Stangler T., Schmiederer T., Fritsch C., Schiestl M. Physicochemical and functional comparability between the proposed biosimilar rituximab GP2013 and originator rituximab. *BioDrugs.* 2013;27(5):495–507. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0036-3>.
65. Dougherty M.K., Zineh I., Christl L. Perspectives on the Current State of the Biosimilar Regulatory Pathway in the United States. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(1):36–38. <https://doi.org/10.1002/cpt.909>.
66. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product: Guidance Document. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* 29 December 2016. Available at: <https://fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-data-support-demonstration-biosimilarity-reference-product>.
67. Ghezlou M., Mokhtari F., Kalbasi A. et al. Aggregate Forms of Recombinant Human Erythropoietin With Different Charge Profile Substantially Impact Biological Activities. *J Pharm Sci.* 2020;109(1):277–283. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.05.036>.
68. Nupur N., Chhabra N., Dash R., Rathore A.S. Assessment of structural and functional similarity of biosimilar products: Rituximab as a case study. *MAbs.* 2018;10(1):143–158. <https://doi.org/10.1080/19420862.2017.1402996>.
69. Bansal R., Dash R., Rathore A.S. Impact of mAb Aggregation on Its Biological Activity: Rituximab as a Case Study. *J Pharm Sci.* 2020;109(9):2684–2698. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.05.015>.
70. World Health Organisation. Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals; Revised 1996, TRS No 878, Annex 1. *World Health Organisation.* 1996. Available at: https://who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cells/WHO_TRS_878_AIAnimalcells.pdf?ua=1.
71. European Medicines Agency. DNA and host cell protein impurities, routine testing versus validation studies. *Official Website of European Medicines Agency.* 10 June 1997. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/position-statement-dna-host-cell-proteins-hcp-impurities-routine-testing-versus-validation-studies_en.pdf.
72. U.S. Food and Drug Administration. Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* 27 July 2015. Available at: <https://fda.gov/media/87801/download>.
73. European Medicines Agency. Solumarv : European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* 19 November 2015. Available at: https://ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/solumarv-epar-public-assessment-report_en.pdf.



ФАРМРЫНОК

14.03.06. Фармакология,
клиническая фармакология

14.04.03. Организация
фармацевтического дела



<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-25-29>

Российский фармацевтический рынок по итогам I квартала 2021 года

Надежда Калинина, Анастасия Шестовец, «Эр Эм Аналитика»

В связи с сохраняющейся не вполне благоприятной эпидемиологической ситуацией, фармацевтический рынок России по-прежнему остается одним из самых стабильно растущих в рублях. Ажиотажный спрос на ЛП, повышение роли государственного сегмента, увеличение значимости и скорости принятия законодательных инициатив – все эти факторы заметно сказались как на динамике рынка в целом, так и на его конъюнктуре, став для фармы не только испытанием на прочность, но и шансом реализации новых возможностей.

Ключевые слова: российский фармацевтический рынок, аптечный сегмент, госпитальные закупки

Russian pharmaceutical market as of the first quarter, 2021

Nadezhda Kalinina, Anastasiya Shestovets, RM Analytics

Since a partially unfavourable epidemiological situation persists, the Russian pharmaceutical market remains one of the most steadily growing in terms of roubles. Feverish demand for drugs, enhancement of the role of the public segment, increase in importance and speed of adoption of legislative initiatives – all these factors have a significant impact on both the dynamics and conditions of the broader market, becoming not only a strength test for the pharmaceutical industry, but also a chance to implement new opportunities.

Keywords: russian pharmaceutical market, pharmacy segment, hospital purchases

КОММЕРЧЕСКИЙ РЫНОК ЛП: СТАГНАЦИЯ ИЛИ ЗАТИШЬЕ ПЕРЕД ВЗЛЕТОМ

Стоимостной объем коммерческого рынка лекарственных препаратов (ЛП) России по итогам I квартала 2021 г. сократился на 12,1% относительно аналогичного периода предыдущего года, составив 219,3 млрд руб. в ценах закупки (рис. 1)¹. Отри-

¹ Здесь и далее стоимостные показатели рассчитаны в оптовых (закупочных) ценах.

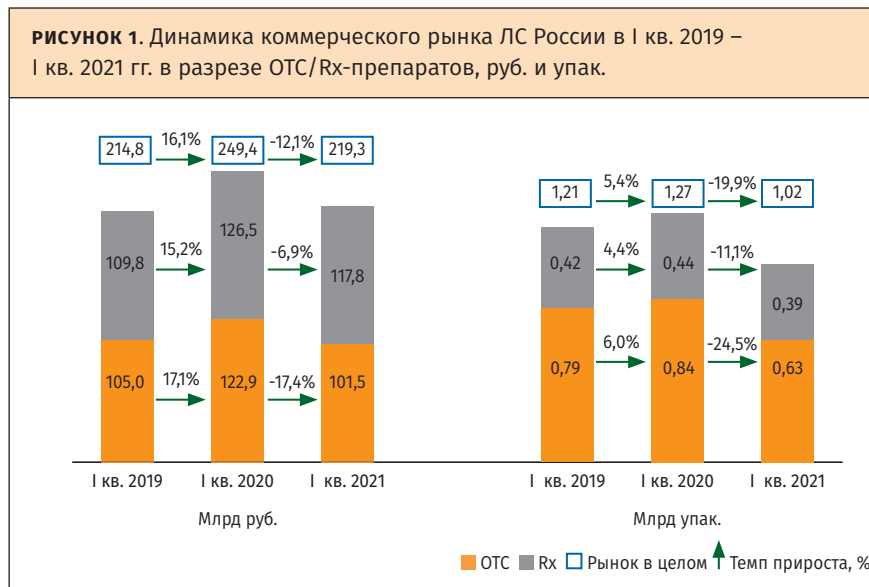
цательная динамика аптечных продаж в текущем году обусловлена, с одной стороны, «завышенными» показателями прошлого года – первые три месяца 2020 г. были ознаменованы резким ростом объемов аптечной реализации ЛП, вызванным, в свою очередь, неблагоприятной эпидемической ситуацией. С другой стороны, даже с учетом всех факторов прошлого года, снижение объемов продаж

аптечной розницы в текущем году стало самым заметным за последние несколько лет. Для сравнения: объем аптечных продаж лекарств в оптовых ценах за рассматриваемый период всего на 2,1% выше показателей I квартала 2019 г. С учетом инфляции подобную динамику нельзя считать свидетельством роста рынка. В натуральном выражении совокупный объем реализации ЛП снизился до 1 млрд руб.,

что на 19,9% ниже, чем в I квартале 2020 г.

Стоит отметить, что абсолютные значения темпов снижения продаж в сегменте безрецептурных ЛП были выше аналогичных показателей для Rx-препаратов. В стоимостных единицах измерения аптечные продажи в OTC-сегменте уменьшились на 17,4%, в то время как сокращение объемов реализации рецептурных препаратов составило 6,9%. В упаковках ситуация была аналогичной – темп снижения спроса на безрецептурные ЛП (-24,5%) опережал динамику уменьшения продаж рецептурных средств (-11,1% в упак. за I квартал 2021 г. к I кварталу 2020 г., рис. 1).

Общий тренд снижения аптечных продаж ЛП не обошел стороной и ключевые компании-производители. Ни одна из 20 ведущих корпораций не увеличила свои продажи в I квартале 2020 г. по сравнению с аналогичным периодом прошлого года в натуральном выражении. Положительную динамику в рублях (+1,0%) продемонстрировал лидер коммерческого рынка лекарств Bayer Healthcare. Меньшее, чем в среднем по рынку, снижение продаж в стоимостном выражении показали компании «Отисифарм» и Menarini. В натуральном выражении наименьшее



Источник: розничный аудит IQVIA

сокращение продаж наблюдалось у Bayer Healthcare, «Отисифарм», Teva и Servier (табл. 1).

При этом лидирующим производителям ЛП удалось сохранить свои рыночные позиции. По итогам I квартала 2021 г. топ-10 компаний, ранжированные по стоимостному объему продаж, контролируют более 34% коммерческого рынка в рублях и 21% в упаковках.

На фоне общего сокращения объема рынка в I квартале 2021 г. необходимо упомянуть группы препаратов, отметившихся ростом продаж в стоимостном выражении

и минимальным снижением в натуральном. Это антикоагулянты (АТС-группа В01), продолжившие поступательное увеличение объемов реализации в рублях, и витамины (А11), прирост стоимостного объема продаж которых был во многом обеспечен подъемом спроса на ЛП на основе витамина D.

Среди безрецептурных препаратов, вошедших в топ-10 по объему аптечных продаж, положительная динамика в рублях наблюдалась у ЛП Гептрал® (АТС-группа «Другие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и обмена веществ») и Арбидол®

ТАБЛИЦА 1. Топ-10 компаний – производителей ЛС, лидирующих по стоимостному объему продаж в I квартале 2021 г.

Рейтинг		Компания	Препарат – лидер продаж	Объем продаж в I квартале 2021 г.		Доля рынка		Прирост продаж	
руб.	упак.			млрд руб.	млн упак.	% руб.	% упак.	% руб.	% упак.
1	23	Bayer Healthcare	Ксарелто®	11,1	13,4	5,1%	1,3%	1,0%	-8,3%
2	3	«Отисифарм»	Арбидол®	8,6	42,6	3,9%	4,2%	-6,6%	-12,6%
3	8	Sanofi-Aventis	Эссенциале® форте Н	8,3	23,1	3,8%	2,3%	-17,3%	-18,5%
4	2	Stada	Кардиомагнил®	8,0	43,2	3,6%	4,2%	-12,7%	-17,6%
5	5	Teva	Троксевазин®	7,0	32,0	3,2%	3,1%	-13,5%	-11,9%
6	17	Servier	Детралекс®	6,9	17,3	3,1%	1,7%	-15,1%	-11,2%
7	28	Abbot	Гептрал®	6,5	9,8	3,0%	1,0%	-11,0%	-15,1%
8	16	KRKA	Лориста®	6,4	17,5	2,9%	1,7%	-11,5%	-14,5%
9	11	Menarini	Нимесил®	6,3	20,7	2,9%	2,0%	-8,7%	-16,2%
10	12	Sandoz	АЦЦ®	5,9	19,2	2,7%	1,9%	-27,9%	-29,6%

Источник: розничный аудит IQVIA

Максимум (J05 «Противовирусные препараты для системного применения»). Меньшее, чем в среднем по коммерческому рынку ЛП, снижение стоимостных объемов реализации отмечалось у препаратов Детралекс® (C05 «Ангиопротекторы»), Пенталгин® (T02 «Анальгетики»), Эссенциале® Форте Н (A05 «Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей») и Канефрон® (рис. 2).

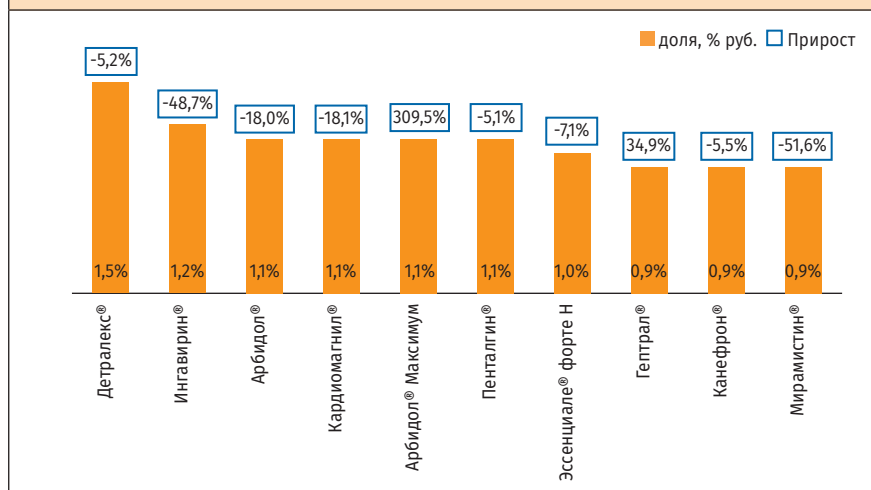
Среди рецептурных препаратов, ставших лидерами в своем сегменте, увеличение продаж было отмечено у Ксарелто® (АТС-группа B01 «Антикоагулянты»), Эликвис® (B01 Антикоагулянты), Прадакса® (B01 Антикоагулянты) и Цераксон® (N06 Психоаналептики) (рис. 3).

ГОССЕКТОР: ПО-ПРЕЖНЕМУ ДРАЙВЕР РЫНКА

Государственный сегмент продолжает оставаться драйвером роста фармацевтического рынка лекарственных средств. В I квартале 2021 г. государственные заказчики в России увеличили закупки ЛП до 166,9 млрд руб., что на 26,8% больше показателя аналогичного периода прошлого года (рис. 4) Однако динамика в натуральном показателе продолжает оставаться отрицательной: - 5,8%. Согласно данным IQVIA, с января по март 2021 г. объем отгрузок в государственном сегменте достиг 138,9 млн упаковок.

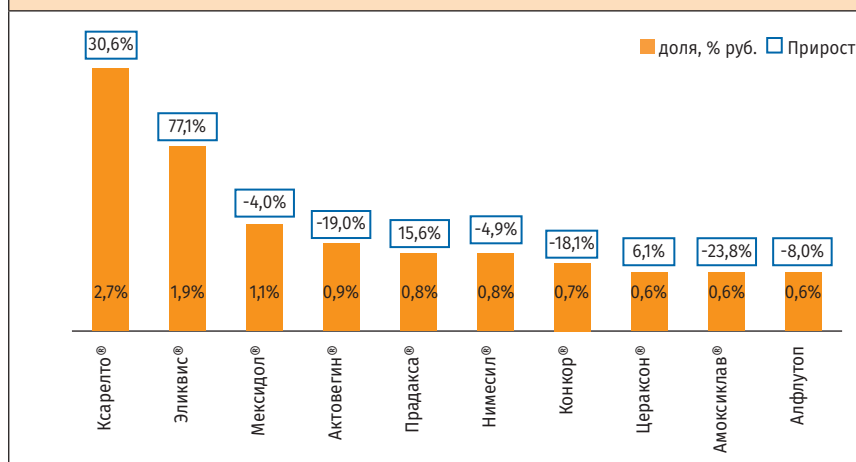
Во многих отраслях в России доля импорта остается весьма высокой, исключением не стал и фармрынок, в частности госсектор. Доля отечественных препаратов в стоимостном выражении увеличилась всего на 1,8%, однако в натуральном тренд на сокращение доли препаратов, произведенных на территории России, сохранился: в I квартале 2021 г. рост доли составил -1,1%. Объем потребления препаратов, произведенных на территории России, снизился на 7,3% в упаковках, однако увеличился на рекордные 34,7% в рублях. Затраты на закупку импортных препаратов

РИСУНОК 2. Рейтинг препаратов в OTC-сегменте в I квартале 2021 г.



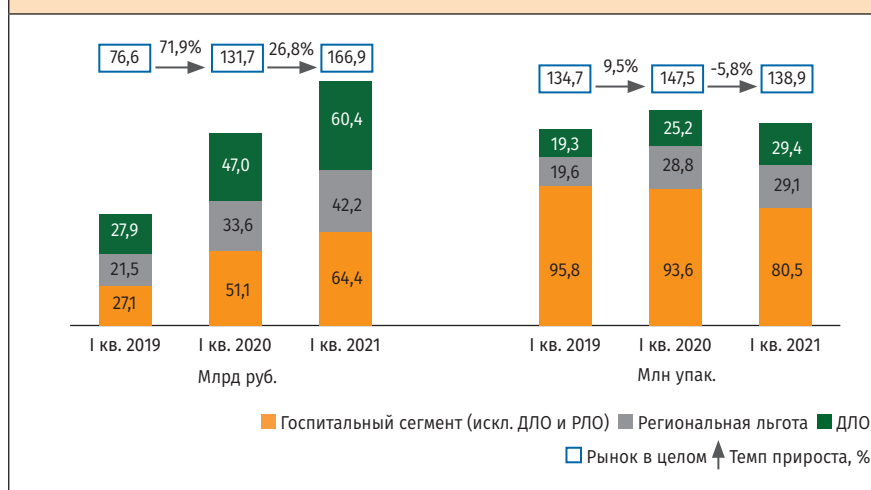
Источник: розничный аудит IQVIA

РИСУНОК 3. Рейтинг препаратов в Rx-сегменте в I квартале 2021 г.



Источник: розничный аудит IQVIA

РИСУНОК 4. Динамика объемов закупок в государственном сегменте, I кв. 2019 – I кв. 2021 гг.



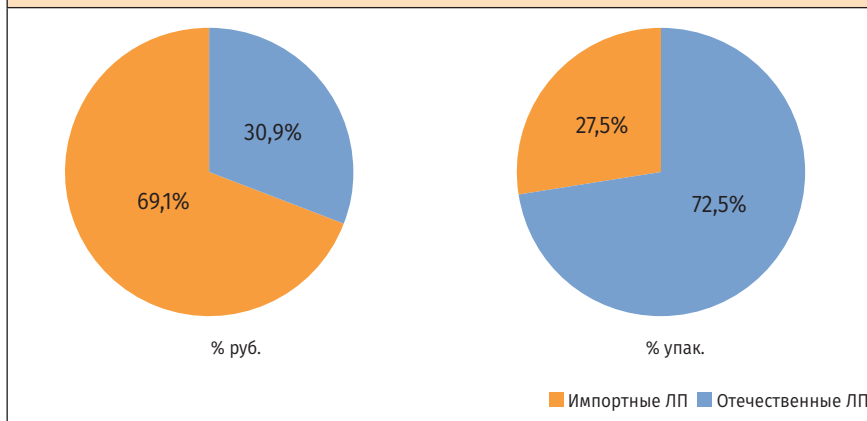
Источник: IQVIA (оптовые цены)

в натуральном показателе также были ниже уровня I квартала 2020 г. (-1,8%), а в денежном выражении идентично показали положительный прирост продаж (+23,5%). Таким образом, соотношение между отечественными и импортными препаратами в денежном выражении сохранилось в пользу ЛП, завезенных из-за границы. В I квартале 2021 г. 69,1% стоимостного объема приходится на них и только 30,9% – на лекарства, производимые в России (рис. 5). В упаковках совсем иная картина: 72,5% занимают отечественные ЛП и только 27,5% – импортные.

В рамках льготных программ на ежегодной основе в проекты бюджетов различных уровней закладываются расходы на закупку для льготных категорий граждан необходимых лекарственных препаратов. Единый регистр пациентов, имеющих право на предоставление льготных лекарственных препаратов, начал действовать с 2021 г. (Федеральный закон от 13 июля 2020 г. № 206-ФЗ). Кроме того, в России появился федеральный центр по планированию и организации лекарственного обеспечения граждан, который займется организацией и проведением закупок препаратов в рамках федеральных программ. Речь идет, например, о препаратах для лечения пациентов с орфанными и онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, а также о вакцинах, входящих в «Национальный календарь профилактических прививок». Учреждение также будет вести мониторинг закупок лекарств и прогнозировать потребности регионов в медикаментах. Как отмечают в правительстве, это поможет предотвратить возможные перебои с поставками лекарств и заблаговременно формировать необходимый резерв².

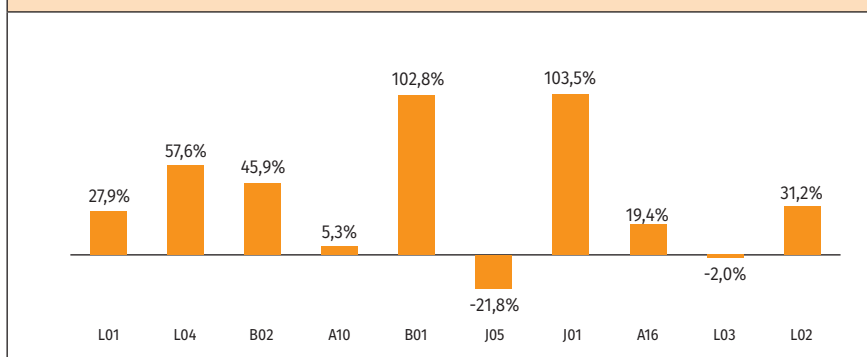
² Сайт Минздрава РФ. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/11/03/15337-v-rossii-sozdatut-federalnyy-tsentr-planirovaniya-i-organizatsii-lekarstvennogo-obespecheniya-grazhdan>.

РИСУНОК 5. Долевое соотношение импортных и отечественных ЛП в госсекторе, I кв. 2021 г.



Источник: IQVIA (оптовые цены)

РИСУНОК 6. Приросты продаж топ-10 АТС-групп 2-го уровня по объемам закупок в государственном сегменте, I кв. 2021 г. к I кв. 2020 г.



L01 – Противоопухолевые препараты; L04 – Иммунодепрессанты; B02 – Гемостатики; A10 – Средства для лечения сахарного диабета; B01 – Антикоагулянты; J05 – Противовирусные препараты для системного применения; J01 – Антибактериальные препараты для системного использования; A16 – Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ; L03 – Иммуностимуляторы; L02 – Противоопухолевые гормональные препараты.

В государственном сегменте основная доля продаж за I квартал 2021 г. приходится на группу противоопухолевых средств³ (рис. 6), которые включают в себя дорогостоящие препараты. За счет увеличения финансирования в госсегменте, суммарный объем потребления ЛП вышеперечисленных групп вырос на 34,2% в руб. и на 32,6% в упак. Основным каналом, за счет которого финансируется отпуск противоопухолевых препаратов, является госпитальный сегмент (искл. ДЛО и РЛО) – 40,3%, региональная льгота – 22,0% и ДЛО – 37,6%. За счет собственных средств потребители покупают только более дешевые

³ АТС-группы L01; L02; L03; L04.

иммуномодуляторы. АТС-группы J01 – «Антибактериальные препараты для системного использования» и B01 – «Антикоагулянты» продемонстрировали наибольший прирост продаж в рейтинге, показав хорошую динамику, спровоцированную в т.ч. COVID-19. ЛП данной группы больше всего закупились для нужд больниц – прирост продаж в госпитальном сегменте для группы J01 составил 103,5% в руб., для B01 +02,8%.

В рейтинг топ-10 торговых наименований (табл. 2) по итогам I квартала 2021 г. вошло несколько отечественных брендов: Элизария, Октофактор («Генериум»; 2-е и 6-е место соответственно), Ацеллбия – первый российский биоаналог

ТАБЛИЦА 2. Рейтинг ТН по объемам продаж в госсекторе в стоимостном выражении, I кв. 2021 г.

Рейтинг	ТН (Корпорация)	МНН	Объем продаж, млрд руб.	Прирост продаж, I кв. 2021 г./ I кв. 2020 г., руб.
1	Ревлимид (Celgene)	Леналидомид	6,45	26,6%
2	Элизария («Генериум»)	Экулизумаб	3,63	90,3%
3	Китруда (Merck Sharp Dohme)	Пембролизумаб	3,23	67,4%
4	Опдиво (Bristol Myers Squ)	Ниволумаб	3,08	75,1%
5	Спинраза (Johnson & Johnson)	Нусинерсен	2,91	493,0%
6	Октофактор («Генериум»)	Мороктоког альфа	2,84	115,9%
7	Ксарелто (Bayer Healthcare)	Ривароксабан	2,65	93,6%
8	Ацеллбия («Биокад»)	Ритуксимаб	2,45	128,5%
9	Артлегиа («Р-Фарм»)	Олокизумаб	2,35	-
10	Туджео Солостар (Sanofi-Aventis)	Инсулин гларгин	2,21	-3,1%

Источник: IQVIA (оптовые цены)

на основе моноклональных антител («Биокад»; 8-е место) и Артлегиа («Р-Фарм»; 9-е место), который стал новичком рейтинга, ворвавшийся в десятку с хорошей динамикой, в т.ч. и благодаря включению данному МНН (олокизумаб) в новый список ЖНВЛП, вступившему в силу с 1 января 2021 г.⁴ Первую строчку стоимостного рейтинга по-прежнему занимает импортный иммунодепрессивный препарат Ревлимид (+26,6% относительно 1 квартала 2020 г.) производства компании Celgene. Согласно данным IQVIA, наибольший прирост продаж в рейтинге лидирующих брендов в стоимостном выражении показал новый дорогостоящий ЛП для лечения пациентов с диагнозом СМА Спинраза (Johnson & Johnson) (прирост продаж +493,0%).



⁴ Распоряжение № 3073 от 23.11.2020 о расширении Перечня ЖНВЛП в 2021.



кроме того...

Продлить патент на лекарства в России стало сложнее

Минэкономразвития России изменило требования к продлению патентов на лекарственные препараты, соответствующий приказ вступил в силу 8 июня.

Теперь производитель сможет продлить патент лишь в случае внесения значительных изменений в формулу лекарственного средства, а не по формальному признаку. Роспатент будет оценивать заявки на соответствие условиям патентоспособности с учетом их вклада в существующий уровень знаний. Это упростит доступ на рынок более доступных дженериков. Дженерики лекарственных препаратов дешевле по ряду причин в т.ч. потому, что нет необходимости тратить ресурсы на полный

цикл клинических исследований, в большинстве случаев достаточно подтвердить их биоэквивалентность.

Государство гарантирует охрану интеллектуальной собственности, т.е. право на эксклюзивное использование технологии в течение срока патентной защиты в обмен на раскрытие ее сущности. Запатентованная технология становится доступной для всеобщего использования через 20–25 лет. «Стратегия обновления» нарушает этот принцип и неограниченно продлевает патентную монополию. По сути, это злоупотребление патентным правом, – считают в министерстве.

«Ограничение использования «стратегий обновления» патентов приведет к появлению на рынке более дешевых, но при этом не менее качественных аналогов. Раньше

производители дженериков, способные производить востребованные обществом лекарства, лишались такой возможности. Лишались качественного лечения и социально незащищенные слои населения, а государство вынуждено было тратить значительные деньги на закупку ЛП, которые могли бы быть приобретены значительно дешевле при сохранении их качества и эффективности», – цитирует ТАСС заместителя министра экономического развития Владислава Федулова.

До сих пор поводом для продления срока действия патента могли стать незначительные изменения, такие как дозировка, форма выпуска, форма таблетки, вспомогательные вещества и др., лишь формально отвечающие условиям патентоспособности. Такая

возможность позволяла правообладателям держать «вечнозеленые» патенты на свои препараты, занимая доминирующее положение в своем сегменте рынка.

Российская фарма способна в кратчайшие сроки наладить производство качественных аналогов, – считает главный уролог Минздрава РФ Дмитрий Пушкарь. В качестве примера он привел фавипиравир: «Нашим производителям предстояло разработать собственную технологию производства с нуля и провести все необходимые клинические исследования. В итоге с этой сложной задачей справились». В сентябре 2020 г. после получения положительных результатов исследований препарат на основе этой молекулы вошел в список рекомендаций для лечения COVID-19.

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-30-31>

Обзор тендерных закупок группы L01 – «Противоопухолевые препараты»

Надежда Калинина, «Эр Эм Аналитика»

На сегодняшний день уже очевидно, что 2021 г. будет таким же непростым, как и предыдущий. Пандемия продолжается, экономическая ситуация по-прежнему накладывает негативный отпечаток на все рынки, в т. ч. и на фармацевтический. Все участники фармрынка предпринимают максимум усилий для поддержания существующих цепочек поставок и для бесперебойного обеспечения населения необходимыми лекарственными препаратами. При этом ситуация с госзакупками будет напрямую зависеть от уровня заболеваемости среди населения.

Ключевые слова: госзакупки, ФЗ-44, ФЗ-223, фармрынок

A review of tender purchases of L01 group – antineoplastic agents

Nadezhda Kalinina, RM Analytics

It is clear now that 2021 will be as challenging as the previous year. The pandemic continues, the economic situation has a negative effect on all markets as before, including the pharmaceutical one. All participants in the pharmaceutical market are undertaking their best efforts to maintain operating supply chains and to ensure uninterrupted provision of population with the necessary drugs. Concurrently, the public procurement situation will directly depend on the morbidity rate in the population.

Keywords: public procurement, FZ-44, FZ-223, pharm market

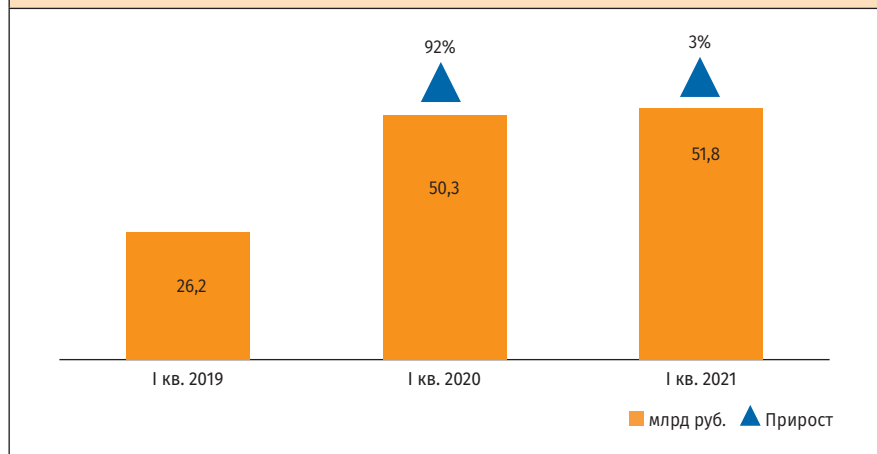
В 2021 г. расходы федерального бюджета на реализацию всех национальных проектов увеличатся примерно на 2,5% к уровню текущего года, в 2022 г. – на 19,1%, а в 2023 г. – на 26,9%. Бюджетные ассигнования на национальный проект «Здравоохранение» в 2020 г. составят 306,7 млрд руб., в 2021 г. – 243,2 млрд руб., в 2022 г. – 251,1 млрд руб. и в 2023 г. – 212,1 млрд руб.¹

В декабре 2020 г. было принято Постановление Правительства РФ № 2014², которое устанавливает минимальную долю отечественных товаров в процентном отношении к общему объему закупок определенных товаров, осуществленных заказчиком в отчетном году (для ФЗ-44). На текущий момент определено более 100 наименований таких товаров. Для каждого из них установлена доля в объеме

¹ Бюджет для граждан к проекту федерального закона о федеральном бюджете на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов. Режим доступа: https://minfin.gov.ru/common/upload/library/2020/10/main/0778_Minfin_Budget.pdf

² Постановление Правительства РФ от 3 декабря 2020 г. № 2014 «О минимальной обязательной доле закупок российских товаров и ее достижении заказчиком».

РИСУНОК. Динамика объемов тендерных закупок группы L01 – «Противоопухолевые препараты» в России (по ФЗ-44 и ФЗ-223) и приросты, I кв. 2019 – I кв. 2021 гг., млрд руб.



Источник: Клифар-Госзакупки (по ФЗ-44 и ФЗ-223)

закупок на период с 2021 по 2023 г., которая должна приходиться именно на отечественный товар, включая продукцию из стран ЕАЭС. 3 декабря 2020 г. было принято Постановление Правительства РФ № 2013³, согласно

³ Постановление Правительства Российской Федерации от 03.12.2020 № 2013 «О минимальной доле закупок товаров российского происхождения».

которому товаром российского происхождения признается товар, включенный в Реестр промышленной продукции (предусмотренный Постановлением Правительства РФ от 30 апреля 2020 г. № 616) и в Реестр российской радиоэлектронной продукции (предусмотренный Постановлением Правительства РФ

ТАБЛИЦА. Топ-5 МНН по объемам тендерных закупок в группе L01 – «Противоопухолевые препараты» в России (по Ф3-44 и Ф3-223), 1 кв. 2021 г., млрд руб. и их приросты

Рейтинг	МНН	Объем закупок, I кв. 2021 г., млрд руб.	Прирост закупок к I кв. 2020 г., %
1	Пембролизумаб	4,8	49%
2	Ритуксимаб	4,7	9%
3	Ниволумаб	3,7	-1%
4	Бевацизумаб	2,7	-26%
5	Пертузумаб	2,0	5%

Источник: Клифар-Госзакупки (по Ф3-44 и Ф3-223)

от 10 июля 2019 г. № 878). Для таких товаров установлена минимальная доля, определенная в процентном отношении к объему закупок товаров (в т.ч. товаров, поставляемых при выполнении работ, закупаемых услуг) соответствующего вида, осуществленных заказчиком в отчетном году. Новые правила применяются к закупкам, осуществляемым с 1 января 2021 г.⁴

⁴ Единая информационная система в сфере закупок. Новость с сайта. Режим доступа: https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/news/news_preview.html?newsId=30760.

Одним из самых затратных и социально значимых сегментов бюджетного рынка России является категория противоопухолевых препаратов. По итогам I квартала 2021 г. объем тендерных закупок АТС-группы L01 – «Противоопухолевые препараты» в России (по Ф3-44 и Ф3-223) составил 51,8 млрд руб., превысив показатель аналогичного периода прошлого года на 3%. Об этом свидетельствуют данные информационно-аналитической системы «Клифар-Госзакупки» (рис.).

Рейтинг топ-5 МНН по объемам тендерных закупок в группе L01 – «Противоопухолевые препараты» возглавило МНН пембролизумаб (ЛП – Китруда; табл.). На второй позиции закрепились противоопухолевые средства из группы моноклональных антител на основе МНН ритуксимаб. Наибольший прирост здесь показали ЛП производства Hoffmann-La Roche, Швейцария (Мабтера – прирост закупок в руб. +628%) и Реддитукс (компания Dr. Reddys – прирост к I кв. 2020 г. +10%). Несмотря на некоторое снижение реализации по МНН бевацизумаб, объемы закупок препарата для терапии поздних стадий немелкоклеточного рака легкого (Авастин) увеличились на 141% по сравнению с I кв. 2020 г. Отметим динамику закупок МНН пертузумаб (прирост продаж +5% в руб.) – продолжились закупки онкопрепарата Перьета (Hoffmann-La Roche). Все вышеперечисленные МНН занимают 28% в рублях от стоимостных объемов реализации всей АТС-группы «L» – «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы».



кроме того...

Почта России получила разрешение на дистанционную продажу лекарств

Росздравнадзор выдал АО «Почта России» разрешение на дистанционную розничную торговлю лекарствами. Теперь Почта сможет не только продавать лекарственные препараты на сайте market.pochta.ru, но и доставлять лекарства курьерами с оплатой при получении и предоставлять услуги по доставке лекарств фармацевтическим маркетплейсам и интернет-аптекам. Почте разрешили доставлять только безрецептурные препараты. Для доставки термолabileльных лекарств у почтовых курьеров будут термоконтейнеры с хладоэлементами

и логерами, которые будут фиксировать соблюдение условий хранения и необходимого температурного режима. Для создания в России логистической цепи по доставке ЛП с соблюдением температурного режима Почта модернизирует логистический центр во Внуково: в терминале появится все необходимое оборудование для хранения фармпрепаратов. С целью соблюдения требований государства компания нанимает в штат фармацевтов. Это позволит Почте сертифицировать ЛЦ Внуково и получить оптовую лицензию. В дальнейшем компания планирует сертифицировать все свои логистические центры. Почта России будет доставлять лекарства по всей России

в более чем 11 200 населенных пунктах, тем самым сделав их доступнее для населения. «Мы уже накопили достаточный опыт по доставке медицинских изделий до аптек, клинических лабораторий, учреждений здравоохранения и конечного потребителя, – отметил заместитель генерального директора по электронной коммерции АО «Почта России» Алексей Скатын. – На данный момент у нас уже более 600 партнеров в фарминдустрии». В 2019 г. компания начала открывать первые аптечные пункты на базе почтовых отделений, из которых планирует доставлять лекарства на дом. На сегодняшний день они работают в 11 отделениях Самарской и Ульяновской

областей, Москвы, Республики Башкортостан и Республики Чувашия. В 38 регионах Почта тестирует доставку нетермолabileльных медицинских препаратов в несколько сотен аптек напрямую от производителя. За счет выпрямления цепочки поставок и использования налаженных логистических маршрутов компании удалось сократить издержки на доставку до 10% от цены завода, тогда как в среднем «вес» логистики в итоговой цене препарата составляет 25%. Также Почта доставляет медицинские изделия (бинты, марли и др.) курьерами на дом и в почтовые отделения во всей России и тестирует экспресс-доставку из аптек до дома.

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-32-35>

Импорт фармацевтических субстанций в Россию в 2020 году

Юлия Нечаева, DSM Group

2020 г. со всеми его вызовами обнажил в т. ч. и высокую зависимость России от импорта фармацевтических субстанций, а также показал ряд проблем, с которыми могут столкнуться отечественные производители.

Ключевые слова: импорт, фармацевтические субстанции

Import of pharmaceutical substances to Russia in 2020

Yuliya Nechaeva, DSM Group

Among other things, 2020 with all its challenges exposed high Russian pharma dependence on API imports, and showed a number of problems that domestic manufacturers may encounter.

Keywords: import, pharmaceutical substances

Проблему серьезной импортозависимости фарминдустрии особо выделил Владимир Путин в послании Федеральному Собранию 21 апреля. Причем в этом вопросе была поставлена четкая задача: увеличить уровень локализации производства субстанций. Это, по мнению президента, должно позволить увеличить выпуск вакцин от COVID-19 и обеспечить доступ граждан к недорогим препаратам первой необходимости. В разработанной стратегии на новое десятилетие «Фарма – 2030» фокус развития фармотрасли как раз смещен в сторону локализации производства субстанций и выпуска фармпрепаратов по полному циклу. Конечно, пока проектов по импортозамещению активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) не так много, но даже по итогам 2020 г. можно назвать ряд новых производств, которые начали двигаться в этом направлении.

«Р-Фарм» инвестировал в завод по производству субстанции фавипиравира более 3 млрд руб. «Биокад» осенью 2021 г. планирует запуск на производственной площадке «Алабушево» в Зеленограде производства по изготовлению двух фармацевтических субстанций для онкологических препаратов. Активно в направлении производства собственных субстанций работает компания «Фармасинтез». В 2020 г.

открыт новый цех по производству АФИ для лечения туберкулеза, гепатита, ВИЧ-инфекции и COVID-19. С 2021 г. начнется выпуск субстанции для производства препаратов против онкологических заболеваний. По планам выпускать до 1 000 тонн АФИ в год.

Осенью 2020 г. Минпромторгом, правительством Санкт-Петербурга и АО «Активный Компонент» был подписан первый СПИК на производство фармацевтических субстанций. Ранее подобные контракты заключались только с производителями готовых лекарств. В рамках специального инвестиционного контракта будет осуществлено строительство нового производства фармацевтических субстанций «Активного Компонента» в г. Пушкино (г. Санкт-Петербург), а также модернизация существующего предприятия в промзоне Металлострой для расширения номенклатуры АФИ. СПИК предусматривает объем инвестиций в размере 1,57 млрд руб.

В настоящее время производимые на территории страны лекарства в большей мере изготавливаются из импортной субстанции.

По данным Государственного реестра лекарственных средств, для медицинского применения Минздрава России по состоянию на 1 января 2021 г. из 215 МНН, включенных в перечень стратегически

значимых лекарственных средств (СЗЛС), по 81 МНН на территории Российской Федерации отсутствует производство субстанций, а по 32 МНН отсутствует даже производство готовой лекарственной формы.

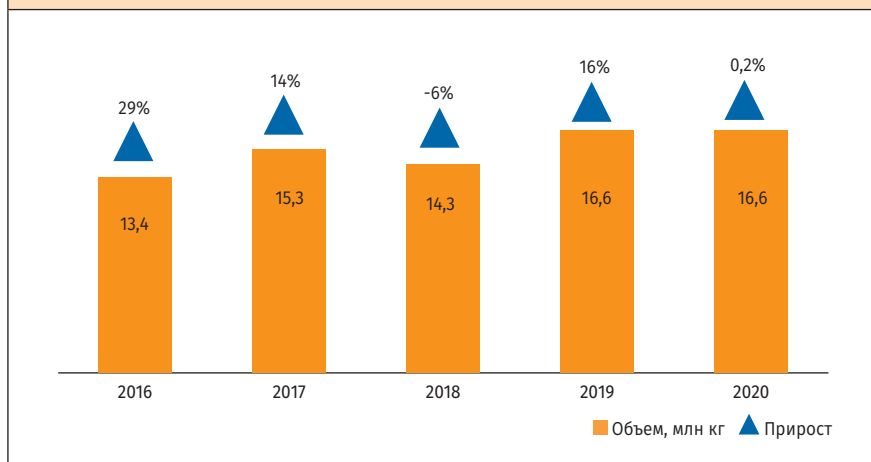
При этом даже те МНН, по которым имеется производство АФИ на территории России, не в полной мере производятся из отечественной субстанции. Чаще всего, если компания специализируется на изготовлении лекарственных препаратов, то при производстве субстанции учитываются только собственные потребности. Из 215 МНН импорт АФИ осуществлялся по 117 МНН.

Для стимулирования производства АФИ предлагается даже пересмотреть преференции при госзакупках лекарственных препаратов и отдавать предпочтение произведенным по полному циклу. А правило «третий лишний» транспонировать в правило «второй лишний». В этом случае при наличии препаратов в тендере, произведенных от субстанции до готового лекарственного средства, все остальные не будут приниматься к участию.

ДИНАМИКА ИМПОРТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

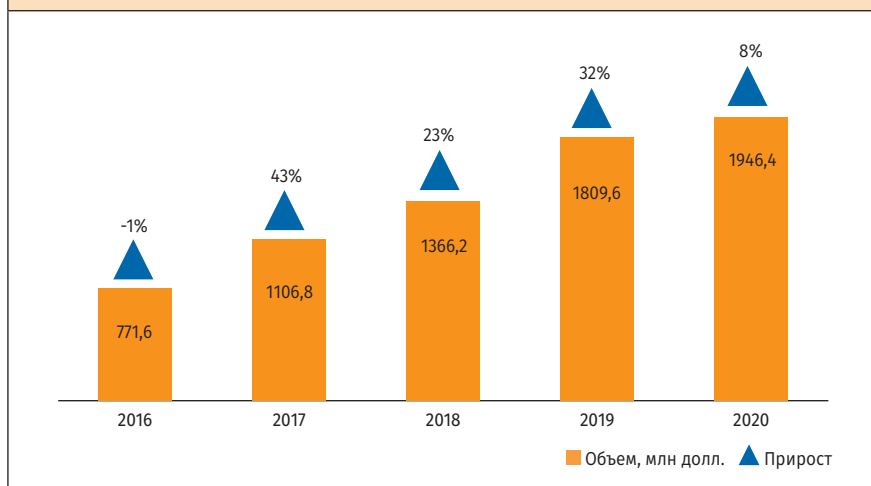
В прошлом году после закрытия на карантин Китая, основного поставщика сырья для фармотрасли,

РИСУНОК 1. Динамика импорта субстанций, млн кг



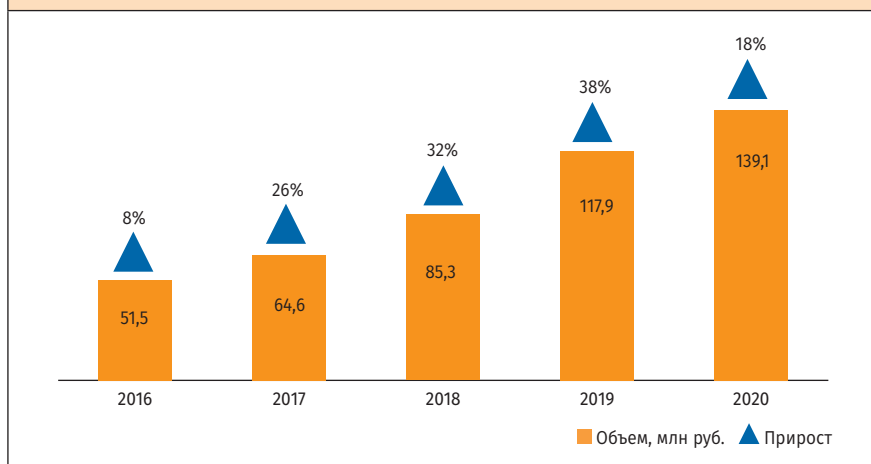
Источник: DSM Group

РИСУНОК 2. Динамика импорта субстанций, млн долл.



Источник: DSM Group

РИСУНОК 3. Динамика импорта субстанций, млрд руб.



Источник: DSM Group

основной проблемой был риск того, что российские производители не дополучат необходимых объемов фармацевтических субстанций для производства выпускаемых лекарств. К счастью, в полной мере данное опасение не повлияло на поставки АФИ. В целом за год импорт субстанций из Китая только вырос, по наиболее востребованным позициям объем ввоза в тоннаже увеличился в среднем на 40% (из топ-10). Среди МНН, по которым было отмечено снижение, можно назвать аскорбиновую кислоту (-50%), глицин (-44%) и кальция глюконат (-20%).

Таким образом, в 2020 г. объем импорта субстанций в Россию показал положительную динамику по всем основным параметрам. В тоннаже за 12 мес. 2020 г. было поставлено на 0,2% больше, чем за аналогичный период 2019 г. В рублях прирост выше – 18%. Таким образом, одним из факторов роста стоимостных объемов является ценовой фактор, как и в предыдущие годы. В среднем цена поставляемых ингредиентов выросла на 20% в рублях. Хотя разброс изменения стоимости намного больше. Если рассматривать наиболее популярные субстанции, то цена, например, на метформин выросла на 7% в рублях, на парацетамол – на 23%, на аскорбиновую кислоту на 19%. В то же время, например, лозартан поставлялся по цене на 56% дешевле, чем годом ранее.

Объем ввоза АФИ в 2020 г. составил около 16,6 млн кг (рис. 1). В стоимостном выражении этот показатель составляет около 1946 млн долл. (рис. 2), или 139 млрд руб. (рис. 3). В результате динамика импорта субстанций в Россию в последние годы в стоимостном выражении заметно превышает рост потребления лекарственных средств (только по 2020 г. прирост отличается практически в 2 раза, фармацевтический рынок вырос на 10%). За счет этого в т.ч. растет себестоимость производимых российскими производителями лекарств. Поэтому в 2020 г. отмечена

ТАБЛИЦА 1. Топ-10 стран по происхождению субстанций, млн руб.

	Страна	Объем, млн руб.	Доля, руб.	Прирост, 2020/2019
1	Китай	34 756,4	25,0%	47,4%
2	Индия	15 872,5	11,4%	28,7%
3	Словения	13 773,7	9,9%	40,2%
4	Франция	13 493,6	9,7%	-33,1%
5	Швейцария	12 666,9	9,1%	16,6%
6	Германия	12 382,8	8,9%	30,3%
7	Япония	7 568,0	5,4%	61,1%
8	Италия	4 350,5	3,1%	20,8%
9	Ирландия	4 077,9	2,9%	-28,3%
10	Нидерланды	3 500,0	2,5%	5,6%

Источник: DSM Group

ТАБЛИЦА 2. Топ-10 стран по происхождению субстанций, тыс. кг

	Страна	Объем, тыс. кг	Доля, кг	Прирост, 2020/2019
1	Китай	9 054,3	54,6%	8,6%
2	Индия	3 365,7	20,3%	-6,6%
3	Франция	1 334,2	8,0%	-22,5%
4	Германия	889,8	5,4%	-3,4%
5	Словения	337,4	2,0%	46,2%
6	Венгрия	299,3	1,8%	-14,3%
7	Испания	259,2	1,6%	37,3%
8	Италия	251,3	1,5%	58,5%
9	Чехия	104,7	0,6%	-14,7%
10	Нидерланды	92,3	0,6%	4,0%

Источник: DSM Group

высокая инфляция на данную потребительскую группу (лекарственные препараты выросли в среднем на 7%, а позиции с ценой до 50 руб. подорожали практически на 30%).

Помесячная динамика импорта фармацевтических субстанций в 2020 г. определялась и внешними факторами: распространением коронавирусной инфекции, а также запуском маркировки в России с 1 июля 2020 г. Последний фактор стал решающим при поставках в конце

2019 г. (в августе – ноябре поставлялось на 29% больше в тоннаже, чем годом ранее). В 2020 г. высокие поставки сохранились только в первой половине года. В результате в аналогичный период (август – ноябрь) мы наблюдали даже отрицательные приросты. Сильнее всего поставки фармацевтического сырья снизилась в сентябре 2020 г. (на 27% в натуральном выражении).

В 2020 г. осуществлялись поставки субстанций из 48 стран. Российский

рынок фармацевтических субстанций характеризуется высокой степенью концентрации. На долю топ-10 приходится 88% в стоимостном выражении и почти 96% в тоннаже.

При этом по обоим показателям преобладают субстанции китайского производства (25 и 55% соответственно), в т.ч. это происходило на фоне сокращения в тоннаже отгрузок из Индии. В 2019 г. на долю китайских субстанций приходилось 50% в тоннаже и 20% в рублях.

Среди стран, входящих в топ-10, практически все показывают положительную динамику в стоимостном выражении (табл. 1), за исключением субстанций из Франции и Ирландии. В тоннаже к этим странам добавляется Индия, Германия, Чехия и Венгрия (табл. 2). Таким образом, видно, что по большинству стран рост в большей мере обеспечен ростом стоимости субстанций.

Сильнее всего выросли поставки фармингредиентов из Италии (за счет поставок для «ФармВилар» субстанции кальция стеарат) и Словении (за счет поставок для «КРКА-РУС» для производства препаратов на территории России).

В деньгах максимальный прирост отмечен для субстанций из Японии (за счет поставок для GlaxoSmith-Kline субстанции долутегравир).

Поставки из Франции упали сильнее всего. Сокращение произошло по большому пулу получателей. Так, МНН сорбитол получили меньше такие производители, как «Фарм-стандарт», «Валента». Merck завез меньше субстанции метформин.

В 2019 г. не было поставок из Боснии и Герцеговины. Но в список в 2020 г. добавилось 5 стран-импортеров: Чили, Иордания, Литва, Сингапур и Македония.

В 2020 г. завозилось почти 840 различных наименований субстанций. Это на 30 наименований больше, чем в 2019 г. Тройка лидеров субстанций в стоимостном выражении выглядит следующим образом: инсулин (8,2%), долутегравир (4,6%), периндоприл (3,1%) (табл. 3). По тоннажу больше всего завозится

ТАБЛИЦА 3. Топ-10 наименований субстанций, импортируемых в Россию, млн руб.

	МНН	Объем, млн руб.	Доля, руб.	Прирост, 2020/2019
1	Инсулин	11 458,3	8,2%	8,2%
2	Долутегравир	6 348,5	4,6%	62,7%
3	Периндоприл	4 310,2	3,1%	-9,9%
4	Ралтегравир	4 236,2	3,0%	43,8%
5	Вилдаглиптин	4 058,8	2,9%	61,7%
6	Лозартан	3 288,6	2,4%	24,6%
7	Фавипиравир	3 053,3	2,2%	-
8	Бисопролола фумарат	3 051,6	2,2%	56,7%
9	Метформин	2 823,4	2,0%	2,2%
10	Гепарин натрия	2 776,2	2,0%	545,7%

Источник: DSM Group

ТАБЛИЦА 4. Топ-10 наименований субстанций, импортируемых в Россию, тыс. кг

	МНН	Объем, тыс. кг	Доля, кг	Прирост, 2020/2019
1	Метформин	2 437,1	14,7%	-4,8%
2	Ацетилсалициловая кислота	1 624,2	9,8%	30,4%
3	Парацетамол	1 564,9	9,4%	45,1%
4	Метамизол натрия	522,8	3,2%	13,7%
5	Сорбитол	443,8	2,7%	-12,0%
6	Омепразол	396,5	2,4%	-44,1%
7	Ибупрофен	375,3	2,3%	93,4%
8	Амоксициллина тригидрат	327,6	2,0%	37,7%
9	Кремния диоксид	323,7	2,0%	-3,4%
10	Цефтриаксона натриевая соль	282,1	1,7%	33,5%

Источник: DSM Group

метформин (14,7%), ацетилсалициловая кислота (9,8%), парацетамол (9,4%) (табл. 4).

Коронавирусная инфекция повлияла на состав рейтинга по импорту субстанций. Так, гепарин натрия поднялся на 10-ю строчку, его поставки выросли почти в 6,5 раза в денежном выражении и в 4 раза – в натуральном. Основными получателями данной субстанции в 2020 г. были Велтрэйд, «Московский Эндокринный завод» и Велфарм.

На 7-й строчке представлено МНН фавипиравир, которое до этого в Россию не поставлялось. Данная субстанция завозилась для производства отечественными компаниями противовирусных препаратов Авифавир, Арепливир и Коронавир, которые получили временную регистрацию в 2020 г. и рекомендованы для лечения COVID-19.

Максимальная динамика среди топ-10 в стоимостном выражении демонстрирует МНН долутегравир, которое завозится GlaxoSmithKline для локализации на территории России оригинального препарата Тивикай.

В тоннаже из топ-10 сильнее всего выросло МНН ибупрофен – «Фармстандарт» являлся основным получателем данной субстанции.

В лидерах среди получателей субстанций в денежном выражении значатся иностранные компании, которые уже имеют собственные производственные площадки в России – это KRKA (10,9%), Servie (6,2%), Sanofi (5,7%). А вот в тоннаже больше всего фармингредиентов поставляется для российских предприятий – «Фармстандарт» (22,3%), «ОЗОН» (4,8%), «Фарма-синтез» (4,1%).



<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-36-36>

Рейтинг аптечных сетей России по итогам I квартала 2021 года

Николай Беспалов, Павел Расщупкин, RNC Pharma

Май 2021 г. для представителей «большого» российского ретейла ознаменовался стартом очередной волны консолидационных процессов, фактически речь идет сразу о трех крупных сделках: «Магнит» договорился о покупке сети «Дикси», «Лента» приобретает сеть Villa, наконец, крупное объединение формируется за счет консолидации отдельных аспектов деятельности трех региональных ретейлеров Сибири и Дальнего Востока («Красный Яр», «Самбери» и «Слата»).

Эти процессы только на первый взгляд далеки от фармацевтической розницы, экономические условия для всех потребительских рынков одинаковы, и вряд ли их можно назвать благоприятными. Отраслевые особенности, конечно, существуют, но у фармы в текущем году хватает и специфических проблем. Так что консолидационный процесс, очевидно, докатится и до аптечной розницы.

Точнее будет сказать, что он уже стартовал после очень точечных покупок, которые отрасль пережила в 2020 г. Текущий год может отметиться как минимум одной глобальной сделкой – дистрибьютор «Катрен» планирует приобрести контрольный пакет в группе «Эркафарм». Если после этого произойдет объединение операционной деятельности с существующей сетью дистрибьютора «Мелодия здоровья», консолидированный игрок легко сможет претендовать на первое место в рейтинге «классических» аптечных сетей. Совсем без «оптимизации» деятельности после сделки вряд ли удастся обойтись, но, учитывая разницу форматов и относительно небольшое пересечение с точки зрения региональной представленности, вряд ли сеть будет сильно «сжиматься». А если учесть наличие у «Катрена» и других его розничных активов («Аптека.Ру» и ассоциация «Партнер»), то сделка вообще обещает очень серьезно изменить отношения как на розничном, так и на оптовом рынке.

Интересно, что «Сбербанк», который выступал одним из инициаторов продажи «Эркафарм», планирует продолжить развитие сервиса

ТАБЛИЦА. Топ аптечных сетей по доле на розничном коммерческом рынке ЛП России по итогам I кв. 2021 г.

№	Аптечная сеть	Расположение центрального офиса	Количество точек на 01.04.2021	Доля на рынке, %, руб.		
				ЛП	не ЛП	Рынок в целом, без ЛЛО
Классические аптечные сети						
1	Ригла	Москва	3 207	6,6	10,1	7,4
2	ГК Эркафарм	Москва	1 070	4,7	2,5	4,2
3	Апрель	Краснодар	2 059	4,3	4,1	4,2
4	Неофарм	Москва	800	4,0	3,0	3,8
5	Планета Здоровья ¹	Пермь	1 973	3,4	3,5	3,4
6	Аптечная сеть 36,6 ¹	Москва	1 586	3,4	5,1	3,8
7	Вита	Самара	1 825	3,4	3,1	3,3
8	Фармлэнд	Уфа	1 363	2,8	2,9	2,8
9	Мелодия Здоровья	Новосибирск	849	1,9	1,9	1,9
10	Магнит ¹	Краснодар	1 200	1,6	2,4	1,8
Аптечные сети смешанного типа						
1	АСНА	Москва	12 919	12,2	16,0	13,0
2	Имплозия ¹	Самара	4 764	5,5	6,4	5,7
3	ИРИС	Москва	2 437	5,0	3,9	4,8
4	Идея ¹	С.-Петербург	306	0,8	2,4	1,2
5	Монастырев.рф	Владивосток	91	0,6	0,4	0,6
6	Советская Аптека	Москва	285	0,3	0,3	0,3
7	Векфарм	Москва	28	0,1	0,1	0,1
Аптечные ассоциации и интернет-проекты для аптек²						
1	PharmMarket	Москва	9 170	15,7	11,7	14,8
2	МФО	С.-Петербург	5 157	7,1	7,1	7,1
3	Проаптека ¹	Москва	4 438	5,3	2,7	4,7
4	Созвездие	Москва	4 638	5,2	6,7	5,5
5	Платформа Фармхаб	Москва	1 855	2,3	2,3	2,3
6	ВЕСНА ¹	С.-Петербург	1 520	1,6	2,1	1,7
7	Надежда-Фарм	Тамбов	309	0,5	0,3	0,5
Сервисы дистанционного заказа						
1	Аптека.Ру	Новосибирск	17 406	3,2	6,9	4,0
2	Сбер Еаптека	Москва	140	0,8	1,2	0,9
3	Здравсити ¹	Москва	16 058	0,4	0,8	0,5

¹ Экспертная оценка.

² Позиции аптечных ассоциаций рассчитаны без учета пересечений участников ассоциаций между собой, рейтинг показывает долю, занимаемую объединением аптечных сетей и единичных аптек.

Источник: RNC Pharma®, Рейтинг российских аптечных сетей

«Сбер Еаптека» в т. ч. за счет физического открытия новых точек на территории отделений «Сбера». Понятно, что пока это эксперимент, но для развития онлайн-сервиса

в любом случае придется формировать офлайн-инфраструктуру, особенно если речь будет идти о региональной экспансии формата.



Инновации, изменившие парадигму лечения рака молочной железы

За последние 20 лет произошел настоящий прорыв в лечении рака молочной железы (РМЖ), в результате которого значительно увеличилась продолжительность жизни больных и улучшилось ее качество. О том, как новые препараты изменили парадигму лечения РМЖ, мы решили узнать у Евгения ИМЯНИТОВА, руководителя референс-центра и заведующего отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н.

? *Уважаемый Евгений Наумович, согласно статистическим данным, в России с каждым годом увеличивается количество впервые выявленных случаев РМЖ. Если, например, в 2015 г. было зарегистрировано 84,9 случаев на 100 тыс. женского населения, в 2016 г. – 87,1, а в 2019 г. – 93,91. В какой степени это связано с работой скрининговых программ, с информированием женщин?*

– Напрямую. Хорошо известный факт: с увеличением охвата скринингом женского населения возрастает и количество выявленных случаев злокачественных новообразований, что, кстати, подтверждается опытом других стран. Более того, проведение скрининговых программ, скорее всего, является доминирующей причиной роста заболеваемости РМЖ.

? *На какой стадии чаще всего сегодня диагностируют заболевание?*

– Чаще всего РМЖ выявляют на ранних стадиях – первой или второй.

? *Насколько высока доля женщин с метастатической формой РМЖ?*

– Если говорить про впервые выявленные опухоли, то примерно четверть от заболевших страдает метастатической формой РМЖ. Притом что большинство женщин обращаются к врачам на ранних стадиях РМЖ, после оперативного вмешательства во многих случаях болезнь рецидивирует.

Поэтому я бы сформулировал следующим образом: примерно у каждой второй женщины с РМЖ



Евгений ИМЯНИТОВ

либо на момент лечения, либо в процессе развития заболевания появляются метастазы.

? *Какие мутации позволяют прогнозировать течение РМЖ и назначать дополнительную линию таргетной терапии?*

Это разные вещи. Когда мы говорим про прогноз, то речь идет, скорее, об оценке риска рецидива, метастазирования. Если такой риск существует, больным назначают послеоперационную (адьювантную) терапию, позволяющую его снизить. Поэтому прогноз играет очень важную роль в терапии больных РМЖ.

Когда же мы говорим о назначении лечения, то подразумеваем четыре основных маркера. Первый (исторически) – это присутствие рецепторов эстрогенов и назначение эндокринной терапии. Второй (опять же исторически) – активация гена HER2 и назначение препаратов-антагонистов HER2. Третий – разновидность наследственного РМЖ, мутации

в генах BRCA-1 и BRCA-2. В этих случаях эффективны препараты платины и PARP-ингибиторы. Четвертый, новый маркер – мутация в гене фосфатидилинозитол-3-киназы (PIK3CA). В данном случае применяется новый препарат алпелисиб, который назначается в комбинации с эндокринной терапией у женщин с гормонозависимым РМЖ.

? *Отличается ли российская популяция от европейской по распространенности основных мутаций у пациентов с РМЖ?*

– Во-первых, российская популяция сама по себе очень неоднородная. Дело в том, что развитие РМЖ во многом зависит от стиля жизни, в частности от количества детей в семье, от избыточного веса и от расы. Так, например, в нашей стране проживает довольно большое количество женщин азиатского происхождения, у которых по статистике риск опухолей молочной железы меньше, чем у других жительниц РФ. Правда, эти выводы сделаны на основе статистики заболеваемости РМЖ азиаток, проживающих в других странах.

Отдельный вопрос – наши северные народы, у которых особый характер питания (они исторически потребляют много жиров и мало фруктов и овощей), что не лучшим образом сказывается на рисках различных заболеваний. Но оценить уровень распространенности РМЖ в этой популяции довольно сложно.

Иная картина наблюдается в южных регионах России, в частности в республиках Северного Кавказа, где традиционно придерживаются более здорового стиля питания, раньше заводят семьи и рожают больше детей. Если брать европейскую часть страны, то там мало принципиальных отличий от Западной Европы.

? *Вы коснулись вопроса мутации гена PIK3CA – одного из механизмов развития резистентности к гормонотерапии.*

? **Как часто встречается эта мутация?**

– Она встречается во многих разновидностях опухолей, но наиболее часто при гормонозависимом РМЖ. Примерно у трети женщин, страдающих данным типом РМЖ, выявляется эта мутация.

Однако я бы не стал говорить, что мутация гена PIK3CA ассоциирована с резистентностью к терапии. Она, скорее, дает возможность назначать более эффективную комбинированную терапию.

? **Мутация гена PIK3CA передается по наследству?**

– Нет. Эта мутация возникает в процессе развития опухоли. Передаются по наследству только мутации, унаследованные от родителей и присутствующие в нормальной ДНК, например в генах BRCA1 и BRCA2.

? **Как диагностируется мутация PIK3CA? Можно ли определить ее наличие по анализу крови?**

– По анализу крови ее выявить нельзя, для этого нужна опухолевая ткань. Из опухоли получают ДНК и далее различными методами молекулярно-генетического анализа определяют, есть мутация или ее нет.

? **Какой метод исследования лучше всего подходит для диагностики мутаций при РМЖ? Стоит ли использовать метод нового поколения – NGS для выявления мутации PIK3CA?**

– Для диагностики, как правило, используется комбинация методов. Выбор конкретного метода находится в компетенции специалистов по молекулярной генетике.

? **Как можно бесплатно определить наличие мутации PI3K, пока тестирование не входит в ОМС?**

– Проблем здесь никаких нет. Достаточно обратиться в нашу лабораторию (тел. +78124399528, e-mail: mol.oncology@gmail.com). У нас разработаны и используется ряд исследовательских программ, и для определенных категорий пациенток мы можем провести тестирование.

? **Как известно, в последние два десятилетия создано несколько принципиально новых**

препаратов, изменивших парадигму лечения РМЖ. Как их внедрение в клиническую практику повлияло на продолжительность жизни больных и качество жизни?

– Повлияло очень сильно. Самый яркий пример – опухоли с амплификацией гена HER2, которые составляют примерно четверть всех опухолей груди. Раньше такие пациентки с метастатическим раком жили меньше года (это очень агрессивная форма опухоли). Сейчас продолжительность жизни при метастатической форме зачастую превышает 5 лет. Следует отметить, что эти опухоли склонны к рецидивам после операции, но благодаря проведению послеоперационной (адьювантной) терапии риск значительно снижается. И это самый убедительный успех.

? **На сегодняшний день серьезной проблемой остается резистентность к гормонотерапии у пациенток с гормонозависимым РМЖ. Что чаще всего является причиной ее развития?**

– Все опухоли очень пластичны, поэтому практически все злокачественные новообразования молочной железы рано или поздно приспосабливаются к терапии. Существует несколько разных сигнальных путей, вовлеченных в этот процесс.

? **Как удалось преодолеть резистентность к гормональному лечению при гормонозависимом люминальном типе РМЖ?**

– Разработана и применяется целая линейка эндокринных препаратов, как минимум несколько групп. Это и антагонисты рецептора, и ингибиторы синтеза эстрогенов, и ингибиторы ароматазы, и препараты, которые разрушают сам рецептор (например, фулвестрант). Кроме того, появились препараты, усиливающие эффект эндокринной терапии – ингибиторы циклинзависимых киназ, алпелисиб (ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), специфично подавляющий PI3K¹) и др.

¹ Социально значимые заболевания населения России в 2019 году. Статистические материалы. М., 2020. Режим доступа: http://miaceao.ru/wp-content/uploads/2020/07/01_Zabolevaemost-vsego-naseleniya-Rossii-v-2019-godu.pdf.

? **Что сегодня является основой лечения люминального HER2-негативного РМЖ? Какие препараты доступны российским больным?**

– Пациентам доступна полная линейка препаратов. Речь идет об антагонистах рецепторов (тамоксифене), ингибиторах синтеза стероидных гормонов – ингибиторах ароматазы (их как минимум три, и все они очень схожи между собой по свойствам). И есть препарат, который разрушает эстрогеновый рецептор – фулвестрант.

? **Какое место в терапии РМЖ занимают селективные ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6?**

– В сегодняшней ситуации они являются несомненными препаратами выбора при отсутствии мутации в гене PI3K. Но они могут применяться и при наличии мутации.

У пациенток с мутацией в гене PIK3CA есть возможность начинать лечение с алпелисиба и оставлять ингибиторы CDK4/6 на следующую линию терапии. Если мутации нет, то следует сразу применять ингибиторы CDK4/6.

? **Возможно ли назначение ингибиторов PI3K в комбинации с другими препаратами, например с фулвестрантом? Насколько это повышает эффективность терапии и каких результатов позволяет достичь?**

– На сегодняшний день комбинация ингибиторов PI3K с фулвестрантом – единственное зарегистрированное показание. При использовании данного метода терапии время до начала прогрессирования РМЖ увеличивается примерно в 2,5 раза. А это очень хороший показатель. В качестве монотерапии ингибиторы PI3K сегодня не применяют, т.к. механизм их действия также включает сенситизацию опухоли к различным воздействиям, например к эндокринной терапии.

Беседовала **Ирина Широкова**,
«Ремедиум»

Репродуктивное здоровье женщины: современные реалии

Пандемия внесла существенные коррективы в привычные схемы работы гинекологов. О том, как сохранить репродуктивное здоровье женщин, несмотря на ограничительные меры и необходимость социальной изоляции, мы поговорили с Верой Прилепской, доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки Российской Федерации, руководителем научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Исследователи из Института Гутмахера (США, Нью-Йорк) [1] смоделировали ситуацию, в рамках которой выяснили, к чему может привести снижение доступности консультаций акушеров-гинекологов даже на 10%. Ученые проанализировали статистику 132 стран мира со средним и низким уровнем жизни. Были изучены истории болезни 1,6 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет. Результаты получены неутешительные.

Пропорциональное сокращение применения контрацептивных средств составило 10% – это 49 млн женщин с неудовлетворенной потребностью в использовании надежных средств контрацепции, 15 млн нежеланных беременностей, которые, как правило, заканчиваются абортом.

На этом фоне – закрытие клиник и 3 млн немедицинских, подпольных абортов наряду с ростом случаев материнской смертности – 1000 новых случаев.

? *Уважаемая Вера Николаевна, как Вы считаете, в этой связи нужно ли гинекологам и в России больше внимания уделить консультированию пациенток по вопросам контрацепции, чтобы избежать скандала, представленного учеными из Нью-Йорка?*

– Безусловно, да. И научное сообщество уже подтвердило важность просветительской работы и необходимость подбора для женщин надежных средств контрацепции. Так, специалисты FIGO (Международной федерации гинекологии и акушерства) заявляют о том,

Женщинам необходимо предоставлять всю объективную и достоверную информацию о применении наиболее эффективного метода контрацепции – гормональной контрацепции, ее длительности и ее особенностях.

что во время пандемии консультации по планированию семьи должны быть доступны женщинам в обязательном порядке. Женщинам необходимо предоставлять всю объективную и достоверную информацию о применении наиболее эффективного метода контрацепции – гормональной контрацепции, ее длительности и ее особенностях [2].

? *Если говорить о гормональной контрацепции, которая признана самым надежным методом (индекс Перля составляет от 0,03 до 0,4 [3]), то как помочь женщине выбрать тот или иной препарат, учитывая современные реалии?*

Данные исследований показали, что комбинированные оральные контрацептивы, в частности, их эстрогенный компонент – этинилэстрадиол, обладают способностью стимулировать гуморальный ответ на вирусные инфекции...



Вера ПРИЛЕПСКАЯ

– В настоящее время основным направлением развития гормональной контрацепции является ее постоянное совершенствование, создание новых средств с разнонаправленным действием и акцентом на дополнительные профилактические и лечебные эффекты. Данные исследований показали, что комбинированные оральные контрацептивы, в частности, их эстрогенный компонент – этинилэстрадиол, обладают способностью стимулировать гуморальный ответ на вирусные инфекции, существуют также данные о том, что даже у больных COVID-19 эстрогены дополнительно снижают синтез IL6 (интерлейкина-6) как основного участника цитокинового шторма [4]. Однако выбор препарата всегда требует индивидуального подхода к каждой пациентке, в т.ч.

и для оценки рисков взаимодействия КОК с другими лекарственными средствами.

? *Вера Николаевна, и все же, какие критерии выбора КОК актуальны именно сейчас с учетом эпидемиологической ситуации?*

– При выборе средства нужно учитывать потребности и запросы женщины, с которыми она пришла на консультацию: контрацепция, нарушение менструального цикла, ПМС, дисменорея, меноррагия, тазовая боль, гиперплазия эндометрия, миома матки, эндометриоз, гирсутизм и др. Важна и метаболическая нейтральность КОК, удобство применения и др. Предпочтение следует отдавать низкодозированным препаратам не только с контрацептивным, но

При выборе средства нужно учитывать потребности и запросы женщины, с которыми она пришла на консультацию.

Предпочтение следует отдавать низкодозированным препаратам не только с контрацептивным, но и с лечебным эффектом с минимальным влиянием на углеводный обмен и свертывающую систему крови.

и с лечебным эффектом с минимальным влиянием на углеводный обмен и свертывающую систему крови. В частности, одним из этих препаратов является комбинированный пероральный низкодозированный контрацептивный препарат (КОК), состоящий из комбинации хлормадинона (ХМА) и этинилэстрадиола, Белара. Его эффект осуществляется посредством взаимодействующих механизмов: подавление овуляции, повышение вязкости цервикальной слизи и секреторной трансформации эндометрия [6]. При этом индекс Перля при применении препаратов с ХМА колеблется в пределах от 0,03 до 0,4 [5]. Отмечено его минимальное влияние на углеводный обмен и свертывающую систему крови наряду с антиатерогенным эффектом [5, 6].

Препарат также обладает антиандрогенными свойствами, которые реализуются путем конкурентного связывания с андрогенами за связывание с рецепторами в клетках-мишенях, в т.ч. в тканях волосяных фолликулов и сальных желез кожи, что приводит к снижению выраженности акне и некоторых других проявлений вирилизации [6].

Таким образом, в целом, так же как и в современных условиях в частности, следует учитывать рекомендации ВОЗ (2015 г.), которые помогут врачу и женщине выбрать надежное средство контрацепции не только с контрацептивным, но и с лечебным эффектом.

Беседовала **Ирина Широкова**,
«Ремедиум»



ИСТОЧНИКИ

1. Ahmed Z., Cross L. *Crisis on the Horizon: Devastating Losses for Global Reproductive Health Are Possible Due to COVID-19. Policy Analysis.* New York: Guttmacher Institute; 2020. Available at: <https://guttacher.org/article/2020/04/crisis-horizon-devastating-losses-global-reproductive-health-are-possible-due-covid>.
2. COVID-19 contraception and family planning. FIGO. May 1, 2020. Available at: <https://figo.org/COVID-19-contraception-and-family-planning>.
3. Тихомиров А.Л. Необходимость и обоснованность современной гормональной контрацепции. ОРЖИН. 2008;5:2–5.

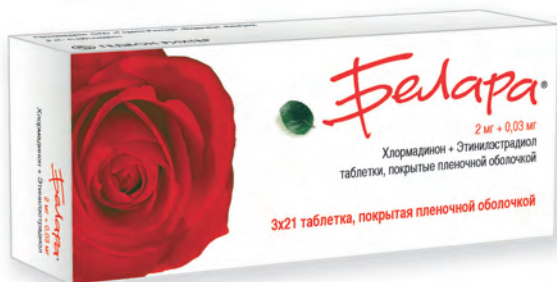
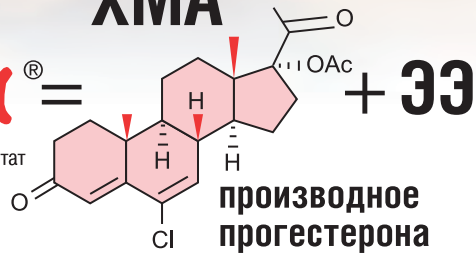
4. Pinna G. *Sex and COVID-19: A Protective Role for Reproductive Steroids.* Trends in Endocrinology & Metabolism. Elsevier. January 2021. Available at: [https://cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(20\)30222-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276020302228%3Fshowall%3Dtrue](https://cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(20)30222-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276020302228%3Fshowall%3Dtrue).
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Белара, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Рег. №: П N014429/01 от 24.12.08 – бессрочно. Дата перерегистрации: 30.09.19.
6. Прилепская В.Н. (ред.). Руководство по контрацепции. 4-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2017.



Фелара[®]

30 мкг этинилэстрадиол + 2 мг хлормадинона ацетат

XMA



ПН 014429/01

**Контрацепция
с хлормадинона ацетатом –
производным прогестерона
с антиандрогенной активностью**

120 ЛЕТ
ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.
Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

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.

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-43-50>

COVID-19: не вакциной единой

Виктор Гандель, к.фарм.н., чл.-корр. Международной академии интеграции науки и бизнеса (МАИНБ), Москва, Россия

Новая коронавирусная инфекция, объявленная ВОЗ пандемией COVID-19, поставила задачу поиска средств с целью купирования вызова, брошенного цивилизации в лице нового коронавируса SARS-Cov-2.

Дизайн лекарственных препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении нового коронавируса, привел к созданию нескольких препаратов-кандидатов.

Одним из первых, по которому состоялось решение о возможности применения как фармакотерапевтического средства, стал ремдесивир, разработанный американской компанией Gilead Sciences Inc.

Первоначально препарат был создан в 2009 г. для лечения других вирусных заболеваний, но ожидаемой активности не проявил. Последующие доработка и оценка фармакологической активности осуществлялись с привлечением государственных инвестиций при участии и под контролем Минобороны и некоторых университетских лабораторий США.

Клинические испытания, проведенные в разных странах, продемонстрировали перспективность применения ремдесивира для лечения больных с COVID-19, что, однако, не впечатлило ВОЗ, не рекомендовавшую его как средство фармакотерапии при новой коронавирусной инфекции.

Минздрав РФ после экспертного анализа включил ремдесивир, наряду с другими препаратами, в список средств, которые могут быть использованы при лечении COVID-19.

Исследование особенностей и обстоятельств появления ремдесивира на фармацевтическом рынке позволяет приблизиться к ответу на принципиальный вопрос XXI в.: SARS-Cov-2 – это «дизайн» природы или результат целенаправленной антропогенной активности.

Ключевые слова: пандемия, коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, Большая Фарма, ремдесивир, фармакотерапия

COVID-19: not by vaccine alone

Victor Gandel, Cand. Sci. (Pharm.), Corr. Member of The International Akademy for Integration of Sciencen and Business (IAISB), Moscow, Russia

A novel coronavirus infection declared by WHO a COVID-19 pandemic has set the task of raising funds to address the challenge posed by the novel coronavirus SARS-Cov-2 against civilization.

The design of drugs with antiviral activity against the novel coronavirus has resulted in the development of several drug candidates.

Remdesivir developed by the American company Gilead Sciences Inc. has become one of the first drug, upon which the decision on using it as a pharmacotherapeutic agent was reached.

Initially, the drug was created in 2009 for the treatment of other viral diseases but did not show the expected activity. The further development and assessment of pharmacological activity was carried out with the encouragement of public investment in conjunction with and under guidance of the USA Department of Defence and some university laboratories.

The findings of clinical trials conducted in different countries have shown the future-oriented outlook for remdesivir for the treatment of patients with COVID-19, which, however, left WHO underwhelmed, as a result it did not recommend the drug as a pharmacotherapy for novel coronavirus infection.

After an expert analysis, the Ministry of Health of the Russian Federation included remdesivir in the list of drugs that can be used in the treatment of COVID-19 along with other drugs.

The study of the features and circumstances of the launch of remdesivir to the pharmaceutical market allows us to come ever closer to the answer to the fundamental question of the 21st century: SARS-Cov-2 is a design of nature or the result of purposeful anthropogenic activity.

Keywords: pandemic, coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Big Pharma, remdesivir, pharmacotherapy

Не имея времени на то, чтобы изобретать лечение с нуля, исследователи выбирают, какие из существующих лекарств могли бы облегчить течение заболевания.

Майкл Вальдхольц (Michael Waldholz) – журналист, лауреат Пулитцеровской премии за освещение проблемы СПИДа

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 поставила перед медико-фармацевтическим сообществом задачу формирования стратегии эпидемиологического (пандемического) риск-менеджмента с целью формирования и реализации

конкурентных преимуществ современных систем здравоохранения и государственного управления в процессе купирования вызова, брошенного цивилизации в лице коронавируса SARS-Cov-2. Возможности новой фармацевтической

реальности, возникшей в ответ на запрос общества обеспечить защиту от известных и новых патологий, позволяют сегодня оперативно выстроить барьер инфекционной атаке, отразить ее и обратить вспять с целью подавлении в зародыше

развития событий, представляющих цивилизационную опасность мировому порядку, жизни и здоровью граждан.

Инструмент известен – оптимум интерференции тестирования и вакцинации, с одной стороны, и применения фармакотерапевтического пособия – с другой. Отдельная тема – воспитание надлежащего санитарно-эпидемиологического поведения населения в условиях антикоронавирусных действий и мероприятия властей с целью создания взаимного доверия и достижения благоприятного результата на выходе.

Исследование дизайна лекарственных препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении нового коронавируса, позволяет глубже понять и оценить механизм их фармакотерапевтической активности, перспективы назначения и применения, дальнейшие возможности R&D в этом направлении, а также приблизиться к ответу на вопрос о происхождении вируса – естественного или рукотворного.

Коронавирусное наступление на цивилизацию продолжается и набирает силу: SARS-CoV-2 с начала пандемии заразились почти 170 млн человек, свыше 3,5 млн скончались, выздоровели около 152 млн пациентов. Примерно 20 млн человек продолжают преодолевать те или иные осложнения и другие негативные последствия перенесенного заболевания.

В соответствии с гипотезой, что COVID-19 – это надолго, Большая Фарма сосредоточила материальные финансовые, информационные и интеллектуальные ресурсы на поиск адекватного фармакотерапевтического ответа на очевидный вызов в лице пандемии.

С этой целью в апреле 2020 г. по инициативе ВОЗ и ее партнеров стартовал поиск перспективных лекарственных средств, получивший название «Солидарность» (Solidarity) – одно из крупнейших международных клинических исследований препаратов против COVID-19, осуществляемое

с участием почти 12 тыс. пациентов в 500 больницах более 30 стран.

В отличие от вакцин, которые «учат» организм вырабатывать антитела против вируса и стимулировать клеточный иммунитет, что требует времени на формирование действенного ответа, терапия лекарственными препаратами позволяет начинать противостояние заражению практически немедленно.

Потребность в лекарственном пособии обусловлена тем, что для образования планетарного популяционного иммунитета еще далеко, а вакцинация, как и уже перенесенное заболевание, нуждаются в дополнительном инструменте защиты от нового коронавируса в случаях, когда иммунная защита не срабатывает и пациент попадает в больницу. Недавняя публикация в журнале Lancet предупреждает, что пожилые люди старше 65 лет имеют больше шансов заразиться коронавирусом повторно в результате «иммунного старения», и такое заболевание будет протекать тяжелее [1].

Поскольку демографическое старение набирает силу в результате его резкого ускорения с 2010 г., приведшего к возрастанию доли пожилых до 10% в популяционной массе, вакцинация не может гарантировать безусловную защиту этих примерно 790 млн человек от заражения. С учетом прогнозируемого роста численности старшего поколения к 2050 г. возраст каждого четвертого жителя только Европы и Северной Америки составит 65 лет и старше: широчайшее поле для «работы» коронавируса.

Глава Роспотребнадзора Анна Попова полагает: «10% населения земного шара или 10% в любом городе и населенном пункте – среднее такое число людей не реагируют на вакцинацию не только сегодняшними вакцинами, но это касается практически всех вакцин. Здесь главное, чтобы общая часть населения в стране была защищена» [2].

Созвучно ей заявление директора центра им. Н.Ф. Гамалеи, разработавшего вакцину «Спутник V»,

Александра Гинцбурга: «Не менее 20% граждан, переболевших COVID-19, не вырабатывают защитные антитела к коронавирусу» [3].

Это означает, что примерно 1,5 млрд человек сегодня и минимум 3,5 млрд человек завтра будут нуждаться в медикаментозной защите при заражении новым коронавирусом.

Отсюда масштабный поиск надлежащего фармакотерапевтического пособия как дополнения или альтернативы вакцинации: список актуальных лекарственных препаратов-кандидатов, в отношении которых зафиксирован тот или иной опыт применения или потенциал при COVID-19, насчитывает десятки наименований: противовирусные, противомаларийные, антибиотики, стероиды, многочисленные биологические препараты.

Их изучение началось практически одновременно с разработкой вакцин, нередко одними и теми же или смежными группами ученых и медико-фармацевтических школ, доказавшими на деле свою профессиональную компетентность.

Центр им. Н.Ф. Гамалеи разработал стандартный образец штамма коронавируса SARS-CoV-2, сообщила пресс-служба Минздрава. Это поможет в диагностике и исследовании эффективности лекарств для лечения вируса. Образец утвержден Росстандартом, а Государственная служба стандартных справочных данных внесла его в свою базу.

Сегодня врачебное сообщество руководствуется 11-й версией временных методических рекомендаций МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), где из средств фармакотерапии указаны ремдесивир, фавипиравир, умифеновир, иммуноглобулин человека и интерферон-альфа.

Имеющиеся сведения о результатах терапии пока не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, поэтому применение указанных препаратов допустимо по решению врачебной комиссии в установленном

порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения.

Рассмотрим историю создания и фармакотерапевтические характеристики одного из них.

РЕМДЕСЕВИР (МНН). GILEAD SCIENCES INC.

Судьба этого препарата противоречива и заслуживает особого внимания, поскольку изучение истории его создания позволяет приблизиться к ответу на вопрос о происхождении SARS-CoV-2.

Ремдесивир (GS-5734) был разработан компанией Gilead Sciences Inc. как результат сотрудничества с Национальным институтом здоровья США (НИИ), Университетом Северной Каролины, Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), Военно-медицинским НИИ инфекционных болезней армии США (USAMRIID) в Форте Детрик и Национальным военно-медицинским центром им. Уолтера Рида (WRNMMC) Минобороны США в Силвер-Спринг, штат Мэриленд. Компания Gilead Sciences основана в 1987 г. 29-летним выпускником-отличником Вашингтонского университета, Гарвардской школы бизнеса и университета Джонса Хопкинса доктором Майклом Риорданом (Michael L. Riordan) под названием Oligogen, вскоре сменившим его на Gilead в честь известных целебных свойств древнего бальзама из Галаада (историческая область Древнего Израиля на восточном берегу реки Иордан), ставшего в исторические времена нарицательным названием лекарств вообще (Галаадский бальзам мастикового дерева – фисташки мастичной, *Pistacia lentiscus*).

Основным терапевтическим направлением компании стало изыскание и производство противовирусных препаратов, поскольку эта область фармакологии особенно интересовала Риордана после того, как во время работы по стипендии фонда Генри Люса в Минздраве Филиппин он заболел неизлечимым вирусным заболеванием – лихорадкой денге,

которая на протяжении всех последних лет постоянно подтачивает его силы.

Из-за проблем со здоровьем Риордан в 1997 г. передал оперативное управление компанией своему вице-президенту по исследованиям и разработкам Джону Мартину (John Martin), ранее работавшему директором отдела противовирусной химии в Bristol-Myers Squibb (BMS). В 1999 г. Gilead приступил к расширению сферы деятельности, приобретая одну за другой компании, занимающиеся производством лекарств от легочных заболеваний.

С марта 2018 г. компанией руководит Дэниел О'Дэй (Daniel O'Day), возглавлявший до этого швейцарскую фармацевтическую группу Roche Holding. Цель его приглашения – оживление продаж, снизившихся после успешного выхода на рынок продуктов конкурента Gilead – Regeneron Pharmaceuticals – комплекса трех человеческих моноклональных антител под торговым наименованием Инмазеп (Inmazeb), более эффективного при лечении лихорадки Эбола.

Сегодня номенклатура выпускаемых компанией продуктов насчитывает 14 позиций, включая такие «бренды-блокбастеры», как Трувада (тенофовир + эмтрицитабин, Truvada), Совальди (софосбувир, Sovaldi), Харвони (Гарвони, софосбувир + ледипасвир, Harvoni). Эти препараты принесли компании мировую известность, авторитет и десятки миллиардов долларов. Компоненты Трувады, например, способны изменить генетический материал вируса иммунодефицита человека до того, как он соединится с генетическим кодом инфицированной клетки, предупреждая, таким образом, развитие болезни.

Совальди и Харвони – признанные средства лечения хронической формы гепатита С генотипа 1, не требующие комбинации с рибавирином (множество неблагоприятных эффектов) и интерфероном. Они упрощают схему лечения болезни и дают больным возможность

выбирать подходящий курс терапии. Не следует забывать, что, по оценкам ВОЗ, в мире около 350 млн человек болеют тем или иным видом вирусного гепатита.

Рыночная капитализация Gilead сегодня – 87 млрд долл. (свой бизнес Риордан начинал с 2 млн долл. венчурных инвестиций своих друзей), в компании занято 5 тыс. сотрудников по всему свету. Ее штаб-квартира располагается в Фостер Сити (Калифорния), компания имеет свои представительства и современные производства в других штатах, а также в Европе и Австралии.

Ремдесивир является этиотропным противовирусным препаратом, ингибирующим РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса. Представляет собой монофосфорамидное нуклеозидное пролекарство, *in vivo* метаболизирующееся в фармакологически активную форму – соединение GS-441524 (имеется в «библиотеке» субстанций компании в форме индивидуального химического соединения), в значительной степени ингибирует NSP12-полимеразу SARS-CoV-2.

Синтез и тестирование молекулы, скорее всего, были осуществлены в лаборатории категории P4 (наивысший уровень биобезопасности BSL-4) в Форте Детрик – единственной такого уровня безопасности в системе Минобороны США.

Первоначально препарат был создан в 2009 г. для лечения гепатита С и респираторно-синцитиального вируса (RSV), но ожидаемой активности не проявил. Его пытались применить для борьбы с лихорадкой Эбола, однако вспышки заболевания быстро затухали, не оставляя времени для доказательного клинического эксперимента. Последующие доработка и оценка фармакологической активности осуществлялись с привлечением госинвестиций в размере не менее 70 млн долл. при участии и под контролем Минобороны и некоторых университетских лабораторий США. Куратором разработки Джон Мартин,

присоединившийся к Gilead в 1990 г. в качестве вице-президента по R&D. Доктор Мартин получил степень бакалавра в области химической инженерии в университете Пердью (Purdue University), степень MBA в области маркетинга в университете Голден Гейт в Сан-Франциско (Golden Gate University) и докторскую степень в области органической химии в университете Чикаго; входит в попечительский совет двух последних университетов.

В результате ремдесивир приобрел свою нынешнюю химическую структуру (класс нуклеотидных аналогов), прошел испытания, подтвердившие его безопасность для человека, хотя и не без побочных эффектов, как у любого лекарства.

Поскольку компания владела формулой препарата и технологией производства, она решила проверить его эффективность в отношении других вирусов. Опыты на сохранных культурах клеток и лабораторных животных показали, что ремдесивир активен против коронавируса атипичной пневмонии SARS-CoV («старший» родственник сегодняшнего коронавируса), зарегистрированной в ноябре 2002 г. в южно-китайской провинции Гуандун. При проведении доклиники было установлено, что ремдесивир способен уменьшать повреждение легких у обезьян, зараженных данным коронавирусом. Исследования на людях провести не удалось, поскольку на тот момент лечить было некого.

Не будучи востребованным, ремдесивир оказался на полке «библиотеки» противовирусных препаратов компании под аббревиатурой GS (Gilead Sciences) и порядковым номером скрининга биологически активных соединений 5734.

«Багаж» этой научно-экспериментальной библиотеки был известен исследователям, работавшим с ретровирусами, в частности с комплиментарной ДНК, синтезируемой на матрице зрелой мРНК в реакции с обратной транскриптазой в качестве катализатора, опубликовавшим

в 2003 г. в трудах АН США (PNAS) статью на эту тему [4].

Среди коллектива авторов указаны Марк Денисон (Mark Denison), вирусолог и эксперт по коронавирусам, руководитель отделения детских инфекционных болезней медицинского центра Университета Вандербильта в Нашвилле (Теннесси, США), а также Ральф Барик (Ralph Baric, сербская фамилия Барич), доктор философии, профессор эпидемиологии, микробиологии и иммунологии Университета Северной Каролины в Чапел-Хилле (США). Оба известны работами по изучению репликации коронавируса и внесению изменений в их геном, что позволяет заподозрить указанных ученых в создании вирусов искусственного происхождения.

В 2013 г. Денисон и Барик определили уязвимое место, характерное для исследованных ими коронавирусов, – трансмембранный белок, необходимый для репликации. Эксперименты показали, что, если инактивировать этот белок, коронавирусу, скорее всего, не удастся вызвать заражение.

Четыре года исследований привели авторов в библиотеку GS, где в ее коллекции обнаружилось соединение, которое воздействовало именно на данный белок. Им и оказался ремдесивир, блокировавший процесс репликации у нескольких генетических вариантов (штаммов) коронавируса.

До появления SARS-CoV-2 ремдесивир не был зарегистрирован для клинического применения. Но с начала вспышки COVID-19 ряд экспертов, отталкиваясь от экспериментов Денисона и Барика, предположили, что именно он имеет наибольшие шансы показать положительный результат в краткосрочной перспективе. К этому времени уже было известно, что ремдесивир обладает активностью *in vitro* против филовирусов, пневмовирусов, парамиксовирусов и коронавирусов.

Юридической фирме Минца Левина было поручено подать заявки на патенты ремдесивира в бюро

США по патентам и товарным знакам (USPTO). 9 апреля 2019 г. ведомство зарегистрировало на имя Gilead два патента на ремдесивир под торговым названием Веклури (Veklury): один на филовирусы, второй – на аренавирусы и коронавирусы.

Патенты Gilead на ремдесивир действуют в РФ до 2035 г.

Здесь следует сделать небольшое отступление.

Институт вирусологии китайского города Ухань 21 января 2020 г. также подал патентную заявку на использование ремдесивира для борьбы с коронавирусом. Из ее описания вытекало, что ремдесивир помогает бороться с инфекцией, если применить его вместе с препаратом от малярии хлорохином.

У уханьского института не исключено возникновение проблем с авторскими правами, отмечала тогда китайская South Morning China Post, поскольку этот препарат принадлежит компании Gilead. Однако у китайских исследователей есть шанс получить патент, избежав судебных разбирательств, если будет доказана эффективность ремдесивера в борьбе с коронавирусом в комбинации с другим средством, сообщила газета со ссылкой на юриста гонконгской компании Hogan Lovells Эндрю Кобдена.

«Так как оба эти препарата отдельно использовались для лечения больных и показали свою эффективность в борьбе с вирусными заболеваниями, мы предполагаем, что необходимо также оценить их совместное воздействие на человеческий организм для противодействия коронавирусу нового типа», – цитирует газета коллаборативное исследование Института вирусологии Уханя и Пекинского института фармакологии и токсикологии. Новое техническое решение (совместное применение известных ранее веществ) было акцептировано патентным ведомством – Управлением по патентам Государственного совета КНР.

Принимая заявку, КНР преследовала цель сохранить фармакологический «ключ» к терапии опасной

инфекции в своих руках, памятью о численности собственного населения, стоимости лечения, антикитайской позиции администрации Трампа в то время и политики КПК в области суверенизации достижений страны в интересах ее народа.

Кроме того, власти КНР опирались на заявленные намерения Gilead заключить соглашения с ведущими мировыми химическими и фармацевтическими производственными компаниями о возможности по добровольным лицензиям производить ремдесивир для Европы, Азии и развивающихся стран как минимум до 2022 г. [5, 6].

Приходится констатировать, что на сотрудничество Китая и США в области вирусологии, успешно развивавшееся с 2015 г., с приходом администрации Трампа наложили свой отпечаток элементы политики, не преодоленные и сегодня.

В январе 2020 г. FDA, рассматривая представленные Денисоном и Бариком экспериментальные данные, сочло их убедительными и разрешило «экстренно» применять ремдесивир для помощи пациентам с подтвержденным COVID-19, находящимся в критическом состоянии.

Практически одновременно два испытания ремдесивира были начаты в столичном медицинском университете Пекина, крупнейшем лечебном учреждении Китая, зарегистрированные как рандомизированное четырехкратное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы III с целью определения безопасности и эффективности ремдесивира у пациентов с легкой и умеренной степенью инфекции SARS-CoV-2.

В конце марта Gilead, со своей стороны, инициировал два рандомизированных открытых многоцентровых клинических исследования фазы III для ремдесивира под брендом Veklury в рамках программы SIMPLE в странах с высокой распространенностью COVID-19 – примерно в 50 государствах, среди которых оказались Канада, Япония,

Республика Корея, Индия, Израиль, Великобритания и Россия.

Еще одним организатором клинических (фазы II) стал Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) США, который совместно с Gilead опубликовал 29 апреля 2020 г. общий отчет, показавший, что лечение препаратом привело к клинически значимым улучшениям по сравнению с плацебо у госпитализированных пациентов с COVID-19. Отчет демонстрирует, что «...ремдесивир оказывает однозначный существенный позитивный эффект, ускоряя выздоровление», – заявил руководитель института, главный инфекционист США Энтони Фаучи.

1 мая 2020 г., на следующий день после публикации отчета, FDA выдало Gilead в упрощенном порядке разрешение для экстренного использования ремдесивира при лечении COVID-19 в США. ЕМА выдала аналогичное разрешение на применение ремдесивира 3 июля.

Период клинических испытаний и экстренного применения ремдесивира сопровождался рядом проблемами, инспирированных как непосредственностью самих испытуемых, так и в ряде случаев необъяснимой позицией ВОЗ.

«Противовирусный препарат ремдесивир, который рассматривается как возможное средство для лечения болезни, вызываемой коронавирусом нового типа, провалил клинические испытания», писала в конце апреля 2020 г. британская газета Financial Times со ссылкой на черновик отчета об исследовании, на короткое время появившегося на сайте ВОЗ.

Проведенные в Китае клинические испытания ремдесивира, отмечалось в этом меморандуме ВОЗ, показали, что он не улучшает состояния заболевшего, не уменьшает содержания патогенных вирусов в его крови и обладает выраженными неблагоприятными эффектами, вынуждая прекращать прием.

Вскоре ВОЗ сообщила, что китайское исследование, находящееся

на стадии экспертной оценки, было опубликовано по ошибке. «Черновой документ был предоставлен авторами [исследования] ВОЗ, он был случайно размещен на нашем сайте и был удален, как только эту ошибку заметили», – отмечается в сообщении организации.

В Gilead обратили внимание на некорректные условия проведения клинических испытаний в Китае. «Важно то, что по причине досрочного прекращения исследования из-за низкого числа добровольцев оно не имело достаточного масштаба, чтобы позволить сделать статистически значимые выводы», – приводится в статье заявление компании.

Организаторы клинических испытаний в США на завершающем этапе неожиданно прекратили их сами. Об этом объявил проводивший эксперимент американский Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID). Оказалось, что испытания прекращены не по причине их провала, а как раз наоборот. Эксперимент свернули, не дожидаясь окончательных результатов, чтобы не допустить лишних жертв среди пациентов из контрольной группы, принимавших плацебо, на фоне стремительного роста заболевших в стране, сообщили в сотрудничавшем с NIAID Gilead.

Буквально через пару дней американский регулятор, дабы не вызывать сомнений в эффективности препарата, санкционировал использование ремдесивира для лечения COVID-19 в экстренном порядке – до прохождения обязательной сертификации.

23 октября 2020 г. FDA одобрило препарат ремдесивир для медицинского применения на всей территории США. Тем не менее ВОЗ продолжала настаивать на своей позиции о непригодности препарата, выпустив 20 ноября 2020 г. релиз, в котором не рекомендовала применять ремдесивир, а также гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир и интерферон бета-1а

у госпитализированных пациентов, поскольку не получено доказательств того, что они улучшают показатели выживаемости и другие результаты их лечения [7].

Трудно заподозрить эту уважаемую международную организацию в предвзятости, но многие поступавшие сведения о клинических испытаниях и результатах экстренного применения ремдесивира негативную оценку препарата не подтверждали.

Так, например, еще 2 июля 2020 г. главный научный сотрудник ВОЗ Сумия Свамнатан (Soumya Swaminathan) во время трансляция брифинга в Twitter ВОЗ сообщила, что «...в ходе тестирования противовирусных препаратов обнадеживающие результаты против COVID-19 показал пока лишь ремдесивир. Заразившиеся, получавшие его, выздоравливали через 11 дней по сравнению с 15 днями у тех, кто не принимал лекарство», – констатировала Свамнатан. В то же время она отметила, что ремдесивир проявил себя лишь в снижении случаев госпитализации, но не смертности от коронавируса [8].

Ведущие немецкие инфекционисты – профессор Кельнской университетской клиники Герд Феткенхойер (Gerd Fätkenheuer) и его коллега – главврач отделения инфекционных болезней и тропической медицины мюнхенской клиники Швабинг Клеменс Вендтнер (Clemens Wendtner), осуществлявшие руководство клиническими исследованиями в Германии, также выразили уверенность в успешном применении ремдесивира для лечения больных с COVID-19, особенно после того, как стало известно, что препараты лопинавир, ритонавир, гидроксихлорохин и интерферон-1а не отвечают надеждам клиницистов [9, 10, 11].

Интересно, что в опубликованном в это же время руководстве по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19, изданном Первой академической клиникой университетской школы медицины провинции Чжэцзян

и переведенном на русский язык МИА «Россия сегодня» и РФПИ, ремдесивир не упоминается вообще [12]. Что касается Минздрава России, его позиция в этой ситуации оказалась взвешенной и прагматичной.

РЕМДЕСИВИР – РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ

В медико-фармацевтическом профессиональном сообществе нашей страны название ремдесивира официально появилось в версии 4 временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 27.03.20 г., где в разделе 4.1 «Этиотропное лечение» указано, что «среди препаратов, которые находятся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19, можно отметить также умифеновир, ремдесивир, фавипиравир».

Представленные в документе рекомендации в значительной мере основывались на данных, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю над заболеваемостью в материалах по лечению и профилактике инфекций. Методические рекомендации предназначены для руководителей медицинских организаций и их структурных подразделений, врачей общей практики, терапевтов, инфекционистов, педиатров, акушеров-гинекологов, врачей-реаниматологов отделений интенсивной терапии инфекционных стационаров, врачей скорой медицинской помощи, а также иных специалистов, работающих в сфере организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19. Добавлю: и фармацевтических работников учебной, научно-производственной и дистрибуторско-аптечной сфер.

Рекомендации носят временный характер и постоянно обновляются. Исходя из реальной ситуации с COVID-19 в стране, Минздрав России 14 октября 2020 г. зарегистрировал два противовирусных препарата ремдесивира: американской

компании Gilead Sciences Inc. под брендом Виклури и группы российских компаний «Фармасинтез» под торговым названием Ремдеформ. Оба продукта представляют собой лиофилизат 100 мг флакон №1 для приготовления концентрата с последующим получением раствора для инфузий, включены в перечень ЖНВЛП.

Организация производства отечественного ремдесивир – Ремдеформа стала новацией в истории российской промышленной фармации. В соответствии со ст. 1360 Гражданского кодекса РФ (ГК РФ), «использование изобретения, полезной модели или промышленного образца в интересах национальной безопасности» правительство имеет право в случае крайней необходимости, связанной с обеспечением обороны и безопасности государства, охраной жизни и здоровья граждан, разрешить использование изобретения, полезной модели или промышленного образца без согласия патентообладателя с уведомлением его об этом в кратчайший срок и с выплатой ему соразмерной компенсации.

С учетом указанных интересов было принято решение о так называемом принудительном лицензировании: правительство РФ впервые применило указанную статью ГК РФ, издав распоряжение №3718-р, предоставляющее российской компании «Фармасинтез» эксклюзивное право на использование в течение 1 года изобретений, охраняемых патентом американской компании Gilead Sciences Inc. и ее аффилированного лица, без согласия правообладателей.

Gilead назвала решение о принудительном лицензировании ремдесивира «контрпродуктивным», отправив в Верховный суд РФ иск к правительству РФ об оспаривании распоряжения, предоставляющего «Фармасинтезу» принудительную лицензию на ремдесивир. Gilead обосновала свой иск тем, что в распоряжении правительства неточная информация о патентах, неверен

подход к определению цены на дженерик, а, судя по ограниченному спросу, срочной потребности в принудительной лицензии не было [13]. 27 мая 2021 г. Верховный суд России отклонил иск американской компании к российскому правительству. Принудительное лицензирование предусмотрено международными соглашениями в патентной сфере Парижской конвенцией об охране интеллектуальной собственности, а также соглашением о торговых аспектах прав интеллектуальной собственности (ТРИПС), принятым в 1994 г. в ходе уругвайского раунда Генерального соглашения по тарифам и торговле (ГАТТ) в рамках Всемирной торговой организации (ВТО). Серьезные репутационные риски и негативные инвестиционные последствия для нашей страны и не только в области фармацевтического бизнеса тем не менее сохраняются.

Ранее, в марте 2020 г., министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко провел совещание с руководителями ведущих научных учреждений и фармацевтических компаний, посвященное вопросам борьбы с коронавирусной инфекцией, где призвал ученых и представителей индустрии ускорить процесс разработки, клинических испытаний и начала производства перспективных препаратов для профилактики и лечения коронавирусной инфекции, а также препаратов для лечения осложнений, вызываемых COVID-19. Министр отметил, что национальное законодательство в части доступа на рынок новых лекарственных препаратов может быть пересмотрено. Министр, по-видимому, имел в виду предполагаемые изменения в «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств медицинского применения», утвержденные Советом Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) в 2016 г., предусматривающие введение режима так называемых фасттреков, позволяющего на 3–5 лет быстрее выводить на рынок инновационные препараты. Это стимулирует новые

разработки и в горизонте пяти лет дает возможность существенно увеличить долю отечественных препаратов.

В октябре 2020 г. журнал The New England Journal of Medicine опубликовал результаты тестирования ремдесивира на 1 062 пациентах, которое показало, что в группе принимавших препарат пациенты в среднем выздоравливали раньше контрольной группы, принимавшей плацебо: за 10 дней против 15 [13]. Полученные, таким образом, данные, а также материалы, поступавшие в ВОЗ, свидетельствовали о том, что ремдесивир сокращает на 20–25% время нахождения пациента на госпитальной койке. И хотя ВОЗ упорно не рекомендует препарат для использования в клинической практике, это обстоятельство от лечащих врачей не ускользнуло.

В этот период (конец декабря 2020 г.) в нашей стране ежедневно заболело почти 30 тыс. человек, умирало более 500, в больницы ежедневно поступало свыше 10 тыс. больных, что привело к серьезному нарушению стандартного режима их работы: большинство больничных коек было занято ковидными пациентами, высокого уровня достигло внутрибольничное заражение. В общей сложности в тот момент более 1,1 млн человек получали медицинскую помощь на амбулаторном и стационарном этапе: из них на первом – 80%.

Заболевшие фиксировались во всех 85 регионах страны, возникла угроза того, что больницы могут «захлебнуться» ковидными больными. 26 декабря 2020 г. поименный список погибших во время пандемии COVID-19 врачей, медсестер, санитарок, лаборантов и других медицинских работников приблизился к 1 тыс. человек [14].

Проблема вакцин и вакцинации была далека от своего разрешения, масштабная прививочная компания «Спутником V» только-только началась. Перед руководством стоял вопрос: профессионально оценить ситуацию с позиций риск/польза

с учетом того, что однозначно одобренных для терапии COVID-19 препаратов не существует и сегодня (за исключением дексаметазона), а положительных результатов вакцинации предстояло еще ожидать. Исходя из необходимости сохранить население страны и ее экономику, где гражданин является и производителем, и потребителем, не допустить скатывания в неуправляемую и непредсказуемую ситуацию, было принято рациональное и прагматичное решение воспроизвести на территории страны препарат, способный по меньшей мере снизить нагрузку на стационары, ситуация в которых вызывала серьезные опасения.

Одним из аргументов этого решения стало обязательство «Фармасинтеза» обеспечить более низкую цену Ремдеформа по сравнению с оригинальным препаратом. Компания зарегистрировала в Минздраве предельную отпускную цену на Ремдеформ на уровне 7,4 тыс. (без НДС), в то время как Gilead определила стоимость Веклурди для развитых стран на уровне 390 долл. за флакон (29,5 тыс. руб. по актуальному курсу), для частных страховых компаний в США – 520 долл. (39,3 тыс. руб.).

Откровенно говоря, производственная площадка группы компаний «Фармасинтез» сегодня практически не отличается от таковой Gilead, а с вводом в действие предприятия «БратскХимСинтез» по созданию субстанций с подключением к R&D универсальной венчурно-инновационной платформы «Долина Менделеева» проблема формирования современной региональной научно-производственной фармацевтической экосистемы может быть признана состоявшейся, в чем немалая заслуга русского индуса Викрама Пуния – главы группы компаний.

Запуск завода «БратскХимСинтез» (второй очереди) состоялся 20 ноября 2020 г. Старт этому немаловажному событию в области промышленной фармации дал президент России Владимир Путин по видео-конференц-связи.

«Мощности, которые сегодня вводятся в эксплуатацию, позволят нарастить выпуск качественных, эффективных лекарств, которые в т.ч. применяются для лечения коронавирусной инфекции, туберкулеза, сахарного диабета, гепатита, других серьезных заболеваний. Эти препараты нужны людям, и нужны буквально каждый день», – заявил Владимир Путин [14].

Наконец, мы «...можем уже производить современные субстанции для производства противовирусных препаратов для лечения коронавирусной инфекции: фавипиравира, ремдесивира, лопинавира, ритонавира, а также противомикробных препаратов: линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина», – сообщил на открытии завода Викрам Пунья [15].

В результате научно-исследовательской и организационной работы, выполненной командой г-на Пунья по программе импортозамещения, удалось создать производство полного фармацевтического цикла, обеспечивающего непрерывные и независимые поставки необходимого для фармакотерапии новой коронавирусной инфекции препарата.

По совокупности достижений в сфере фармацевтических инноваций и импортозамещения Викрам Пунья 21 марта 2021 г. объявлен победителем престижной премии «Russian Business Guide. Люди года» в номинации «Руководитель года». Входящее в группу «Р-Фарм» R&D-подразделение «Технология лекарств» 25 сентября 2020 г. также подало досье на регистрацию ремдесивира.

Сегодня врачебное сообщество нашей страны, в соответствии с политикой временных методических рекомендаций МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, располагает линейкой препаратов отечественного производства для борьбы с пандемией, имеет опыт их назначения, а главное – уверенность в возможности преодолеть заболевание, создав соответствующие протоколы лечения и сделав надлежащие клинические выводы. С учетом наличия первоклассных и разнообразных вакцин российское здравоохранение приобрело доступные инструменты борьбы с COVID-19: дело – за реализацией достигнутого в фармакотерапевтической практике отечественно-



ИСТОЧНИКИ

- Hansen C.H., Michlmayr D., Gubbels S.M., Mølbak K., Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021;397(10280):1204–1212. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00575-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00575-4).
- <https://tass.ru/obschestvo/10929771>.
- <https://tass.ru/obschestvo/10956921>.
- Yount B., Curtis K.M., Fritz E. A., Hensley L.E., Jahrling P.B., Prentice E. et. al. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *PNAS*. 2003;100(22):12995–13000. <https://doi.org/10.1073/pnas.1735582100>.
- Eric Ng. Who owns the coronavirus cure? China's move to patent Gilead's experimental drug for the novel virus could lead to legal wrangle. *South China Morning Post*. Published: 8:00 am, 6 Feb, 2020. Updated: 6:00pm, 14 Feb, 2020.
- Gilead Sciences Statement on Expanding Global Supply of Investigational Antiviral Remdesivir, Foster City, Calif., May 5, 2020. Available at: <https://gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-remdesivir-global-supply>.
- WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients, 20 November 2020. Available at: <https://who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-COVID-19-patients>.
- <https://twitter.com/WHO/status/1278715975106355202?s=20>.
- Fätkenheuer G., lundgren J., Compassionate Use of Remdesivir in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e101. <https://doi.org/10.1056/nejmc2015312>.
- Corona-Patienten bleiben mindestens drei Monate immune. *Der Spiegel Wissenschaft*. 30.04.2020.
- Wendtner C. Wir haben hier nur noch schwere Fälle. *Zeite Online*, 25. März 2020.
- Лян Т. (ред.). *Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19*. Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэнцян; 2020. 96 с. Режим доступа: https://ria.ru/ips/op/COVID_19_Book.pdf.
- Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C. et. al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826.
- <http://www.kremlin.ru/multimedia/audio/page/34>.
- Фармасинтез, Пресс-центр, новости от 26 ноября 2020 г. Режим доступа: <https://pharmasyntez.com/press-center/news/vladimir-putin-i-denis-manturov-otkryli-novoe-farmproduzvodstvo-v-bratske>.

РЕМДЕФОРМ

РЕМДЕСИВИР

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19,
обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2

Реклама. РУ ЛП-006505 от 14.10.2020



Рекомендован для лечения пациентов со среднетяжелым (схемы 2 и 4) и тяжелым (схема 2) течением заболевания.¹

Препарат выбора для пациентов с повышенной активностью трансаминаз на начало лечения и для больных, имеющих высокий риск тяжелого течения заболевания: пациенты старше 65 лет, пациенты с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечнососудистой системы).¹

ПРИМЕНЕНИЕ ВОЗМОЖНО ТОЛЬКО В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩЕЙ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ.

¹. ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Коллектив авторов.

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ФАРМАСИНТЕЗ

pharmasyntez.com

КОМПАКТНЫЕ ИЗДАНИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



РЕМЕДИУМ
ГРУППА



Авторы материалов – известные опинион-лидеры в различных отраслях медицины



Издания предназначены для врачей всех специальностей, студентов медицинских вузов, интернов, преподавателей клинических дисциплин, специалистов, занимающихся научными исследованиями в области медицины



О выходе новинок следите на сайте www.remedium.ru в разделе «Медицинские издания»

На сайте можно ознакомиться с содержанием архивных изданий

Все издания вы можете приобрести в книжных магазинах вашего города или же заказать на сайтах:

www.labyrinth.ru

www.chitai-gorod.ru

www.bookvoed.ru

www.logobook.ru (раздел «Российская литература»)

www.mdk-arbat.ru

Мария ДАВЫДОВСКАЯ: «Пациенты с рассеянным склерозом имеют широкий спектр проблем – как медицинского, так и социального плана»

Рассеянный склероз (РС), несмотря на глобальные достижения в области терапии, остается тяжелым хроническим заболеванием, которое поражает наиболее активную часть населения с учетом возраста дебюта – людей молодого и работоспособного возраста, что ставит его в ряд важнейших медико-социальных проблем. Серьезный прорыв в его лечении обеспечили препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), первыми из которых стали препараты иммуномодулирующего действия: бета-интерфероны и глатирамера ацетат (1996–1999 гг.).

О новых возможностях, которые пациенты получили с появлением этих препаратов, их применении сегодня и о ситуации с заболеваемостью РС в целом мы решили поговорить с Марией ДАВЫДОВСКОЙ, профессором кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заместителем главного внештатного специалиста-невролога Департамента здравоохранения г. Москвы, заместителем директора по научной работе ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО», президентом НКО «МАВРС», д.м.н.

? Мария Вафаевна, согласно статистике, в России, как и во многих других странах мира, отмечается рост заболеваемости РС. С чем это связано и какова сегодня ситуация с распространенностью этого заболевания?

– На сегодняшний день примерно 3 млн человек в мире страдают РС. Причем если раньше заболевали только представители европеоидной расы, то теперь практически не осталось этнических групп, среди которых не встречались бы случаи РС. Это самая главная тенденция, касающаяся распространенности РС в современном мире. Даже если взять Северную Америку, то на втором месте по заболеваемости РС после пациенток европеоидной расы находятся не мужчины-европеоиды, как это было раньше, а афроамериканские женщины. Это удивительный факт, поскольку считалось, что чем ближе к экватору проживают люди, тем реже они болеют РС. А теперь тенденция совершенно другая, и связана она, возможно, прежде всего с миграцией

населения и заключением смешанных браков. С другой стороны, наблюдающийся рост заболеваемости РС объясняется и более ранней выявляемостью заболевания, в т. ч. благодаря широкому использованию МРТ-исследований, которые являются хорошо разработанными методами в диагностике РС. При правильном проведении протокола МРТ-исследования и высоких компетенциях врача-диагноста неврологу удастся в большинстве случаев быстро и точно поставить диагноз. И наконец, существует еще множество факторов, влияние которых может способствовать возникновению РС. Среди основных из них – инфекционные (бактериальные, вирусные), экологические, недостаток витамина D и других микроэлементов, а также проблемы глобализации и ставшая более схожей социальной среда с ее негативными внешними факторами, провоцирующими развитие аутоиммунных заболеваний. Если говорить о России, то точных статистических данных у нас нет. По оценке специалистов, в нашей стране насчитывается



Мария ДАВЫДОВСКАЯ

порядка 150 тыс. больных РС, тогда как в государственную программу «14 высокозатратных нозологий» включено около 90 тыс. человек с ежегодным приростом количества пациентов с РС. Речь идет в основном о молодых женщинах, что подчеркивает высокую социальную значимость этого заболевания.

Я надеюсь, что в связи с тем, что к проблеме РС сегодня привлечено пристальное внимание как со стороны научного сообщества, так и со стороны федеральных и региональных органов здравоохранения, его выявляемость будет расти. Это становится возможным благодаря совершенствованию диагностики и улучшению организации работы специализированной неврологической службы в стране. Надо отметить, что до сих пор в ряде регионов отсутствуют центры или кабинеты рассеянного склероза, в которых работают врачи-неврологи, специализирующиеся на диагностике и лечении пациентов с диагнозом «РС». Больным приходится

приезжать в Москву или в другой крупный российский город для подтверждения диагноза. Эта ситуация должна с течением времени меняться. На сегодняшний день главный тренд успеха ведения данных пациентов – это ранняя постановка диагноза «РС» и своевременное назначение терапии.

? **С какими основными проблемами сталкиваются больные РС? В какой степени их решает современная фармакотерапия?**

– Пациенты с РС сталкиваются в жизни с широким спектром проблем – как медицинских, так и социального плана. С одной стороны, они получают лекарственную терапию ПИТРС бесплатно из федерального бюджета. Им доступны практически все зарегистрированные в нашей стране лекарственные препараты. И казалось бы, проблем с доступностью современного лечения быть не должно. И их действительно нет в регионах, в которых на современном уровне организована неврологическая служба, как, например, в Москве и Санкт-Петербурге. Между тем в определенных регионах нет специализированных кабинетов РС или центров РС, из-за чего у пациентов в ряде случаев могут возникать сложности в своевременном получении препаратов. Но этот вопрос также постепенно решается, причем во многом благодаря Постановлению Правительства РФ о «14 ВЗН»¹.

? **А что Вы можете сказать о социальных проблемах больных?**

– Пациенты, страдающие РС, – это люди с хроническим инва-

лидирующим заболеванием. Все они, включая тех, кто даже вовремя получил современную терапию, нуждаются в определенной социальной поддержке, в наличии т.н. безбарьерной среды – комфортной среды, позволяющей сохранять активность как в профессиональной сфере, так и в личной (включая доступность посещения музеев, театров, путешествий по миру и т.д.). В крупных городах эта проблема в целом решается, но в небольших населенных пунктах ситуация не столь благополучная. Но я знаю, что за последнее время в нашей стране многое делается для того, чтобы люди с ограниченными возможностями, в частности к передвижению, к которым относятся и некоторые наши пациенты, могли продолжать вести нормальную повседневную жизнь. Напомню, что речь идет о людях 20–30 лет, т.е. находящихся в возрасте начала профессионального карьерного роста. Эти пациенты, как правило, хорошо эрудированы, многие имеют высшее образование. Естественно, они хотят продолжать работать, планировать семью, заводить детей и т.д. И в этом плане врачам сообществу, социальным службам, пациентским организациям еще многое предстоит сделать.

? **Если вернуться к лечению, то как Вы оцениваете роль интерферонов в терапии РС, в т.ч. в условиях COVID-19?**

– Надо отметить, что на сегодняшний день мы все больше и больше говорим об инновационных методах лечения, хотя используем их у ограниченного количества пациентов с РС. Это связано с тем, что вся инновационная терапия, несмотря на ее колоссальные возможности в долгосрочном снижении и контроле активности заболевания, сопровождается риском развития довольно тяжелых побочных эффектов. Поэтому если пациент не входит

в группу высокоактивного РС (а это всего лишь до 15–20% от общего числа больных РС) и если он не страдает первично-прогрессирующим РС, для лечения которого зарегистрирован и применяется только один препарат из группы моноклональных антител, то такой больной не нуждается в препаратах второй линии. Данному пациенту вполне оправданно начало терапии с назначения иммуномодуляторов, и в частности интерферонов-бета. И если сохраняются эффективность и хорошая переносимость, особенно в условиях пандемии COVID-19, то большинство пациентов должны продолжать получать давно изученную терапию интерферонами-бета, как это происходит во всем мире. Эти препараты вошли в клиническую практику еще в 1996 г., но при этом не утратили свою актуальность у пациентов с низкой активностью заболевания. А таких больных большинство.

Наша основная задача – осуществлять наблюдение за пациентами, получающими интерфероны-бета, контролировать активность заболевания и оценивать переносимость терапии. И если у больного наблюдается ускользание эффекта терапии ПИТРС, если заболевание прогрессирует (на что может указывать нарастание инвалидизации), то, конечно, в этой ситуации необходимо принимать решение о смене препарата.

Другой вопрос связан с переносимостью препаратов. Конечно, когда она возникает, врач должен поменять препарат на другой из препаратов первой линии, с иным механизмом действия с целью сохранения качества жизни и приверженности пациента лечению ПИТРС. Поскольку большинство наших пациентов получают терапию постоянно, важно, чтобы она не только эффективно подавляла обострения РС, но и обеспечивала качественную жизнь больному. Лечение должно проходить без выраженных побочных

¹ Постановление Правительства РФ от 26 ноября 2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

эффектов и хорошо переносятся больными. Переносимость терапии – это важный вопрос, который связан с приверженностью пациентов к конкретной схеме лечения. Нарушение разработанной схемы терапии или отказ от нее приведет к утрате контроля активности заболевания РС. Поэтому я прекрасно отношусь к хорошо изученной интерфероновой терапии, и большинство моих пациентов получают именно ее. Основная часть больных РС в нашей стране также лечатся интерферонами-бета. Я думаю, что аналогичная ситуация наблюдается и в других странах мира, где их безопасность давно и хорошо исследована и доказана. На этих препаратах существуют долгосрочные данные реальной клинической практики, которая не изменила профиль безопасности данных препаратов. Согласно инструкциям по медицинскому применению (ИМП) для зарегистрированных в РФ интерферонов бета-1а и -1б, наиболее частые нежелательные реакции (НР) – это гриппоподобный синдром и местные (локальные) НР. На сегодняшний день неизвестны случаи развития оппортунистических инфекций, вторичных аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований в отличие от более современной терапии РС с ее определенными рисками. Еще бы хотелось отметить, что в настоящее время интерфероновую терапию возможно применять даже в случае наступления беременности (а для некоторых препаратов – и у лактирующих пациентов), но только после рассмотрения всех рисков лечащим врачом, т. к. в ИМП для данных препаратов есть особые указания по использованию у беременных и кормящих женщин. То есть, используя интерфероны, можно лечить РС, не прерывая естественную связь ребенка с матерью, что также является огромным плюсом данного вида терапии.

? В каких случаях показан интерферон-бета-1а человеческий рекомбинантный?

– Этот препарат относится к высокодозным ЛС, мы его используем так же часто, как и любой другой интерферон-бета, у пациентов с ремитирующим РС. Как правило, назначаем в ситуации, когда пациенты начинают терапию не в первые годы от начала заболевания и при отсутствии показаний для начала лечения препаратами «второй линии», а таких пациентов у нас много. В этих случаях наиболее оптимальным является применение именно высокодозных интерферонов-бета. Как и все интерфероны-бета, интерферон-бета-1а человеческий рекомбинантный хорошо изучен.

? Что показала реальная клиническая практика?

– Она показала, что уже несколько миллионов пациенто-лет интерфероны-бета активно используются, даже несмотря на то, что они представлены в инъекционной форме. Известны случаи, когда мы предлагаем пациентам, которые долго находятся на инъекционных препаратах, перейти на препараты первой линии, применяющиеся перорально, но зачастую получаем отказ. Пациенты не видят никакой проблемы сделать инъекцию 3 раза в неделю препаратом, применение которого в большинстве случаев хорошо переносится. В отсутствие побочных реакций пациенты демонстрируют очень высокую приверженность к данной терапии.

? Давно ли используется интерферон-бета-1а рекомбинантный человеческий?

– Сначала на рынок вышел интерферон-бета-1б 250 мкг, а интерферон бета-1а рекомбинантный человеческий появился немного позднее. У этих препаратов разные технологии производства, режимы применения, но одинаковый механизм действия. Что касается

их применения, то, по статистике, терапия интерфероном-бета-1а реже сопровождается развитием побочных эффектов. Но конечно, каждый больной индивидуален, и для этого и создана система мониторинга терапии у каждого пациента.

? А что Вы можете сказать о применении глатирамера ацетата? За счет каких механизмов и в какой мере этот препарат изменяет течение патологического процесса при РС?

– Глатирамера ацетат – еще один препарат первой линии, который мы давно и успешно используем, назначаем его пациентам с 1999 г. Сейчас он доступен как в дозе 20 мг, так и 40 мг, позволяющей сократить количество инъекций с ежедневных до 3 раз в неделю. Многие пациенты предпочитают такую схему лечения, тем более что на эффективность препарата это не влияет. Глатирамера ацетат является ПИТРС первой линии, и для него характерно минимальное количество побочных эффектов и подавление активности заболевания на 30–40% по сравнению с плацебо. Этот препарат не может использоваться при высокоактивном РС, вторичном или первично прогрессирующем РС. Как правило, с него мы начинаем терапию у пациента со средней активностью РС и смотрим, как тот ответит на лечение. Если активность заболевания сохраняется, то переводим на другие препараты. Механизм действия глатирамера ацетата уникален, в его основе лежит способность стимулировать образование антиген-специфических супрессорных Т-лимфоцитов (Th2-типа) с целью повышения секреции противовоспалительных цитокинов и тормозить появление антиген-специфических эффекторных Т-лимфоцитов (Th1-типа), обуславливающих активность заболевания. Глатирамера ацетат – препарат не быстрого начала действия: примерно через 6 мес. его применения

у пациента постепенно меняется репертуар Т-клеток в сторону противовоспалительных цитокинов и, таким образом, подавляется активность заболевания. Другой возможный механизм действия этого препарата, продемонстрированный в различных экспериментальных исследованиях, связан с его способностью стимулировать нейропротективные процессы в ЦНС. Таким образом, он обладает, по сути, двойным механизмом действия. Несмотря на то что глатирамера ацетат очень давно известен, сегодня он также активно назначается как препарат первой линии. Отдельный вопрос – использование этих препаратов в условиях пандемии COVID-19. На сегодняшний день нет данных о том, что глатирамера

ацетат, как и интерфероны-бета в любой модификации, усиливает тяжесть протекания этой инфекции. Более того, применение этих препаратов наиболее оправданно во время пандемии COVID-19 у пациентов с РС. Как в международных, так и Российских клинических рекомендациях по терапии пациентов с РС в условиях пандемии данные препараты не запрещены к применению. Пациенты, страдающие РС, на сегодняшний день не рассматриваются как группа повышенного риска заражения коронавирусом. В настоящее время создано несколько международных регистров, в которые вносятся данные по пациентам с РС, заразившимся COVID-19. Анализ полученной

информации позволит сделать выводы о рисках заражения инфекцией у пациентов с РС. COVID-19 является высококонтагиозной инфекцией, и пациенты с РС могут заболеть, как и любые другие люди. Кстати, в первые месяцы пандемии COVID-19, когда еще точно не знали, чем лечить больных от ковидной инфекции, применяли в т.ч. и интерферон-бета. Позже выяснили, что данные препараты эффективны только при длительном использовании, как это происходит у пациентов с РС, которым они надежно помогают сохранять качество жизни и саму жизнь.

Беседовала **Ирина Широкова**,
«Ремедиум»



кроме того...

Начался пилотный проект по маркировке биологически активных добавок к пище

1 мая 2021 г. стартовал эксперимент по маркировке БАД, который продлится до 31 августа 2022 г. Он проводится в соответствии с постановлением правительства РФ № 673 от 29.04.2021. Основная цель проекта – защита прав потребителей.

Для игроков рынка участие в нем будет добровольным, оператором является ООО «Оператор-ЦРПТ», выдающий бесплатные коды. К обеспечению проведения эксперимента Минздрав и Росздравнадзор отношения не имеют, а значит не являются его участниками (в соответствии с п 3).

Уполномоченными федеральными органами власти по проведению эксперимента правительство назначило Минпромторг, Минсельхоз, Минцифры, Федеральную налоговую службу,

Федеральную таможенную службу, Роспотребнадзор, Федеральную службу по ветеринарному и фитосанитарному надзору, Федеральную службу по аккредитации и даже ФСБ.

Эксперимент коснется 21 кода товарной номенклатуры ВЭД ЕАЭС. Это, в частности, природные и синтезированные витамины и их производные, провитамины, смеси витаминов и минеральных веществ, различные продукты растительного или животного происхождения).

По сообщению оператора, в настоящее время к эксперименту по маркировке БАД присоединилось более 70 компаний, чья продукция имеет свидетельство о государственной регистрации Роспотребнадзора.

3 июня 2021 г. на полях ПМЭФ Союз производителей БАД к пище и Центр развития перспективных технологий (ЦРПТ) подписали соглашение о сотрудничестве. Стороны договорились об оказании взаимной консультационной, информационной и эксперт-

ной поддержки. По словам исполнительного директора Союза производителей БАД к пище Александра Жесткова, компании – члены Союза, принимающие участие в эксперименте по маркировке, занимают 40% рынка.

1 августа 2021 г. стартует эксперимент по маркировке отдельных видов медицинских изделий, таких как коронарные стенты, слуховые аппараты, подгузники, ортопедическая обувь и стельки. Участие в нем также будет добровольным, информационная система на безвозмездной основе подключается к единой системе межведомственного электронного взаимодействия. Продлится эксперимент до 28 февраля 2023 г. Соответствующий проект постановления правительства РФ размещен на федеральном портале проектов нормативных правовых актов regulation.gov.ru. Его общественное обсуждение завершилось 15 июня.

Цель введения маркировки на медицинские изделия – противодействие незаконному

ввозу, производству и обороту МИ, а также повышение собираемости налогов и таможенных платежей. В ходе пилота будет оцениваться эффективность и результативность информационной системы и сама целесообразность введения обязательной маркировки медизделий.

Оператором системы также станет ООО «Оператор-ЦРПТ». Федеральными органами исполнительной власти, уполномоченными на обеспечение проведения эксперимента, назначены в том числе Минпромторг РФ и Минздрав РФ, а также ряд других министерств и ведомств.

О том, что правительство РФ рассматривает возможность распространения эксперимента по маркировке на медицинские изделия, стало известно в сентябре 2020 г. 1 июня 2021 г. в России завершился эксперимент по маркировке технических средств реабилитации – механических и электрических кресел-колясок. На сегодняшний день в системе зарегистрировано 918 участников.



БЕТАЛАЙФ
ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ

ТЕБЕРИФ®

ИНТЕРФЕРОН БЕТА-1А

Раствор для подкожного введения **44** | **0,5** | **3**
мкг | мл | шприца

**Высокодозные бета-интерфероны -
ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО ВЫБОРА
для пациентов с РС¹**



**1-й год
(52 недели)**

Ø **Эквивалентная эффективность, безопасность и переносимость оригинального препарата²**

**2-й год
(52-100 неделя)**

Ø **Хорошие показатели переносимости и эффективности терапии после переключения с оригинального препарата²**

¹ Клинические рекомендации "Рассеянный склероз" Всероссийского общества неврологов; ² Исследование BCD-033-2 «Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препаратов BCD-033 (ЗАО «БИОКАД», Россия) и Ребиф® (Мерк Сернано С.п.А., Италия) для лечения пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом с последующим периодом открытого применения препарата BCD-033

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата:

ТЕБЕРИФ® Регистрационный номер: ЛП-004137. **Международное непатентованное наименование (МНН):** Интерферон бета-1а.
Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения. **Показания к применению:** лечение пациентов с первым эпизодом демиелинизации, в основе которого лежит острый воспалительный процесс, если иные диагнозы были исключены, и если существует высокий риск развития клинически достоверного рассеянного склероза, лечения пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, у которых заболевание характеризуется двумя или более обострениями за предшествующие два года. Эффективность не была продемонстрирована у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в отсутствие обострений. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета, к другим компонентам препарата, инцидация терапии во время беременности, тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные идеи, возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** Препарат вводят подкожно. Лечение препаратом Тебериф® с целью прототипирования развития тахифилазии и снижения нежелательных реакций рекомендуется начинать с дозы 0,5 мкг и затем в течение 4 недель дозу увеличивать до рекомендованной дозировки. Первый эпизод демиелинизации. Дозировка интерферона бета-1а для пациентов с первым эпизодом демиелинизации составляет 44 мкг 3 раза в неделю подкожно. Ремиттирующий рассеянный склероз. Взрослым и подросткам старше 16 лет рекомендованная доза препарата обычно составляет 44 мкг 3 раза в неделю. В дозе 22 мкг 3 раза в неделю препарат Тебериф® назначается тем пациентам, которые, по мнению лечащего врача, недостаточно хорошо переносят высокую дозу. Профиль безопасности интерферона бета-1а у подростков от 12 до 16 лет, получающих подкожные инъекции препарата в дозе 22 мкг 3 раза в неделю, аналогичен таковому у взрослых. Препарат следует применять в одно и то же время (желательно вечером), в определенные дни недели, с интервалом не менее 48 ч. **Побочное действие:** нежелательные реакции перечислены в соответствии с их частотой и системно-органным классом. Для обозначения частоты нежелательных реакций используется общепринятая классификация: очень часто (> 1/10 случаев), часто (> 1/100, < 1/10), нередко (> 1/1000, < 1/100), редко (> 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть установлена на основании полученных данных). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Очень часто: нейтропения, лимфоцитопения, тромбоцитопения, анемия. Редко: тромбоцитозная микроангиопатия, включающая тромбоцитопеническую тромбоцитопеническую пурпурную/гемолитико-уремический синдром, панцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы. Редко: анафилактические реакции. Нарушения со стороны эндокринной системы. Нечасто: нарушение функции щитовидной железы, наиболее часто проявляющаяся в виде гипотиреоза (см. раздел «Особые указания»). Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень часто: бессимптомное повышение активности трансаминаз в крови. Часто: значительное повышение активности трансаминаз в крови. Нечасто: гепатит (с желтухой или без нее). Редко: печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит*. Психические нарушения. Часто: депрессия, бессонница. Редко: суицидальные попытки (см. раздел «Особые указания»). Нарушения со стороны нервной системы. Очень часто: головная боль. Нечасто: судороги* (см. раздел «Особые указания»). Частота неизвестна: преходящие неврологические симптомы (гипестезия, мышечные спазмы, парестезии, затруднения при ходьбе, ригидность мышц), которые могут имитировать обострение рассеянного склероза. Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто: поражение сосудов сетчатки (т.е. ретинопатия, «ватные пятна» на сетчатке, обструкция артерии или вены сетчатки). Нарушения со стороны сосудистой системы. Нечасто: тромбозы*. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Нечасто: одышка*. Частота неизвестна: артериальная легочная гипертензия (класс-эффект, см. ниже «Артериальная легочная гипертензия»). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: диарея, рвота, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто: зуд, сыпь, эритематозная сыпь, макулопапулезная сыпь, волдыря*. Нечасто: крапивница*. Редко: отек Квинке*, мультиформная эритема*, кожная реакция, напоминающая мультиформную эритему*, синдром Стивенса-Джонсона*. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Часто: миалгия, артралгия. Редко: лекарственная красная волчанка*. Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы. Редко: нефротический синдром*. Нарушения со стороны почек (см. раздел «Особые указания»). Общие расстройства и нарушения в месте введения. Очень часто: воспаление в месте инъекции, реакция в месте инъекции (например, кровоподтек, припухлость в месте инъекции, отек, покраснение), гриппоподобные симптомы. Часто: боль в месте введения, утомляемость, озноб, лихорадка. Нечасто: некроз в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, абсцесс в месте инъекции, инфицирование места инъекции*, усиление пототделения*. Редко: флегмона в месте инъекции*. **Особые указания:** Препарат Тебериф® должен с осторожностью назначаться пациентам, находящимся или переносившим депрессивные состояния. Депрессивные и суицидальные состояния с повышенной частотой наблюдаются в группе пациентов, страдающих рассеянным склерозом и принимающих интерферон. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Тебериф® пациентам с оплечетическими припадками в анамнезе. На первых этапах лечения препаратом Тебериф® необходимо строго наблюдение за пациентами, страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как стенокардия, застойная сердечная недостаточность и нарушения ритма. При заболеваниях сердца гриппоподобные симптомы, связанные с терапией интерферона бета-1а, могут оказывать серьезную нагрузку для больных. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Тебериф® пациентам с выраженной печеночной недостаточностью в анамнезе, с признаками злоупотребления алкоголем, активностью АЛТ в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы. Терапию препаратом Тебериф® необходимо прервать при появлении желтухи или других клинических симптомов нарушения функции печени. Рекомендуется проводить периодический мониторинг ранних признаков или симптомов нарушения функции почек (например, отеки, протеинурия или нарушение функции почек) особенно у пациентов с высоким риском возникновения заболеваний почек. В 1й, 3й и 6й месяцы с момента начала терапии препаратом Тебериф® в тандем с периферическим при отсутствии клинической симптоматики, в ходе дальнейшего лечения определять общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, содержание тромбоцитов, а также проводить биохимические исследования крови, включая функциональные пробы печени. У пациентов, получающих интерферон бета-1а, иногда могут развиваться или усугубляться имеющиеся патологические изменения щитовидной железы. Рекомендуется проводить исследование функции щитовидной железы непосредственно до начала лечения и, при выявлении нарушений, каждые 6-12 мес. с момента его начала. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с выраженной почечной недостаточностью и миелодепрессией. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 22 мкг/0,5 мл, 44 мкг/0,5 мл. **Производитель:** ЗАО «БИОКАД», Россия. 198515, Санкт-Петербург, Петровворовский район, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, литер А. Произведено: ЗАО «БИОКАД», Россия, 145422, Московская обл. Красногорский район, село Петрово-Дальнее. Телефон: +7 (495) 992 66 28, факс +7 (495) 992 82 98, e-mail: biocad@biocad.ru

Контакты: 198515 Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи 34 А, тел. 8 (812) 380-49-33, www.biocad.ru

BIOCAD
Biotechnology Company

На правах рекламы

RU.TEB.00107

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-58-61>

Подагра: новое в клинических рекомендациях

Юлия Прожерина, к.б.н., «Эр Эм Аналитика», Ирина Широкова, «Ремедиум»

В последние два десятилетия произошел перелом в изучении подагры – одного из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов, представляющего собой серьезную проблему как для пациентов, так и для системы здравоохранения. С учетом научных достижений и их успешного применения в реальной практике усовершенствованы и обновлены международные и российские рекомендации по лечению пациентов, страдающих подагрой. В частности, в 2020 г. изменены и дополнены рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR), в которых обсуждаются новые стратегии ведения больных подагрой [1].

Ключевые слова: подагра, уратснижающая терапия, фебуксостат

Gout: what's new in the clinical guidelines

Yuliya Prozherina, Cand. Sci. (Bio.), RM Analytics, Irina Shirokova, Remedium

Over the past two decades we have seen a breakthrough in the study of gout, one of the most common inflammatory joint diseases representing a great challenge for both patients and the healthcare system.

The international and Russian guidelines for the treatment of patients with gout have been improved and updated in the light of scientific achievements and their successful application in real practice. For example, the guidelines of the American College of Rheumatology (ACR) that discuss new strategies for managing patients with gout were changed and added in 2020 [1].

Keywords: gout, urate-lowering therapy, febuxostat

НОГА В КАПКАНЕ

Подагра – в переводе с греческого (*podos* – нога, *agra* – захват) «нога в капкане» – удачный термин, предложенный в XIII ст. Вильгардуэном, который ярко отражает эмоциональную составляющую приступа боли в сочетании с представлением о его наиболее частой типичной локализации в первом плюснефаланговом суставе стопы.

Но есть и другие толкования термина «подагра». Согласно английской терминологии, подагра – *gout* – происходит от латинского слова *gutta* – «капля», что связано со старинными представлениями XIII ст. о поражении суставов дьявольской жидкостью. На Руси с давних времен болезнь называли «отложениями солей» [2].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

В настоящее время под подагрой понимают системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешне-средовыми и/или генетическими факторами.

При диагностике подагры предлагается считать ГУ уровень мочевой кислоты сыворотки (МК) > 0,36 ммоль/л (6 мг/дл). Эта позиция основана на результатах ряда исследований, показавших 4-кратное увеличение риска развития подагры у мужчин и 17-кратное у женщин, если уровень МК больше 0,36 ммоль/л [3].

Актуальные классические клинические проявления подагры:

- подагрический артрит;
- тофусы (отложения кристаллов уратов в суставах, костях, хрящах и мягких тканях);
- подагрическая нефропатия;
- нефролитиаз с уратными камнями [2].

НЕУТЕШИТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА

За последние 50 лет заболеваемость подагрой выросла во многих странах мира и ассоциируется с увеличением частоты сопутствующих состояний, связанных с ГУ, таких как ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, хроническое заболевание почек и почечная недостаточность. К дополнительным причинам

относится использование лекарственных средств (ЛС), повышающих риск развития ГУ (например, тиазидные диуретики, ацетилсалициловая кислота в низкой дозе или их комбинация). Частота встречаемости подагры в мире колеблется от 0,1 до 10%, а заболеваемость составляет от 0,3 до 6 случаев на 1000 человеко-лет [4]. В странах Западной Европы и США, согласно последним эпидемиологическим данным, подагра диагностирована, по различным оценкам, у 1–2% взрослого населения, а у лиц старше 50 лет – 6% [3]. В целом в США болезнь поражает 3,9% взрослого населения (около 9,2 млн человек) [5].

Мужское население страдает подагрой значительно чаще, чем женское. Когда мужчина находится в 40-летнем возрасте, это соотношение составляет 7:1. У женщин частота выявления нарушений пуринового обмена и подагры возрастает в период менопаузы, что, по-видимому, связано со снижением уровня эстрогенов. В настоящее время число больных молодого возраста неуклонно растет при увеличении численности больных подагрой среди женщин. «Королевская

болезнь» из болезни избранных постепенно превращается в заболевание, которое потенциально может поразить каждого [3].

ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Основные цели терапии подагры – быстрое и безопасное купирование подагрического артрита, предотвращение его рецидивов и осложнений, связанных с ГУ. Как отмечает Марина Светлова, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института Петрозаводского государственного университета, согласно современным представлениям, лечение подагры заключается в комбинации немедикаментозных методов с медикаментозными. Основные направления лечения подагры изложены в рекомендациях Американского колледжа ревматологов (ACR, 2017 г.) и Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016 г.) [3]. Так, например, в обновленных в 2016 г. рекомендациях EULAR по лечению подагры среди общих принципов терапии этого заболевания на первое место ставится необходимость полного информирования пациента о его состоянии, коморбидных заболеваниях, эффективных методах лечения острого приступа артрита и необходимости пожизненного поддержания МК ниже целевого уровня. Так, по мнению большинства экспертов, активное вовлечение пациентов в лечебный процесс позволит улучшить их приверженность к терапии. Данная точка зрения получила подтверждение в нескольких исследованиях.

В частности, в работе F. Rees et al. было показано, что проведение специально организованных школ для пациентов способно в несколько раз повысить вероятность достижения целевого уровня МК. Следующим важным принципом терапии подагры является обучение пациентов правильному образу жизни. Это диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, ограничение продуктов, богатых пуринами животного происхождения, алкоголя, сахаросодержащих

напитков, уменьшение массы тела при необходимости, регулярные физические упражнения. Необходимой составляющей терапии подагры является также выявление, лечение и профилактика коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, гиперлипидемия, диабет, ожирение) [6].

В 2020 г. американский колледж ревматологов обновил клинические рекомендации по ведению пациентов с подагрой. Предыдущие рекомендации были опубликованы в 2012 г. Ключевые рекомендации в новой версии сводятся к следующему:

Терапия, направленная на снижение уровня мочевой кислоты, строго рекомендована пациентам с двумя или более приступами подагры, или наличием тофусов, или рентгенологическими поражениями, ассоциированными с подагрой.

Терапия, направленная на снижение уровня мочевой кислоты, условно рекомендована пациентам с более чем одним приступом подагры, но у которых приступы подагры нечастые (<2 в год).

Терапия, направленная на снижение уровня мочевой кислоты, не рекомендована после первого приступа подагры, но условно рекомендована, если уровень мочевой кислоты > 9 мг/дл или пациент имеет ≥ 3-ю стадию хронической болезни почек или уролитиаз.

Аллопуринол строго рекомендован в качестве терапии первой линии для снижения уровня мочевой кислоты. С целью минимизировать риск нежелательных явлений аллопуринол следует начинать с дозы ≤ 100 мг/день (≤50 мг/день для пациентов с хронической болезнью почек) с последующей титрацией дозы в течение недель/месяцев до достижения уровня мочевой кислоты < 6 мг/дл.

Препаратами терапии второй линии являются фебуксостат, пеглотиказа, пробенецид.

3–6-месячный сопутствующий курс противовоспалительной терапии

строго рекомендован, когда терапия, направленная на снижение уровня мочевой кислоты, только начата или титруется.

Колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды (системные или внутрисуставные) могут использоваться как терапия первой линии во время приступа подагры. Альтернативное использование льда локально условно рекомендовано.

Ограничение в употреблении алкоголя, пуринов и кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы условно рекомендовано.

Для пациентов с артериальной гипертензией условно рекомендовано не использовать гидрохлортиазид (повышает уровень мочевой кислоты) и использовать лозартан (снижает уровень мочевой кислоты), если это представляется возможным [5, 7].

ФОКУС – НА УРАТНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Обзор существующих актуальных международных клинических рекомендаций сводится, по сути, к единому подходу (табл.). На сегодняшний день основное патогенетически обоснованное лечение подагры остается прежним – уратснижающая терапия (УСТ).

Однако только половина больных добиваются снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (сМК) до целевых значений. Это происходит потому, что назначаемая УСТ не всегда адекватна, а в иных случаях сопровождается серьезными ошибками из-за незнания показаний и противопоказаний к подобной терапии, неверного подбора отдельных препаратов, схем лечения, неточной оценки эффективности. Особенно важно вовремя начать терапию, правильно ее корректировать во избежание формирования новых отложений МУН и с целью разжижения уже сформировавшихся при тофусной форме подагры [1]. Препаратом первой линии, согласно действующим рекомендациям, является ингибитор ксантиноксидазы (КО) аллопуринол, нарушающий

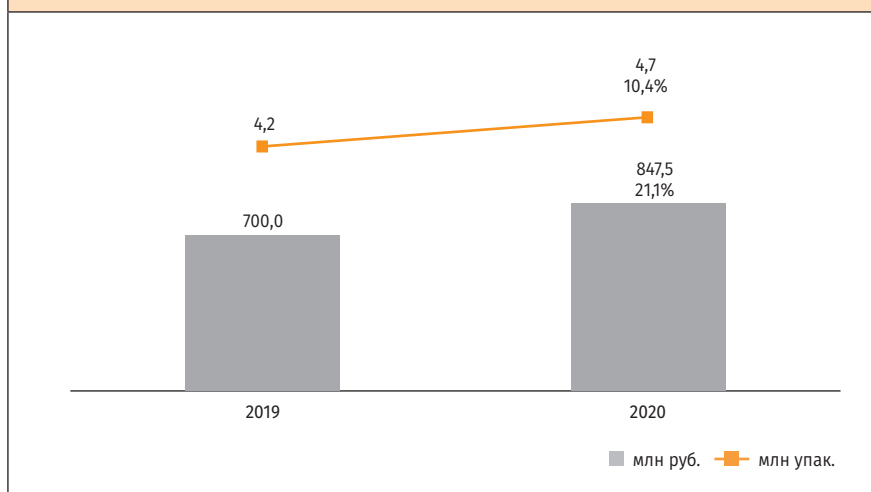
ТАБЛИЦА. Подходы к назначению УСТ, рекомендуемые ревматологическими сообществами [1]					
Показание	EULAR	BSR	ARR	FSR	ACR
Подагра	Аллопуринол, коррективка дозировок проводится с учетом клиренса креатинина			Аллопуринол (СКФ более 60 мл/мин/1,73 м ²) Аллопуринол/Фебуксостат (СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м ²) Фебуксостат (СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м ²)	Аллопуринол, коррективка дозировок проводится с учетом клиренса креатинина
	Фебуксостат – препарат второй линии УСТ, назначается, если невозможно достичь целевых значений сМК при приеме максимальных дозировок аллопуринола или при непереносимости аллопуринола			При снижении СКФ	Нет четких указаний
Острый приступ подагры	УСТ относительно не рекомендуется	В случае редких приступов до купирования артрита УСТ не рекомендуется. В случае частых приступов допускается обсудить старт УСТ во время приступа артрита до ремиссии	УСТ относительно не рекомендуется	Новое!! УСТ относительно рекомендуется	Новое!! УСТ относительно рекомендуется

Примечание/Note. EULAR (European League Against Rheumatism, Guidelines 2016) – Европейская антиревматическая лига, рекомендации 2016 г. [3], BSR (British Society for Rheumatology, Guidelines 2017) – Британское общество ревматологов, рекомендации 2017 г. [4], ARR (Association of Rheumatologists of Russia, Guidelines 2018) – Ассоциация ревматологов России, рекомендации 2018 г. [8], FSR (French Society of Rheumatology, Guidelines 2020) – Французское общество ревматологов, рекомендации 2020 г. [7], ACR (American College of Rheumatology, Guidelines 2020) – Американская коллегия ревматологов, рекомендации 2020 г. [9].

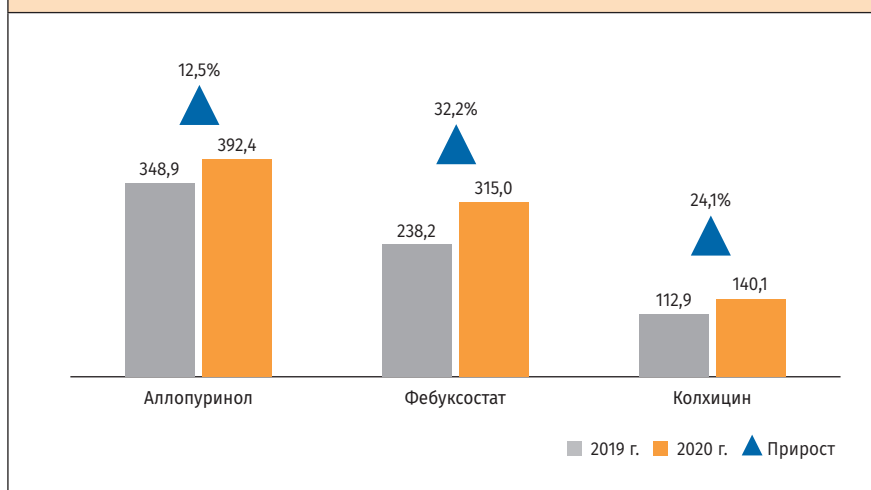
превращение гипоксантина в МК. Однако при практическом применении оказалось, что терапия аллопуринолом не всегда позволяет добиваться целевых значений МК. Это может быть связано как с невозможностью приема высоких доз препарата при нарушении функции почек, так и с неэффективностью данных дозировок у части пациентов, а также с низкой комплаентностью к терапии, в т.ч. и из-за необходимости титровать дозу препарата. К другим недостаткам данного препарата относится возможность развития тяжелых токсических реакций, особенно при сниженной функции почек, и участие данного препарата в пуриновом обмене из-за структурной схожести с гипоксантином [6]. В случае неэффективности и непереносимости аллопуринола, а также у пациентов с почечной недостаточностью препаратом выбора является фебуксостат (Аденурик®) – непуриновый (селективный ингибитор КО). В отличие от аллопуринола фебуксостат взаимодействует не только с редуцированной,

но и с окисленной формой КО, создает с обеими формами крепкие связи, что позволяет длительно блокировать активность фермента и обеспечивать более выраженное снижение уровня МК. Еще одним преимуществом фебуксостата является то, что благодаря своей структуре данный препарат практически не оказывает влияния на другие ферменты, участвующие в пуриновом обмене, что и определяет селективность его действия. В терапии подагры фебуксостат применяют в дозировках 80 и 120 мг/сут за один прием. Доза препарата не требует коррекции в зависимости от пола, возраста, а также наличия легкой и средней степени печеночной и почечной недостаточности [6]. «Непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат в дозе 80 и 120 мг продемонстрировал более выраженный гипоурикемический эффект при лучшей переносимости, – отметила Елена Беляева, профессор кафедры внутренних болезней медицинского института Тульского государственного

университета. – После приема внутрь фебуксостат быстро и практически полностью абсорбируется. Прием его с пищей или антацидами существенно не влияет на биодоступность. Возраст и пол не влияют на фармакокинетику и фармакодинамику препарата. У больных с поражением почек препарат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности, поскольку выводится из организма через печень. Титрования дозы в отличие от аллопуринола не требуется» [8]. Кстати, в 2018 г. Министерством здравоохранения России были утверждены Клинические рекомендации «Подагра», в которых отмечено, что «в случае развития нежелательных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат)». Согласно данным рекомендациям, фебуксостат может

РИСУНОК 1. Динамика продаж препаратов для лечения подагры

Источник: IQVIA

РИСУНОК 2. Динамика и приросты продаж препаратов для лечения подагры по МНН, млн руб.

Источник: IQVIA

применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, его эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень мочевой кислоты при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола. У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат чаще, чем аллопуринол, позволяет достигать целевого уровня мочевой кислоты [9].

С ПОЗИЦИЙ РЫНКА

Согласно данным компании IQVIA, по итогам 2020 г. сегмент препаратов для лечения подагры¹ продемонстрировал устойчивый рост. Его объем превысил 847 млн руб. в ценах закупки, что эквивалентно порядка 4,7 млн упаковок. По сравнению с 2019 г. объем данного сегмента увеличился на 21,1% в стоимостном выражении и на 10,4% в натуральном (рис. 1).

Примечательно, что самым быстрорастущим по итогам 2020 г. среди всех представленных на рынке молекул оказался сегмент препаратов фебуксостата. Прирост его продаж по сравнению с 2019 г. составил +32,2% в руб. (рис. 2), что выше показателей конкурентов и сегмента в целом. Лидирующее место среди ЛП фебуксостата принадлежит бренду Аденурик®. В 2020 г. объем его реализации превысил 272 млн руб. в ценах закупки.

¹ Учитывались объемы продаж препаратов АТС-группы 3-го уровня «M04A».

ИСТОЧНИКИ

- Громова М.А., Цурко В.В. Новые рекомендации Американской коллегии ревматологов по ведению больных подагрой (2020). Комментарии к некоторым позициям. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(2):89–95. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95>.
- Дзяк Г.В., Коваленко В.Н., Хомазюк Т.А. Подагра: взгляд в будущее. Киев: МОРИОН; 2020. 192 с.
- Светлова М.С. Клинические проявления, диагностика и лечение подагры в практике врача первичного звена. Медицинский совет. 2020;(4):136–142. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-136-142>.
- Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения. Вестник ВГМУ. 2017;16(6):7–22.
- FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis

Care Res (Hoboken). 2020;72(6):744–760. <https://doi.org/10.1002/asr.24180>.

6. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Современные рекомендации по лечению подагры: фокус на уратснижающую терапию. Трудный пациент. 2020;18(3). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10016>.

7. Обновленные рекомендации по лечению подагры. Дата публикации 03.07.2020. Режим доступа: <https://internist.ru/publications/detail/obnovlennye-rekomendatsii-po-lecheniyu-podagru>.

8. Беляева Е.А. Подагра: современные представления. Клиническая медицина и фармакология. 2019;5(1):2–14.

9. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Ильиных Е.В. и др. Подагра: клинические рекомендации. М.; 2018. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii>.

Современный подход к терапии язвенного колита: обновленные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации

Алексей Водовозов, «Ремедиум»

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника, манифестация которого чаще всего приходится на ранний взрослый возраст [1]. При отсутствии лечения оно проявляется рецидивирующим воспалением слизистой оболочки. Результаты популяционных когортных исследований показывают, что в большинстве случаев ЯК протекает легко или с умеренными проявлениями, наиболее активная фаза заболевания обычно совпадает по времени с постановкой диагноза, а затем чередуются периоды ремиссии и обострения различной длительности и интенсивности. Примерно у 15% пациентов может наблюдаться агрессивное течение болезни, и 20% таких больных может потребоваться госпитализация из-за тяжести состояния [2].

Ключевые слова: язвенный колит, средняя степень, тяжелая степень, официальные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации, ведолизумаб

A current approach to the treatment of ulcerative colitis: updated recommendations of the American Gastroenterological Association

Alexey Vodovozov, Remedium

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease that generally begins in young adulthood [1]. If left untreated, it can present with recurrent inflammations of the mucous membrane. Findings from population cohort studies show that UC follows a mild or moderate clinical course in most cases, the most active phase of the disease usually coincides in time with establishing diagnosis, followed by remission and exacerbation periods of varying length and intensity. Approximately 15% of patients may have an aggressive course of the disease, and 20% of such patients may require hospitalization due to the severity of the condition [2].

Keywords: ulcerative colitis, moderate degree, severe degree, official recommendations of the American Gastroenterological Association, vedolizumab

ВВЕДЕНИЕ

Кумулятивный риск колэктомии в течение 5–10 лет составляет 10–15% и в первую очередь распространяется на пациентов с активностью заболевания от умеренной до тяжелой; у подгруппы госпитализированных пациентов с острым тяжелым язвенным колитом (ОТЯК) частота краткосрочной колэктомии составляет 25–30% [2]. Предикторами агрессивного течения и возможной колэктомии являются: молодой возраст на момент постановки диагноза (<40 лет), обширное поражение, неблагоприятная эндоскопическая картина (наличие больших и/или глубоких язв), наличие внекишечных проявлений, ранняя необходимость в терапии кортикостероидами и повышение уровня маркеров воспаления [3].

В настоящем обзоре рассматриваются официальные рекомендации

Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), обновленные в 2020 г. силами Комитета по клиническим рекомендациям AGA и Института AGA, основанные на доступных на тот момент актуальных данных и максимально качественных доказательствах [4].

Следующее обновление рекомендаций ожидается через 3 года после их публикации.

КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ

Обновленные рекомендации касаются только ЯК средней и тяжелой степени. Для определения

Е.А. Белоусова, руководитель отделения гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) и заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ) МОНИКИ, главный гастроэнтеролог Московской области, вице-президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, д.м.н., профессор:

«В основном мы наблюдаем рецидивирующее течение язвенного колита со сменой обострений и ремиссий. Около 25% случаев приходится на непрерывное течение ЯК. При остром начале ЯК у 2,5% больных заболевание может иметь сверхтяжелый характер»¹.

¹ Белоусова Е.А. Современные подходы к выбору терапии язвенного колита. Доклад на Практической конференции гастроэнтерологов. 10.02.2017 г.

интенсивности заболевания используются критерии Truelove/Witts и шкала Клиники Мейо [3, 5, 6].

Пациенты со среднетяжелым или тяжелым течением ЯК (после исключения сопутствующих инфекций, таких как Clostridium difficile) – это больные, зависящие от кортикостероидов или резистентные к ним, с тяжелой эндоскопической активностью заболевания (наличием язв) и высоким риском колэктомии. Согласно отчетам, наличие 6–12 баллов по шкале Клиники Мейо и 2–3 эндоскопических баллов соответствует заболеванию от умеренной до тяжелой степени.

ОТЯК в данном руководстве определяется как состояние, требующее госпитализации, при наличии следующих критериев Truelove/Witts: ≥ 6 кровавистых дефекаций в день и как минимум один маркер системной токсичности, включая частоту сердечных сокращений >90 уд/мин, температуру $>37,8$ °С, гемоглобин $<10,5$ г/дл и/или СЭЧ – 30 мм/ч [6].

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У взрослых амбулаторных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA рекомендует использовать инфликсимаб, адалимумаб,

голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб или устекинумаб (аргументированная рекомендация, доказательства умеренного качества)

Вместо отказа от медикаментозной терапии AGA рекомендует для индукции и поддержания ремиссии применять у взрослых амбулаторных пациентов с ЯК средней и тяжелой степени инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб или устекинумаб. Проведено 16 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивавших антагонисты TNF- α , ведолизумаб, тофацитиниб и устекинумаб с плацебо. Индукция ремиссии оценивалась через 6–8 нед., а поддержание ремиссии – через 30–54 нед. Все лекарственные воздействия превосходили плацебо как по индукции ремиссии независимо от предшествующего лечения, так и с точки зрения ее поддержания. В испытаниях индукционной и поддерживающей терапии все лекарства хорошо переносились при низкой частоте серьезных побочных эффектов, которые существенно не отличались от плацебо. Важно отметить, что рекомендуемая индукционная доза тофацитиниба составляет 10 мг два раза в день в течение 8 нед. В отдельных случаях – с умеренным ответом на начальную 8-недельную

ТАБЛИЦА 1. Критерии тяжести ЯК по Truelove/Witts

Вариант ЯК	Легкий	Тяжелый	Молниеносный
Стул, раз в день	<4	>6	>10
Кровь в стуле	Иногда	Часто	Непрерывно
Температура тела, °С	Норма	>37,5	>37,5
ЧСС, уд/мин	Норма	>90	>90
Гемоглобин	Норма	<75% нормы	Требуется переливание крови/эр. массы
СОЭ, мм/ч	<30	>30	>30
Особенности толстой кишки на рентгенограмме	Нет	Воздух в просвете, стенка отечная	Расширение
Симптомы	Нет	Болезненность живота	Вздутие живота и болезненность

ТАБЛИЦА 2. Критерии тяжести ЯК Клиники Мейо

Показатель	Определение	Баллы	Показатель	Определение	Баллы
Стул	Нормальный, дефекация не каждый день	0	Эндоскопические данные	Норма или неактивный колит	0
	На 1–2 дефекации больше, чем обычно	1		Эритема	1
	На 3–4 дефекации больше, чем обычно	2		Рыхлость, выраженная эритема, эрозии	2
	На 5 и более дефекаций больше, чем обычно	3		Изъязвления, самопроизвольные кровотечения	3
Самое сильное ректальное кровотечение дня	Нет	0	Оценка ситуации врачом	Норма	0
	Полоски крови в стуле менее чем в половине случаев	1		Легкий колит	1
	Кровь в стуле	2		Умеренный колит	2
	Кровотечение алой кровью	3		Тяжелый колит	3

терапию – рассматривают возможность приема высоких доз тофацитиниба в течение 16 нед. Для длительного приема большинству пациентов рекомендуется тофацитиниб 5 мг два раза в день; более высокая доза может быть назначена пациентам, у которых нет ответа на дозу 5 мг два раза в день, но после тщательного обсуждения рисков и преимуществ подобной терапии. При более высоких дозах наблюдалось неожиданное увеличение риска тромбоемболии легочной артерии и смертности от всех причин.

Общее качество доказательств для этой рекомендации на настоящий момент оценивается как умеренное – и для индукции, и для поддержания ремиссии. Хотя большинство исследований были предрегистрационными, спонсируемыми производителями, в них не обнаружены существенные систематические ошибки, непоследовательности или косвенные данные. В основном в КИ не было достигнуто оптимальных размеров выборки, число событий было <200, что и определило оценку качества имеющихся доказательств.

2a. У взрослых амбулаторных бионаивных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA предлагает использовать для индукции ремиссии инфликсимаб или ведолизумаб, а не адалимумаб (условная рекомендация, доказательства умеренного качества).

2b. У взрослых амбулаторных бионаивных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA рекомендует использовать тофацитиниб только в рамках клинического или предрегистрационного исследования (нет рекомендаций, пробел в знаниях).

У взрослых амбулаторных пациентов с умеренным и тяжелым ЯК, ранее не принимавших биологические препараты, для индукции ремиссии рекомендуется использовать инфликсимаб или ведолизумаб, а не адалимумаб. Согласно обновленному документу FDA,

Е.А. Белоусова:

«Действие генно-инженерных биологических препаратов – системное или селективное. Все антиФНО-препараты действуют как системные, что обеспечивает, с одной стороны, высокую действенность терапии при внекишечных проявлениях ЯК, а с другой – обуславливает и большее число побочных эффектов. Ведолизумаб – единственный биологический препарат с селективным воздействием на кишечник»¹.

применение тофацитиниба возможно у пациентов только после неэффективности или непереносимости антагонистов TNF- α , в связи с чем AGA рекомендует тщательно контролировать любое использование тофацитиниба у пациентов с ЯК, ранее не получавших биопрепаратов, только в условиях клинических или предрегистрационных исследований. В настоящее время инфликсимаб и ведолизумаб вводятся инфузионно, что для некоторых больных может быть неудобно. Для них, и особенно для пациентов с менее тяжелым течением заболевания, ценящих удобство самостоятельной инъекционной терапии, адалимумаб может быть разумной альтернативой в качестве биологической терапии первой линии.

В испытаниях, сравнивавших непосредственно ведолизумаб и адалимумаб при умеренном и тяжелом ЯК (VARSITY), частота клинической ремиссии через 52 нед. была значительно выше у бионаивных пациентов, получавших ведолизумаб, по сравнению с получавшими адалимумаб. Для всех других сравнений доказательства эффективности были получены на основе сетевого метаанализа [7]. Сетевой метаанализ может помочь оценить сравнительную эффективность нескольких вмешательств и обобщить доказательства из сети РКИ, особенно если прямые доказательства слабые (или отсутствуют) [8].

Косвенные сравнения конкурирующих вмешательств в различных исследованиях, скорректированные общим контролем, таким как плацебо, могут частично учитывать прогностические характеристики

пациентов. В анализ были включены 15 РКИ с 3 747 ранее не получавшими биологическую терапию пациентами с умеренным и тяжелым ЯК, принимавшими инфликсимаб (4 РКИ, 667 пациентов), адалимумаб (4 РКИ, 1 046 пациентов), голимумаб (2 РКИ, 586 пациентов), ведолизумаб (3 РКИ, 630 пациентов), тофацитиниб (2 РКИ, 520 пациентов) и устекинумаб (1 РКИ, 298 пациентов). В связи с тем что дизайн испытаний, характеристики участников, вмешательств, методы сравнения и исходы испытаний инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба и устекинумаба были похожими и допускавшими косвенное сравнение, совокупность доказательств для оценки индукционной терапии была сочтена достаточной.

Напротив, испытания тофацитиниба были сочтены несходными, поскольку в них для анализа результатов использовалась строгая оценка ректального кровотечения, равная 0 (в отличие от других исследований, в которых оценка ректального кровотечения составляла 0 или 1). Сетевой метаанализ показал умеренную уверенность в оценках, демонстрирующих превосходство инфликсимаба над адалимумабом. Важно отметить, что в этих клинических испытаниях лечение не было оптимизировано до предложенных дозировок. Не исключено, что эффективность инфликсимаба, адалимумаба и голимумаба, учитывая аналогичный механизм действия, может быть сопоставимой у пациентов при достижении адекватных концентраций препарата в крови.

3a. У взрослых амбулаторных пациентов с активным язвенным

колитом средней и тяжелой степени AGA рекомендует не использовать монотерапию тиопуринами для ИНДУКЦИИ ремиссии (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

3b. У взрослых амбулаторных пациентов с умеренным и тяжелым язвенным колитом в стадии ремиссии AGA предлагает использовать монотерапию тиопуринами для ее ПОДДЕРЖАНИЯ (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Было проведено 3 испытания, сравнивавшие тиопурины с плацебо, и 2 испытания, сравнивавшие тиопурины с 5-аминосалицилатами (5-АСК) в качестве средств для индукции ремиссии без кортикостероидов [9–14]. В 4 из 5 исследований пациенты считались зависимыми от кортикостероидов и не могли снижать их дозу ниже 10–20 мг/сут без риска рецидива. В отличие от современных КИ в них использовались разные индексы активности заболевания, исход ремиссии без кортикостероидов оценивался с переменными интервалами от 4 до 52 нед., а у пациентов с активным заболеванием было неясно, какими именно препаратами была вызвана ремиссия, начавшаяся одновременно с приемом тиопуринов и кортикостероидов. Хотя тиопурины были связаны с более высокой частотой клинической ремиссии без кортикостероидов по сравнению с плацебо или 5-АСК, общее качество доказательств было сочтено очень низким из-за серьезного риска систематической ошибки, неточностей и относительности оценки результатов. Учитывая медленное начало действия тиопуринов, они вряд ли будут эффективны в качестве монотерапии для индукции ремиссии у пациентов с активным заболеванием в отсутствие кортикостероидов. Поэтому, исходя из неопределенности доказательств, AGA не рекомендует тиопурины для индукции клинической ремиссии у пациентов с активным умеренным и тяжелым ЯК.

Для изучения эффективности поддержания ремиссии были

рассмотрены 4 КИ, сравнивающие тиопурины с плацебо, и 3 КИ, сравнивающие тиопурины с 5-АСК [10, 11, 13–17]. Поддержание ремиссии определялось как предотвращение рецидива после ремиссии, вызванной кортикостероидами (5 КИ), или ремиссии, наступившей без приема кортикостероидов у пациентов, длительно принимающих тиопуринов (2 КИ), наблюдаемых в течение от 6 до 18 мес. Согласно метаанализу, тиопурины были более эффективны, чем плацебо или 5-АСК, в предотвращении рецидива заболевания у пациентов с неактивным ЯК (в стадии ремиссии). Качество доказательств было оценено как низкое из-за риска систематической ошибки.

3с. У взрослых амбулаторных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA не рекомендует использовать монотерапию метотрексатом для индукции или поддержания ремиссии (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

В двух КИ сравнивали метотрексат с плацебо, а в одном – метотрексат с 5-АСК для индукции ремиссии [18, 19]. В основном исследовании METEOR все пациенты с активным заболеванием или без него получали кортикостероиды в дозе 10–40 мг/сут. Первичным результатом была ремиссия без кортикостероидов между 12-й и 30-й нед. Согласно метаанализу, не было выявлено значительных различий в частоте индукции ремиссии при приеме метотрексата по сравнению с плацебо. Качество доказательств было оценено как очень низкое из-за косвенности оценки результатов (различные режимы дозирования и способы введения, различное определение клинической ремиссии и невозможность достоверно оценить, была ремиссия вызвана кортикостероидами или метотрексатом). Для поддержания ремиссии в 2 КИ сравнивали метотрексат с плацебо, а в 1 – метотрексат с 5-АСК. Как и в случае индукции, не было различий между

метотрексатом и плацебо/5-АСК для поддержания ремиссии. Качество доказательств было оценено как очень низкое из-за недостатков дизайна и анализа полученных результатов.

4а. У взрослых амбулаторных пациентов с активным язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA предлагает использовать биологическую монотерапию (антагонисты TNF- α , ведолизумаб, устекинумаб) вместо монотерапии тиопуринами для ИНДУКЦИИ ремиссии (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

4b. Взрослым амбулаторным пациентам с умеренным и тяжелым язвенным колитом в стадии ремиссии AGA не дает рекомендаций в пользу или против использования биологической монотерапии (антагонисты TNF- α , ведолизумаб или устекинумаб) вместо тиопуриновой монотерапии для ПОДДЕРЖАНИЯ ремиссии (нет рекомендаций, пробел в знаниях).

Доказательства были получены в ходе КИ (UC-SUCCESS), в котором в трех группах сравнивали инфликсимаб, азатиоприн и комбинированную терапию инфликсимабом с азатиоприном [20], также были учтены косвенные доказательства, полученные в КИ, сравнивавших отдельно лекарства с плацебо. КИ UC-SUCCESS было разработано для сравнительной оценки эффективности монотерапии и комбинированной терапии в индукции и поддержании ремиссии у взрослых амбулаторных пациентов с умеренным и тяжелым ЯК, ранее не получавших биологические препараты, однако оно было преждевременно прекращено спонсором. В нем не было установлено различий между монотерапией инфликсимабом и монотерапией азатиоприном в достижении ремиссии без кортикостероидов на 16-й нед., однако вывод сделан на основании доказательств очень низкого качества. Монотерапия инфликсимабом превосходила монотерапию тиопурином по достижению эндоскопической ремиссии, что является

важным результатом. Кроме того, основываясь на предварительном синтезе доказательств по вопросам 1 и 3 PICO (популяция, вмешательство, средство сравнения и исход) и соответствующих рекомендаций, AGA предлагает использовать биологические агенты (антагонисты TNF- α , ведолизумаб или устекинумаб) (доказательства среднего качества) и не использовать монотерапию тиопурином для индукции ремиссии (доказательства очень низкого качества) у взрослых амбулаторных пациентов с умеренным и тяжелым ЯК.

Поскольку исследование UC-SUCCESS было преждевременно прервано, нет испытаний, в которых сообщалось бы об эффективности биологической монотерапии по сравнению с тиопуринами для поддержания ремиссии. Как и в вопросах 1 и 3 PICO, обе стратегии рекомендованы для поддержания ремиссии, а не для лечения. Признавая отсутствие доказательств, AGA не дает рекомендаций в пользу или против биологической монотерапии в противовес монотерапии тиопурином для поддержания ремиссии. Оценка врача, учитывающая клинический статус пациента, профиль безопасности различных ЛС, а также стоимость и удобство терапии, могут использоваться для обоснования выбора того или иного препарата.

5а. У взрослых амбулаторных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA предлагает использовать комбинацию антагонистов TNF- α , ведолизумаба или устекинумаба с тиопуринами или метотрексатом, а не биологическую монотерапию (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

5б. У взрослых амбулаторных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA предлагает применять комбинацию антагонистов TNF- α , ведолизумаба или устекинумаба с тиопуринами или метотрексатом, а не монотерапию тиопурином (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

Комбинированная терапия инфликсимабом с тиопурином в сравнении с монотерапией инфликсимабом оценивалась только в UC-SUCCESS, двойном слепом контролируемом исследовании с тремя группами больных ЯК, не получавших ранее биологические препараты [20]. Как уже отмечалось, испытание было преждевременно прекращено. Больных рандомизировали для получения монотерапии инфликсимабом, монотерапии азатиоприном или комбинированной терапии инфликсимабом и азатиоприном. С точки зрения достижения ремиссии без кортикостероидов на 16-й нед. комбинированная терапия была более эффективной по сравнению

с монотерапией инфликсимабом. Ни в одном исследовании не сравнивали комбинированную терапию другими антагонистами TNF- α , ведолизумабом или устекинумабом с иммуномодуляторами и биологической монотерапией. Поскольку добавление иммуномодуляторов к биологическим агентам улучшает фармакокинетику биологического агента (увеличивает минимальную концентрацию и снижает иммуногенность), AGA экстраполировала это косвенное доказательство в пользу комбинированной терапии тиопуринами и инфликсимабом на другие антагонисты TNF- α , ведолизумаб или устекинумаб, особенно у пациентов с неблагоприятной фармакокинетикой (более тяжелое заболевание, более высокая воспалительная нагрузка, низкий уровень альбумина и более высокий индекс массы тела) [21]. Доказательства в пользу комбинированной терапии по сравнению с монотерапией иммуномодуляторами также основаны на результатах UC-SUCCESS. В этом исследовании комбинация инфликсимаба и тиопуринов была эффективнее монотерапии тиопурином в достижении ремиссии без подключения кортикостероидов на 16-й нед.

Не было обнаружено КИ, сравнивающих комбинированную терапию с биологической монотерапией для поддержания ремиссии. Доказательства очень низкого качества из ретроспективного французского исследования с участием 82 пациентов, находившихся в стадии ремиссии на комбинированной терапии, показали, что по сравнению с монотерапией инфликсимабом продолжение комбинированной терапии инфликсимабом и азатиоприном лучше, чем деэскалация.

В целом качество доказательств эффективности комбинированной терапии на основе инфликсимаба для индукции ремиссии по сравнению с монотерапией инфликсимабом и монотерапией тиопурином было оценено как среднее. Не было обнаружено КИ, сравнивающих

Е.А. Белоусова:

«ЖКТ-селективную терапию назначают пациентам со среднетяжелым, тяжелым активным ЯК или БК с 18 лет и старше в следующих ситуациях: при неадекватном ответе, неэффективности лечения (или снижении эффективности) или непереносимости одного или нескольких препаратов стандартной терапии в качестве биологического препарата первой линии (антиФНО-наивных); при неудовлетворительном ответе, вторичной потере ответа или непереносимости одного или нескольких ингибиторов ФНО-альфа. Ведолизумаб более эффективен у антиФНО-наивных пациентов. Базовые исследования показали, что эффективность ведолизумаба существенно выше у тех больных, которые не получали до этого биологические препараты – ингибиторы ФНО»¹.

комбинированную терапию другими антагонистами TNF- α (адалimumаб, голимумаб), ведолизумабом или устекинумабом с тiopуринами (или метотрексатом) с биологической монотерапией. Экстраполируя доказательства, подтверждающие использование комбинации с инфликсимабом, признавая более низкий риск иммуногенности с новыми биологическими агентами, доказательства по другим препаратам оценили как низкокачественные. Уровень доказательств для поддержания ремиссии был оценен как очень низкий.

По остальным клинически важным аспектам терапии ЯК доказательства либо очень низкого качества, либо вообще отсутствуют, AGA характеризует такую ситуацию, как «нет рекомендаций, пробел в знаниях».

Вывод

Позиция AGA в целом перекликается с опубликованными в январе 2020 г. рекомендациями Европейской организации по изучению болезни Крона и колитов (ЕССО) [22].

Текущие данные подтверждают целесообразность использования биологических препаратов, а именно инфликсимаба, адалimumаба, голимумаба, ведолизумаба и тофацитиниба, для индукции и поддержания ремиссии при умеренном и тяжелом ЯК.

Монотерапия тiopурином не должна применяться для индукции ремиссии, но может рассматриваться как средство для ее поддержания. Монотерапию метотрексатом перорально или инъекционно подкожно не следует использовать для индукции или поддержания ремиссии.

Сетевой метаанализ позволяет предполагать, что инфликсимаб и ведолизумаб в качестве терапии первой линии у пациентов, ранее не получавших биологические препараты, могут быть предпочтительнее, чем стандартные дозы адалimumаба или голимумаба, доказательства для обоснования правильного позиционирования тофацитиниба ограничены.

Е.А. Белоусова:

«Согласно исследованию VICTORY Consortium, ведолизумаб в сравнении с ингибиторами ФНО-альфа позволяет с большей вероятностью достигнуть эндоскопического заживления слизистой оболочки при ЯК. Наблюдаемая клиническая ремиссия также является аргументом в пользу ведолизумаба. По частоте достижения бесстероидной ремиссии препараты двух классов одинаковы.

Реальная клиническая практика показала большую частоту эскалации дозы инфликсимаба, чем ведолизумаба.

Ведолизумаб практически не вызывает побочных реакций со стороны ЖКТ и не провоцирует развитие оппортунистических инфекций»¹.

У пациентов, ранее принимавших инфликсимаб, особенно у больных с первичным отсутствием реакции на индукционную терапию, ведолизумаб или тофацитиниб могут быть предпочтительнее адалimumаба или голимумаба.

Комбинированная терапия биологическим агентом с иммуномодулятором более эффективна, чем монотерапия любым агентом, хотя пациенты, особенно с менее тяжелым течением заболевания или не склонные к побочным эффектам от лекарств, могут выбрать монотерапию.

У пациентов с умеренной и тяжелой степенью заболевания и высоким риском колэктомии биологические агенты с иммуномодуляторами или без них или тофацитиниб следует использовать на ранней стадии, а не позднее, после неэффективности 5-АСК.

Пациентам, находящимся в стадии ремиссии при лечении биологическими агентами и/или иммуномодуляторами или тофацитинибом после предшествующей неудачи с 5-АСК, можно либо отменить 5-АСК, либо выбрать монотерапию.

Среди госпитализированных пациентов с ОНЯК после исключения альтернативной этиологии основной терапией является внутривенное введение метилпреднизолона или эквивалентов в дозах 40–60 мг/сут.

Пациентам без подтвержденных бактериальных инфекций регулярный

прием дополнительных антибиотиков не рекомендуется.


Больным, которые не поддаются терапии 3–5-дневным курсом внутривенных кортикостероидов и которые предпочитают постоянное лечение, можно назначить прием инфликсимаба или циклоспорина.

Пациентам, получающим лечение инфликсимабом, нельзя дать никаких рекомендаций относительно рутинного использования инфликсимаба, его интенсивного или стандартного дозирования.

Однако AGA отмечает, что многие вопросы еще остаются нерешенными, существуют многочисленные пробелы в знаниях, указывающие направления для будущих исследований. С увеличением числа различных классов лекарств, доступных для лечения ЯК, растет очевидная потребность в идентификации биомаркеров, позволяющих прогнозировать индивидуальный ответ на терапию. Кроме того, КИ с прямым сравнением различных препаратов напрямую влияют на оценку их эффективности и повышают качество доказательств, полученных на основе сетевых метаанализов. Помимо эффективности, безопасность является важным фактором при выборе метода лечения, разные стратегии предлагают различные профили соотношения риска и пользы. Необходима комплексная персонализация терапии, основанная на ее ключевых характеристиках (эффективность,

безопасность, скорость начала действия, сопутствующие вмешательства и удобство), чтобы была возможность совместного информированного принятия решений врачом и пациентом. Имеются ограниченные данные относительно полезности и продолжительности комбинированной терапии биопрепаратами и иммуномодуляторами

у пациентов с ЯК, особенно новыми препаратами с более низкой иммуногенностью и лучшей их оптимизацией посредством терапевтического мониторинга ЛС. Кроме того, изменяются и цели лечения ЯК. Неясно, насколько целесообразнее ориентация на интегрированную клиническую и биомаркерную ремиссию по сравнению

с эндоскопической ремиссией, и может ли быть дополнительная польза от достижения такой цели, как гистологическая ремиссия. Наконец, существует значительный недостаток данных об оптимальном использовании существующих методов лечения и новых вариантов терапии для стационарных пациентов с ОЯК, 

ИСТОЧНИКИ

1. Fumery M., Singh S., Dulai P.S., Gower-Rousseau C., Peyrin-Biroulet L., Sandborn W.J. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(3):343–356.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016>.
2. Narula N., Marshall J.K., Colombel J.F. et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(4):477–491. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.7>.
3. Dassopoulos T., Cohen R.D., Scherl E.J., Schwartz R.M., Kosinski L., Regueiro M.D. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology.* 2015;149(1):238–245. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.036>.
4. Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y., Siddique S.M., Falck-Ytter Y., Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1450–1461. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>.
5. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
6. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041–1048. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>.
7. Singh S., Murad M.H., Fumery M., Dulai P.S., Sandborn W.J. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
8. Cipriani A., Higgins J.P., Geddes J.R., Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):130–137. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008>.
9. Caprilli R., Carratù R., Babbini M. Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Am J Dig Dis.* 1975;20(2):115–120. <https://doi.org/10.1007/BF01072336>.
10. Jewell D.P., Truelove S.C. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J.* 1974;4(5945):627–630. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5945.627>.
11. Maté-Jiménez J., Hermida C., Cantero-Perona J., Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(11):1227–1233. <https://doi.org/10.1097/00042737-200012110-00010>.
12. Rosenberg J.L., Wall A.J., Levin B., Binder H.J., Kirsner J.B. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1975;69(1):96–99. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1097295>.
13. Sood A., Midha V., Sood N., Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol.* 2000;19(1):14–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10659481>.
14. Ardizzone S., Maconi G., Russo A., Imbesi V., Colombo E., Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55(1):47–53. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.068809>.
15. Hawthorne A.B., Logan R.F., Hawkey C.J. et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ.* 1992;305(6844):20–22. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6844.20>.
16. Sood A., Kaushal V., Midha V., Bhatia K.L., Sood N., Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2002;37(4):270–274. <https://doi.org/10.1007/s005350200034>.
17. Sood A., Midha V., Sood N., Avasthi G. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol.* 2003;22(3):79–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12839376>.
18. Herfarth H., Barnes E.L., Valentine J.F. et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1098–1108.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.046>.
19. Oren R., Arber N., Odes S. et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology.* 1996;110(5):1416–1421. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8613046>.
20. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392–400.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>.
21. Vermeire S., Gils A., Accossato P., Iula S., Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756283X17750355. <https://doi.org/10.1177/1756283X17750355>.
22. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.



ЭНТИВИО®
ЭНТИВИО®
ЭНТИВИО®



СЕЛЕКТИВНОСТЬ
РЕМИССИЯ
СЕЙЧАС

Торговое наименование: Энтивио®. Рег. уд. №ЛП-003697. **Действующее вещество:** Ведолизумаб — 300 мг. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** *Язвенный колит.* Пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом: с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. *Болезнь Крона.* Пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона: с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Способ применения и дозы:** схема лечения одинакова для язвенного колита и болезни Крона. Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-ой неделе у пациентов с язвенным колитом следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с болезнью Крона с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-ой неделе. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-ой неделе у пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг каждую 4-ую неделю. Если поддерживающая терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом каждые 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. Противопоказания:** детский возраст до 18 лет; гиперчувствительность к ведолизумабу или другим компонентам препарата; активная форма тяжелых инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз, и оппортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. **Побочное действие.** Наиболее частые нежелательные реакции ($\geq 1/10$): назофарингит, головная боль, артралгия. Частые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, $< 1/10$): бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит, парестезия, гипертензия, боль в области ротоглотки, заложенность носа, кашель, анальный абсцесс, анальная трещина, тошнота, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, геморрой, сыпь, зуд, экзема, эритема, ночная потливость, акне, мышечные спазмы, боль в спине, мышечная слабость, утомляемость, боль в конечностях, пирексия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания.** Перед началом лечения препаратом Энтивио® рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Препарат следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществлять контроль реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий и примерно одного часа для последующих инфузий. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

RU/EYV/0420/0027
Реклама



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625;
www.takeda.com.ru

 ЭНТИВИО®
ВЕДОЛИЗУМАБ | СЕЙЧАС

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-70-76>

Современные принципы диагностики и лечения железодефицитной анемии и дефицита железа при заболеваниях гастроэнтерологического профиля: обзор современных клинических рекомендаций

О.П. Алексеева, д.м.н., профессор

Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Россия

Анемия – наиболее частое системное осложнение и внекишечное проявление заболеваний желудочно-кишечного тракта, в большинстве случаев являющееся уникальным примером сочетания хронического дефицита железа и анемии хронического заболевания. В данном случае анемия не просто лабораторный маркер, а осложнение, требующее соответствующих диагностических и терапевтических подходов. При этом многие мировые клинические рекомендации, в т. ч. гастроэнтерологической направленности, не содержат актуальной научной информации по наиболее эффективным средствам с благоприятным профилем безопасности – внутривенным препаратам железа, которые могут использоваться и для коррекции анемии, и для восполнения дефицита железа, доказательная база по которым быстро прирастает качественными исследованиями, а также систематическими обзорами и метаанализами.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, дефицит железа, воспалительные заболевания кишечника, внутривенные препараты железа, железа карбоксимальтозат, обзор рекомендаций

Modern principles in the diagnostics and treatment of iron deficiency anemia and iron deficiency in gastroenterological diseases: review of current clinical guidelines

Olga P. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Professor

Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Anemia is the most frequent systemic complication and extraintestinal manifestation of gastrointestinal diseases, which is likely to be a unique example of chronic iron deficiency combined with anemia of chronic disease. In this case, anemia is not just a laboratory marker, but a complication that requires appropriate diagnostic and therapeutic approaches. At the same time, many global clinical guidelines, including gastroenterological ones, do not contain up-to-date scientific information on the most effective drugs with a favourable safety profile – intravenous iron preparations, which can be used both to manage anemia and replenish iron stores. The evidence base on these drugs is growing fast due to qualitative studies as well as systematic reviews and meta-analyses.

Keywords: iron deficiency anemia, iron deficiency, inflammatory bowel diseases, intravenous iron preparations, iron carboxymaltose, review of guidelines

ВВЕДЕНИЕ

Анемия – наиболее частое системное проявление воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), связанное с тяжестью их течения [1, 2], снижением качеством жизни (КЖ) и влияющее на физическое здоровье, эмоциональное состояние и когнитивные функции пациентов [3, 4]. Пациенты с анемией на фоне ВЗК чаще нуждаются в госпитализации, что приводит к увеличению расхода ресурсов здравоохранения по сравнению с аналогичными пациентами

без анемии [5, 6]. Анемия неясного генеза как ранний и единственный признак болезни Крона регистрируется у 22,7% больных еще до установления клинического диагноза [7]. Распространенность анемии при ВЗК варьирует от 6 до 74%, чаще у госпитализированных и пациентов с впервые установленным диагнозом «ВЗК» [8–11]. Пациенты с ВЗК находятся в анемическом состоянии в среднем 52 дня в году, что почти в два раза выше, чем контрольная когорта пациентов без ВЗК. Более

половины (55%) больных ВЗК подвержены риску развития анемии на всем протяжении заболевания. Несмотря на более высокую встречаемость анемии и ее продолжительность у больных ВЗК, только 40% пациентов получают заместительную терапию препаратами железа [12]. Основная причина таких анемий – железодефицитные состояния. Это обуславливает важность включения анемии, особенно самой распространенной – железодефицитной анемии (ЖДА) и дефицита железа (ДЖ),

в современные схемы диагностики и терапии у пациентов с ВЗК.

ПРИЧИНЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Этиология ЖДА включает недостаточное пероральное потребление, нарушения всасывания и/или выход железа из депо и/или хроническую кровопотерю при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). ДЖ развивается при целом ряде гастроэнтерологических заболеваний [13, 14], чаще всего по смешанному механизму.

Основными причинами развития острой постгеморрагической анемии являются кровотечения при заболеваниях верхних отделов ЖКТ, в первую очередь язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, эрозивный эзофагит, реже – варикозное расширение вен пищевода, синдром Маллори – Вейсса, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулез двенадцатиперстной кишки, опухоли желудка и тонкой кишки, ангиодисплазия [14–16]. На долю кровотечений из нижних отделов ЖКТ приходится не более 20% всех острых кровотечений, не менее 50% хронических и большинство скрытых кровотечений, наиболее сложных для диагностики [13, 15]. Среди основных причин данного патологического состояния следует отметить ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона), дивертикулярную болезнь, полипы и рак толстой кишки, эктазии сосудов толстой кишки, заболевания прямой кишки (геморрой, трещины) [17–19]. При отсутствии системного воспаления такие анемии являются железодефицитными [13].

В других случаях (гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, целиакия, ВЗК, генерализованные опухоли кишечника) анемии имеют смешанный характер – ЖДА и анемия хронических болезней (АХБ) [13, 18].

Следующей важной причиной ДЖ при заболеваниях ЖКТ является

нарушение всасывания железа. В основном оно обусловлено целиакией и отсутствием начальных отделов тонкой кишки после хирургического вмешательства [13, 15]. Наиболее частая форма анемии при целиакии – ЖДА, в 46% случаев имеет субклиническое течение болезни. Это результат нарушенного всасывания железа вследствие атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, однако также существует и другой путь развития ЖДА – скрытое желудочно-кишечное кровотечение, которое, по данным различных авторов, выявляют у 25–54% таких пациентов [20, 21]. Вместе с тем у 17% больных в связи с выраженным воспалением выявляются признаки АХБ, т.е. анемия имеет сочетанный характер [20]. Таким образом, железодефицитные состояния (ЖДС) при заболеваниях органов ЖКТ разнообразны; при острой кровопотере анемии являются постгеморрагическими и не относятся к ЖДС, при хроническом кровотечении и нарушении всасывания характеризуются как ЖДА, часто при целиакии, ВЗК и злокачественных опухолях ЖКТ анемии имеют характер ЖДА и/или АХБ, что в большинстве случаев требует назначения пероральных или внутривенных препаратов железа (ПЖ).

Современные подходы к терапии

Гастроэнтерологические сообщества всего мира регулярно обновляют клинические рекомендации, определяя критерии диагностики и схемы лечения ЖДА и ДЖ [13]. В соответствии с пунктом 2.2.1. European Crohn's and Colitis Organisation Anaemia Consensus (2015) Statement (1B, 1C) диагностический скрининг анемии включает: клинический анализ крови, определение уровня ферритина, процента насыщения трансферрина и уровня С-реактивного белка [30]. Пациентам в стадии ремиссии или с легкой формой заболевания обследование следует проводить каждые 6–12 мес. Особо отмечается, что при атаках средней степени тяжести кратность

обследования амбулаторных больных должна быть не реже одного раза в 3 мес., а по показаниям и чаще [22]. ЖДА выявляется при ВЗК в 42% случаев [23].

Существует значительная вариативность практики первоначальной желудочно-кишечной оценки ЖДА с неопределенностью в отношении правильных диагностических критериев дефицита железа у пациентов с анемией, типа и последовательности диагностической оценки с помощью эндоскопии или неинвазивного тестирования, полезности исследований, таких как рутинные исследования желудка, биопсия для обнаружения *H. pylori* или аутоиммунного атрофического гастрита, а также необходимости регулярной биопсии двенадцатиперстной кишки для выявления целиакии. Кроме того, правильная диагностическая оценка, вероятно, различается в зависимости от основного риска серьезных желудочно-кишечных заболеваний, таких как злокачественные новообразования, у мужчин и женщин разного возраста. Такая оценка прописана в обновленных рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) в 2020 г. (табл. 1) [32].

НАЦИОНАЛЬНЫЕ НЮАНСЫ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В мире по-разному относятся к назначению пероральных препаратов железа и к критериям перехода к внутривенным вариантам. Вот наиболее распространенные подходы.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация, 2020 [32]

Доступны несколько препаратов железа для перорального и внутривенного введения с различной стоимостью и побочными эффектами. Большинству пациентов следует начинать первоначальный прием пероральных препаратов железа, т.к. это обычно эффективно, доступно, недорого и безопасно. Нет убедительных доказательств того, что какой-либо из доступных пероральных составов более эффективен или лучше переносится, чем другие.

ТАБЛИЦА 1. Сводные обновленные рекомендации AGA-2020 [31]

Рекомендация	Сила рекомендации	Качество доказательств
У пациентов с анемией AGA рекомендует использовать пороговое значение 45 нг/мл при использовании ферритина для диагностики ДЖ. Комментарий: у пациентов с воспалительными состояниями или хроническим заболеванием почек для диагностики ЖДА могут потребоваться другие лабораторные тесты, такие как С-реактивный белок, насыщение трансферрина или насыщение растворимого трансферрина в сочетании с ферритином	Сильная	Высокое
У бессимптомных женщин в постменопаузе и мужчин с железодефицитной анемией AGA рекомендует двунаправленную эндоскопию (эндоскопию верхних отделов ЖКТ и колоноскопию) вместо отсутствия эндоскопии	Сильная	Умеренное
У бессимптомных женщин в пременопаузе с ЖДА AGA предлагает двунаправленную эндоскопию, а не только заместительную терапию железом. Комментарий: пациентам, которые стараются избежать эндоскопии, особенно молодые люди, у которых могут быть другие вероятные причины ЖДА и низкий риск пропуска злокачественного новообразования ЖКТ, разумно назначать начальный курс заместительной терапии железом даже при отсутствии результатов двунаправленной эндоскопии	Условная	Умеренное
У пациентов с ЖДА без другой идентифицируемой этиологии после двунаправленной эндоскопии AGA предлагает неинвазивное тестирование на <i>H. pylori</i> с последующим лечением в случае положительного результата	Условная	Низкое
У пациентов с ЖДА AGA рекомендует не использовать рутинную биопсию желудка для диагностики атрофического гастрита	Условная	Очень низкое
У бессимптомных взрослых пациентов с ЖДА и вероятной целиакией AGA предлагает первоначальное серологическое тестирование с последующей биопсией тонкой кишки, только если она положительна, вместо обычной биопсии тонкой кишки. Комментарий: целиакия – хорошо известная причина ЖДА даже у бессимптомных пациентов, и поэтому ее необходимо учитывать при дифференциальной диагностике ЖДА	Условная	Очень низкое
У неосложненных бессимптомных пациентов с ЖДА и отрицательной двунаправленной эндоскопией AGA предлагает сочетание приема препаратов железа по сравнению с рутинным назначением эндоскопии с видеокапсулой. Комментарий: следует проявлять осторожность у пациентов с сопутствующими заболеваниями, когда выявление патологии тонкой кишки изменит тактику лечения, например использование антикоагулянтной и/или антитромбоцитарной терапии	Условная	Очень низкое

Однако желудочно-кишечная непереносимость пероральных препаратов железа является обычным явлением, и пациенты с синдромом мальабсорбции могут иметь ограниченный ответ. Рекомендованная суточная доза элементарного железа составляет 150–200 мг, но некоторые исследования показывают, что прием более низкой дозы или прием через день могут улучшить переносимость и абсорбцию. Прием добавок железа с пищей или использование составов с кишечнорастворимым покрытием может улучшить переносимость, но снизить абсорбцию. Совместное введение витамина С обычно рекомендуется для улучшения перорального всасывания, хотя доказательства,

подтверждающие эту практику, ограничены. Ответ (с повышением концентрации гемоглобина) на пероральный прием добавок железа обычно проявляется в течение 1 мес. лечения. Если такой ответ не наблюдается, необходима оценка на предмет несоблюдения режима лечения (из-за побочных эффектов или других причин), мальабсорбции или продолжающейся кровопотери, превышающей потребление железа. Внутривенное введение железа может быть подходящим для отдельных пациентов, например у пациентов с нарушением всасывания из-за предшествующей операции на желудке, с воспалительным заболеванием кишечника или хроническим заболеванием

почек или у которых кровопотеря превышает способность восполнять запасы железа перорально.

Британское гастроэнтерологическое общество, 2011 [33]

После устранения любой обнаруженной первопричины цель лечения должна состоять в восстановлении нормальной концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, а также в пополнении запасов железа.

Лечение основной причины призвано предотвратить дальнейшие потери, но все пациенты должны получать препараты железа как для коррекции анемии, так и для пополнения запасов. Проще и дешевле всего это достигается назначением сульфата железа 200 мг дважды

ежедневно. Более низкие дозы могут быть столь же эффективными и лучше переноситься, и такой подход следует рассматривать у пациентов, не переносящих традиционные дозы. Другие соединения железа (например, фумарат двухвалентного железа, глюконат) или составы (суспензии железа) также могут переноситься лучше, чем сульфат железа. Пероральный прием должен быть рассчитан на 3 мес. после устранения дефицита железа.

Аскорбиновая кислота (250–500 мг два раза в день с препаратом железа) может усиливать абсорбцию железа, но нет данных о ее эффективности при лечении ЖДА.

Для тех, кто не переносит или не реагирует на пероральное введение железа, доступны три парентеральных препарата, два из которых можно вводить внутривенно (железа сахарат (Венофер) и трехвалентного железа карбоксимальтозат (Феринжент)), и третий, который может быть назначен либо внутривенно, либо глубоко внутримышечно (железа (III) гидроксид декстрана (Космофер)), хотя эта процедура болезненная и требует разделения на несколько инъекций.

Главное преимущество железа карбоксимальтозата (III) – сокращенное время инфузии без необходимости теста в течение 15 мин по сравнению с 6 ч, затраченными на введение Космофера (15-минутная тестовая доза, 45-минутное наблюдение, 4-часовая инфузия, затем 1-часовое наблюдение). Хотя стоимость более современных лекарств выше, сокращается продолжительность пребывания в дневном стационаре или учреждении первичной медико-санитарной помощи.

Внутривенное введение сахарозы железа достаточно хорошо переносится (у 35% пациентов наблюдаются легкие побочные эффекты, включая боль в животе, тошноту, головную боль и диарею) с низкой частотой серьезных неблагоприятных реакции (0,03–0,04%). Болюсное внутривенное введение железа сахарата (200 мг железа) более 10 мин

также разрешено, и оно удобнее, чем двухчасовая инфузия. Внутривенный декстран железа может восполнить запасы железа и концентрации гемоглобина за одну инфузию, но серьезные реакции гиперчувствительности вероятны в 0,6–0,7% случаев, включая летальные исходы из-за анафилактического шока.

Частота побочных эффектов железа карбоксимальтозата аналогична другим внутривенным препаратам (22–29%), но профиль безопасности лучше, об анафилаксии на сегодняшний день не сообщалось. Тем не менее введение всех внутривенных препаратов должно производиться в специально оборудованных помещениях лечебно-профилактических учреждений с возможностью оперативного оказания неотложной помощи.

Хотя первоначальный рост уровня гемоглобина при внутривенном введении более быстрый, чем при пероральном, к 12-й нед. эффект уравнивается.

Российские клинические рекомендации «Язвенный колит», 2020 [24]

Всем пациентам при подозрении на язвенный колит (ЯК) рекомендуется развернутый общий (клинический) анализ крови для диагностики анемии, сопутствующей патологии, а также определения степени активности ЯК (С4). При общем (клиническом) анализе крови могут быть диагностированы анемии (железодефицитная, анемия хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз.

Лечение рекомендуется пациентам при уровне гемоглобина ниже 80 г/л для коррекции анемии в виде гемотрансфузии (эритроцитарная масса), при уровне гемоглобина от 80 до 100 г/л: терапия препаратами железа парентерально (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, железа (III) гидроксид декстран, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, железа карбоксимальтозат) (С5).

Российские клинические рекомендации «Болезнь Крона», 2020 [25]

Согласно лабораторным диагностическим исследованиям, у всех

пациентов с целью определения степени анемии, признаков системного воспаления и метаболических нарушений рекомендованным минимумом лабораторной диагностики является исследование крови: определение уровня общего гемоглобина, железа, трансферрина и ферритина, гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов крови и СОЭ (С5).

Лечение должно включать мониторинг эффективности и побочных эффектов лекарственной терапии. Рекомендуется пациентам при уровне гемоглобина ниже 80 г/л для коррекции анемии в виде гемотрансфузии (эритроцитарная масса), при уровне гемоглобина от 80 до 100 г/л – терапия препаратами железа парентерально (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, железа (III) гидроксид декстрана, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, железа карбоксимальтозат).

Показано, что разовые большие дозы парентерального железа более эффективны по сравнению с неоднократным введением средних доз железа у пациентов с болезнью Крона. Железа карбоксимальтозат (ЖКМ) эффективнее железа сахарата (ЖСК), что связано с замедленным высвобождением железа в кровь, в связи с чем возможно введение больших доз препарата за одну инъекцию: нормализация гемоглобина наблюдалась у 72,8% пациентов при введении максимум трех инфузий по 1000 или 500 мг железа против 61,8% при введении 11 инфузий по 200 мг железа [27].

В 2011 г. проведено рандомизированное контролируемое открытое мультицентровое исследование по применению препаратов железа для внутривенного введения в терапии ЖДА у больных ВЗК, где сравнивалась эффективность и безопасность применения ЖКМ в фиксированной дозе с индивидуально подобранными дозировками ЖСК. В исследование было включено 485 пациентов с ЖДА легкой и средней степени тяжести, проходивших лечение в 88 клиниках 14 стран мира. Больные

получали либо ЖКМ (максимально 3 инъекции по 1000 или 500 мг железа), либо ЖСК в дозах, рассчитанных по формуле Ганзони (максимально 11 инъекций по 200 мг железа). Согласно полученным результатам большее число пациентов, получавших ЖКМ, достигло терапевтического эффекта, у этих больных была выше приверженность лечению. При этом оба режима хорошо переносились пациентами [26].

Согласно данным метаанализа, карбоксимальтозат железа показал достоверно более высокую эффективность по сравнению с пероральными препаратами железа в лечении ЖДА у пациентов с ВЗК [28]. Также терапия железа карбоксимальтозатом, в отличие от плацебо, предотвращает развитие анемии у большего количества пациентов с ВЗК [29].

ВНУТРИВЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА: МИРОВОЙ ОПЫТ

В систематическом обзоре 2020 г. были проанализированы более 1200 статей и 35 клинических руководств по внутривенному использованию препаратов железа [30]. Авторы отмечают, что многие из национальных и международных руководств, причем не только гастроэнтерологических, устарели и не отражают текущие актуальные научные данные, включая, но ограничиваясь парентеральным применением препаратов железа. При этом в числе относительно отстающих стран оказались США, в числе передовых – Евросоюз и Россия, ориентирующаяся в основном на европейские руководства.

США

В большинстве проанализированных руководств (7 из 10) рекомендуется внутривенное введение железа. Исключение составляли АСР (Американская коллегия врачей), специалисты которой считали, что доказательства еще недостаточно убедительны, чтобы рекомендовать его использование, но ясно дали понять, что внутривенное введение

препаратов железа имеет наибольшую пользу у пациентов с сердечной недостаточностью III класса по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и низким содержанием ферритина; ААР (Американская академия педиатров), члены которой не упомянули об использовании внутривенного железа, а также USPSTF (независимая группа экспертов в области первичной медицинской помощи и профилактики), которая специально исключила использование внутривенного введения железа (и это неудивительно, учитывая, что их рекомендации должны были охватывать и младенцев в возрасте от 6 до 24 мес.). Большинство руководящих документов, которые включали внутривенное введение железа в качестве варианта лечения, не уточняли, предназначено ли оно для лечения дефицита железа или конкретно ЖДА, и советовали использовать его только для пациентов, не переносящих пероральную терапию.

Европа

Только в одном из одиннадцати руководящих документов (ERBP – Европейская рабочая группа по наилучшей ренальной практике) не упоминалось об использовании внутривенного введения препаратов железа при лечении дефицита железа, а в пяти рекомендациях (NICE, BSH [рекомендации по анемии у беременных], ECCO, ESMO и Международная рабочая группа по воспалительным заболеваниям кишечника) у всех были конкретные рекомендации по внутривенному введению таких препаратов при ЖДА.

Другие страны

В двух руководящих рекомендациях (JSDT и CPSP) определена ЖДА, в семи упоминается роль внутривенного введения препаратов железа в случаях дефицита железа. CADTH обсуждает специфическое применение ферумокситола внутривенно при ЖДА, отмечая, что «внутривенный ферумокситол, по-видимому,

не уступает железа сахарату по эффективности как у диализзависимых, так и у недиализных пациентов с ХБП или без них, у которых была ЖДА. Кроме того, профили безопасности ферумокситола и железа сахараата схожи, хотя после инфузии предложено тщательное наблюдение возможных редких и тяжелых анафилактических реакций.

Прочие

Также рассматривались пять независимых руководств, включая ВОЗ. Четыре из пяти рекомендовали использовать внутривенное введение железа для лечения дефицита железа, и только в рекомендациях ВОЗ ничего об этом не упоминалось. Поскольку руководящие принципы ВОЗ были в основном сосредоточены на профилактике, а не на лечении, это упущение понятно. Были конкретные рекомендации по использованию внутривенного введения препаратов железа для лечения ЖДА, содержащиеся в руководящих принципах IRON CORE, KDIGO и Международном консенсусе (табл. 2).

Вывод

Накапливается все больше научно обоснованных данных, свидетельствующих о высокой эффективности внутривенных препаратов железа для коррекции как дефицита железа в целом, так и ЖДА в частности. Результаты клинических исследований, в т.ч. систематических обзоров и метаанализов по разным направлениям медицины, в т.ч. в гастроэнтерологии, показывают, что ЖДА может и должна быть устранена именно внутривенными препаратами железа как наиболее современными и имеющими благоприятный профиль безопасности. В международной литературе высказывается мнение о том, что многие существующие клинические рекомендации нуждаются в обновлении с учетом актуальных данных о практике применения, преимуществе и профиле безопасности внутривенных препаратов железа.

ТАБЛИЦА 2. Рекомендации по внутривенному введению железа [30]

Организация	Применение в/в препаратов железа
США	
Фонд болезни Крона и колита	У пациентов с активным ВЗК
Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN)	У пациентов с функциональным или абсолютным ДЖ
Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG)	У пациентов с непереносимостью пероральных препаратов железа, с синдромом мальабсорбции, с тяжелой ЖДА
Американская академия семейных врачей (AAFP)	У пациентов с непереносимостью пероральных препаратов железа
Американский колледж кардиологов (ACC) / Американская кардиологическая ассоциация (AHA)	Внутривенные препараты железа для возмещения его дефицита могут улучшить функциональный статус и качество жизни кардиологических пациентов
Европа	
Сеть по продвижению альтернатив переливанию крови (NATA)	У пациентов с непереносимостью пероральных препаратов железа, с синдромом мальабсорбции, перед оперативным вмешательством
Национальный институт здравоохранения и передового опыта (NICE)	У взрослых и детей – как для коррекции ДЖ, так и для поддерживающей терапии
Европейское общество кардиологии (ESC)	У пациентов с клинической картиной ЖДА
Британское общество гастроэнтерологии (BSG)	У пациентов с непереносимостью пероральных препаратов железа
Международная рабочая группа по ВЗК	Предпочтительный путь введения препаратов при ВЗК – внутривенный
Британское общество гематологии (BSH)	Внутривенное введение препаратов железа следует рассматривать со второго триместра и далее женщинам с подтвержденной ЖДА, которые не переносят пероральное введение железа или не реагируют на него. Его также следует рассматривать как вариант у женщин, поступивших после 34 нед. беременности с подтвержденной ЖДА и низким уровнем гемоглобина
	Внутривенное введение препаратов железа необходимо для лечения классического и функционального ДЖ
Европейское общество медицинской онкологии (ESMO)	У пациентов с ЖДА и солидными или гематологическими злокачественными новообразованиями
Европейская организация по болезни Крона и язвенному колиту (ECCO)	Внутривенное введение железа следует рассматривать как терапию первой линии у пациентов с клинически активным ВЗК; у тех, кто не переносит пероральные препараты; у пациентов с низким уровнем гемоглобина
Прочие руководства	
Японское общество диализной терапии (JSOT)	У пациентов с преддиализной и диализной фазой болезни почек
Канадское агентство по лекарствам и технологиям (CADTH)	Ферумокситол внутривенно не уступает железа сахарату у пациентов как требующих диализа, так и не требующих
Канадское общество нефрологии (CSN)	Внутривенное введение железа может быть использовано у пациентов с додиализной стадией болезни почек, которые либо не достигают целевых показателей по пероральному железу, либо не переносят пероральное введение железа, а также у пациентов, требующих диализа
Гастроэнтерологическое общество Австралии (GSA)	Рассматривается как один из возможных вариантов
Министерство здравоохранения Британской Колумбии	Пероральные препараты железа всегда предпочтительнее внутривенных
Канадское сердечно-сосудистое общество	У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и сопутствующим ДЖ

ТАБЛИЦА 2. Рекомендации по внутривенному введению железа [30] (окончание)

Организация	Применение в/в препаратов железа
Прочие руководства	
Федерация акушерских и гинекологических обществ Индии (FOGSI)	У пациенток с непереносимостью перорального железа
Исследовательская группа IRON CORE	У пациентов с ХСН или ХБП при наличии ДЖ, а с ВЗК при наличии ЖДА
«Болезни почек: улучшение глобальных результатов» (KDIGO)	У взрослых и педиатрических пациентов с ХБП и анемией, а также пациентов с додиализной стадией ХБП
Международный консенсус по периперационному ведению анемии и ДЖ	Внутривенное введение железа может быть использовано, если пациенты не переносят пероральное введение железа, или если пероральное введение железа им противопоказано, или если до оперативного вмешательства осталось мало времени. Его также следует использовать при ДЖ, который является функциональным или связан с анемией или хроническим воспалением

ИСТОЧНИКИ

- Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:142–150.
- Gisbert J.P., Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1299–1307.
- Pizzi L.T., Weston C.M., Goldfarb N.I. et al. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:47–52.
- Wells C.W., Lewis S., Barton J.R. et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:123–130.
- Liu K., Kaffes A.J. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:109–116.
- Madanchi M., Fagagnini S., Fournier N. et al. The relevance of vitamin and iron deficiency in patients with inflammatory bowel diseases in patients of the swiss IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1768–1779.
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Барановский А.Ю., Валуевских Е.Ю., Головенко А.О. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
- Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anaemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl. 7A):44–49.
- Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1507–1523.
- Stein J., Bager P., Befrits R. et al. Anaemia management in patients with inflammatory bowel disease: routine practice across nine European countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:1456–1463.
- Filmann N., Rey J., Schneeweiss S. et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data metaanalysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:936–945.
- Patel D., Yang Y.X., Trivedi C., Kavani H., Xie D., Medvedeva E., Lewis J., Khan N. Incidence, Duration, and Management of Anaemia: A Nationwide Comparison Between IBD and Non-IBD Populations. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):934–940. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz206>.
- Чистякова А.В., Стуков Н.И. Диагностика и выбор тактики лечения железодефицитной анемии у больных гастроэнтерологического профиля. *РМЖ*. 2015;(13):781–784.
- Семенова Е.В., Бельмер С.В., Казанец Е.Г., Карамян Н.А., Карпина Л.М., Сметанина Н.С. Анемия при целиакии у детей. *Детская больница*. 2012;(1):44–49.
- Альпидовский В.К., Огурцов П.П. *Анемии. Клиника, диагностика и лечение: учебное пособие для врачей*. М.: МИА; 2013.
- Маев И.В., Дичева Т.Д., Андреев Д.Н., Субботина Ю.С. Трудности диагностики железодефицитной анемии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014;(3):98–103.
- Gasche C., Imer M.C.E. et al. Iron, anaemia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53(8):1190–1197.
- Мак-Нелли П.П. *Секреты гастроэнтерологии*. М.: Бином; 2005.
- Халиф И.Л. и др. Трудности терапии язвенного колита. *Медицинский вестник МБД*. 2011;(4):30–32.
- Bergamaschi G., Markopoulos K., Albertini R., Di Sabatino A., Biagi F., Ciccocioppo R. et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica*. 2008;93:1785–1791.
- Fine K.D. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med*. 1996;334:1163–1167.
- European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;9:211–222.
- Revel-Vilk S., Tamary H., Broide E., Zoldan M., Dinari G., Zahavi I., Yaniv I., Shamir R. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*. 2000;159:585–589. <https://doi.org/10.1007/s004310000491>.
- Российские клинические рекомендации «Язвенный колит (ЯК)», 2020. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii> (дата обращения: 02.06.2021).
- Российские клинические рекомендации «Болезнь Крона (БК)», 2020. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-bolezn-krona-utv-minzdravom-rossii> (дата обращения: 02.06.2021).
- Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T., Khalif I.L., Stein J., Bokemeyer B., Chohey I.V. et al. FERG Study Group. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron Deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846–853.
- Onken J.E., Bregman D.B., Harrington P.A. et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014;54:306–315.
- Aksan A., İşık H., Radeke H.H., Dignass A., Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1303–1318. <https://doi.org/10.1111/apt.14043>.
- Evstatiev R., Alexeeva O., Bokemeyer B., Chohey I., Felder M., Gudehus M., Iqbal T. et al. FERG Study Group. Ferric Carboxymaltose Prevents Recurrence of Anaemia in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*. 2013;11:269–277.
- Dignass A., Gasche C., Bettenworth D., Birgegård G. et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(3):211–222. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>.
- Numan S., Kaluza K. Systematic review of guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anaemia using intravenous iron across multiple indications. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(11):1769–1782. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1824898>.
- Ko C.W., Siddique S.M., Patel A., Harris A., Sultan S., Altayar O., Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1085–1094. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.046>.
- Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S. et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–1316.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФЕРИНЖЕНТ® / FERINJECT®

Регистрационный номер: ЛСР-008848/10
 Торговое наименование: ФЕРИНЖЕНТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксимальтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть назначены. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями; лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: применение препарата Феринжент® противопоказано в следующих случаях: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); детский возраст до 14 лет. С осторожностью: препарат Феринжент® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или atopическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжент® у беременных женщин (II-III триместр). Побочное действие: нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$): гипофосфатемия (на основании результатов лабораторных исследований), головная боль, головокружение, «приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускающий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru
 * Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Funk F., et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345-53.
 2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185.
 3. Beshara S., et al. *Br J Haematol.* 2003; 120: 853-9
 # По сравнению с декстран-содержащими препаратами

125047, Москва
 ул. Бутырский вал, д. 10, эт. 15, оф. 36а
 Тел.: +7 (495) 564-82-66
 e-mail: info.mo@viforpharma.ru
 www.viforpharma.com

RU-FCM-2100001. Январь 2021.

Железная защита полноценной жизни



Реклама

1 ▶ **ЕДИНСТВЕННЫЙ НЕДЕКСТРАНОВЫЙ ВЫСОКОДОЗНЫЙ ПРЕПАРАТ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ¹**

2 ▶ **БОЛЕЕ НИЗКАЯ* ИММУНОГЕННОСТЬ² И УБЕДИТЕЛЬНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА**

3 ▶ **УТИЛИЗАЦИЯ СОЗРЕВАЮЩИМИ ЭРИТРОЦИТАМИ ДО ~90% ВВЕДЕННОГО ЖЕЛЕЗА В ТЕЧЕНИЕ 6-9 ДНЕЙ³**

4 ▶ **ИННОВАЦИОННЫЙ ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ЖЕЛЕЗА С КАРБОКСИМАЛЬТОЗОЙ¹**

5 ▶ **ВОЗМОЖНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ДО 1000 МГ ЖЕЛЕЗА ЗА ОДНУ 15-МИНУТНУЮ ИНФУЗИЮ БЕЗ ВВЕДЕНИЯ ТЕСТ-ДОЗЫ**

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

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



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



- 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



Диабетическая полинейропатия – от профилактики к патогенетически обоснованному лечению

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – тяжелое осложнение сахарного диабета (СД), которое приводит к нарушению трудоспособности, ранней инвалидизации и смерти пациентов. О причинах развития ДПН и современных методах ее лечения мы попросили рассказать Александра АМЕТОВА, заведующего кафедрой ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета», заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора.

? *Уважаемый Александр Сергеевич, известно, что ДПН – не только опасное, но и самое частое осложнение СД, которое развивается у значительного числа больных. Что лежит в его основе?*

– Патогенез ДПН чрезвычайно сложен. В основе развития заболевания лежат гипергликемия и связанная с ней глюкозотоксичность. В ответ на глюкозотоксичность в организме происходят такие процессы, как эндоневральное накопление сорбитола, повышение эндоневральных уровней глюкозы и фруктозы, изменение реологических свойств крови, функциональные и/или структурные изменения капилляров, отвечающих за микроциркуляцию нервных волокон. За этими изменениями следуют усиленное гликозилирование белков, нарушение свертывающей системы крови, истощение миоцитоза и снижение активности Na/K-АТФазы, эндоневральное накопление натрия, аксоноглиальная дисфункция, сегментарная демиелинизация, а в финале – развитие функциональных нарушений и структурных повреждений нейронов.

Огромную роль в развитии ДПН, безусловно, играет генетическая предрасположенность.

К дополнительным факторам риска относят преклонный возраст, высокий рост больных, пол (у мужчин чаще развивается это осложнение), повышение артериального давления, нарушение липидного обмена,

повышение уровня общего холестерина, а также злоупотребление алкоголем и, конечно, курение.

? *По каким первым признакам чаще всего выявляют ДПН?*

– Клинические проявления ДПН могут несколько отличаться в зависимости от типа нервов, которые вовлечены в патологический процесс. Чаще всего речь идет о развивающейся диабетической дистальной симметричной полинейропатии, которая, с одной стороны, сопровождается болевыми невропатическими симптомами, существенно беспокоящими пациентов, с другой стороны – невропатическим дефицитом. Болевые невропатические симптомы в значительной степени ухудшают качество жизни, тогда как невропатический дефицит, помимо этого, может привести к развитию язвенных поражений стопы. У такого пациента начинаются повреждения кожи, возникает риск появления различных инфекций, а в перспективе и развитие стопы Шарко, требующей хирургического вмешательства, ампутации. В декларации, принятой в 1989 г. на Сент-Винсентском совещании, отмечалось, что ампутация нижней конечности в результате развития ДПН происходит каждые 19 минут. Сочетание болевых невропатических симптомов и невропатического дефицита обуславливают раннюю инвалидизацию пациента. Принципиально важно, что прогрессирование нейропатии не происходит



Александр АМЕТОВ

изолированно, а сопровождается целым рядом осложнений, таких как васкулопатия, коронарная, церебральная, периферическая недостаточность, нефропатия, ретинопатия, нейропатия. Все эти осложнения связаны друг с другом, что приводит к утяжелению их течения и прогрессированию каждого из них. В связи с этим требуется максимально раннее выявление нарушений, связанных с развитием ДПН, и своевременное принятие необходимых мер.

? *Насколько сложной является задача лечения ДПН, в т. ч. ее болевой формы?*

– Следует отметить не всегда адекватное лечение симптоматической ДПН, которая весьма распространена. В то же время 12% больных вообще никогда не обращались к врачам с жалобами на симптомы ДПН, а 39% никогда не получали терапию по поводу беспокоящей их боли.

Большое значение в выборе метода лечения имеет наличие нескольких вариантов патогенеза у каждой формы нейропатии, что требует детального изучения и дифференциации подходов, которые используют врачи. Кроме того, тяжесть

заболевания при различных типах ДПН может серьезно варьироваться у одного и того же пациента. Еще одна проблема, с которой нам приходится сталкиваться, – необъяснимые периоды улучшения и ухудшения на фоне абсолютно адекватных вмешательств, указанных в мировых научных источниках. Возможно, дело как раз и заключается в разном патогенезе у каждой формы нейропатии. В этом случае требуется различная патогенетически обоснованная терапия. Нужно учитывать и то, что для каждой формы нейропатии существуют свои факторы риска. Все эти вопросы сегодня обсуждаются специалистами.

? Какие группы препаратов используются для терапии ДПН?

– Как уже говорилось, первостепенное значение имеет осуществление гликемического контроля, который зависит от формы СД. Так, при СД 1-го типа необходима пожизненная заместительная инсулинотерапия. В случае СД 2-го типа разработано множество терапевтических подходов в зависимости от длительности заболевания, уровня компенсации, наличия сердечно-сосудистых осложнений. При этом базовая терапия должна не просто приводить к снижению уровня сахара в крови, но и позволять максимально приблизиться к физиологическим параметрам.

Далее необходимо купировать нейропатические симптомы – острую боль, парестезии, судороги, хроническую боль. В общей схеме терапии применяются местные обезболивающие препараты, направленные на купирование острой боли, и антиконвульсанты – для лечения судорог. Кстати, антиконвульсанты могут положительно влиять и на снижение чувства острой боли.

Схема лечения также должна включать антидепрессанты. Но все это касается симптоматической терапии. Когда же возникает необходимость проведения патогенетически обоснованного лечения, то в этом

случае применяются различные группы хорошо изученных препаратов, среди которых хорошо себя зарекомендовала альфа-липоевая кислота.

? Насколько обширна доказательная база тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в лечении ДПН? Проводились ли международные клинические исследования (КИ) эффективности тиоктовой кислоты при ДПН? Принимали ли Вы в них участие?

– Эффективность тиоктовой кислоты при ДПН была изучена в международном КИ SYDNEY, которое проводилось в разных странах с участием признанных специалистов и экспертов. Российские клинические базы (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и наша академия (РМАНПО) также участвовали в этом исследовании. Что касается лично меня, то я был главным исследователем в КИ SYDNEY-1, проводившемся в нашей стране в 2000 г.

В этом КИ впервые доказана возможность снижения симптомов нейропатии за счет улучшения функции периферических нервов. Кроме того, это было первое исследование по ДПН в условиях стационара. Участники КИ были госпитализированы сроком на три недели. Они ежедневно принимали альфа-липоевую кислоту, состояние их нервной системы ежедневно контролировалось с помощью электронейромиографии (ЭНМГ). Наряду с ЭНМГ, впервые в нашей стране использовался комплекс KS4 – компьютеризированная оценка чувствительности. В ходе КИ мы обменивались результатами с зарубежными клиниками, собирали и обсуждали полученную информацию, а это были результаты, которые по-настоящему удивили научный мир. Исследование показало абсолютную безопасность и эффективность данного подхода.

В первую очередь изучался способ доставки препарата – внутривенное капельное введение. Определялась доза препарата – вышли на 600 мг,

доказав, что это и эффективно, и безопасно. Полученные результаты были опубликованы в журнале Diabetes Care – ведущем научном журнале в сфере диабетологии. Всего в этом журнале вышли 2 наши публикации. Первая – в 2003 г. под названием «Сенсорные симптомы диабетической полинейропатии и их улучшение на фоне назначения альфа-липоевой кислоты. Исследование SYDNEY-1». Вторая публикация, вышедшая в 2006 г., была посвящена результатам исследования SYDNEY-2. В отличие от SYDNEY-1, в котором альфа-липоевая кислота применялась в виде инфузии с использованием капельниц, в SYDNEY-2 изучалась ее пероральная форма. В ходе КИ была доказана эффективность и этого подхода.

Таким образом, на сегодняшний день, когда обсуждается вопрос патогенетически обоснованной терапии ДПН, на первом плане всегда стоит назначение альфа-липоевой кислоты.

В заключение хотелось бы еще раз напомнить, насколько важны для наших пациентов ранняя диагностика и как можно раннее назначение лечения.

Должны быть разработаны программы максимально раннего выявления нейропатического дефицита с использованием ЭНМГ, общей шкалы неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS), а также и шкалы неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS).

И что касается лечения: немецкие ученые в исследовании AND выяснили, что курсовое лечение альфа-липоевой кислотой себя не оправдывает. Фактически речь идет о постоянном приеме препарата, который должен быть доступен больным. В Германии такое решение было принято. Лечение начинают с капельного внутривенного введения тиоктовой кислоты, а затем переходят на пероральную форму.

Беседовала **Ирина Широкова**, «Ремедиум»

Берлитион®

ТИОКОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион® 300 и Берлитион® 600. Международное непатентованное название: тиаковая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиаковой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампулы разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, на разжевывание, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяется врачом. **Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопения. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион® 300 № ПН011433/01–060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион® 300 № ПН011434/01–020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион® 600 № ЛП–001615–280312.** Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. **Литература:** 1. Инструкция по применению препарата Берлитион® 300 № ПН011433/01–060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион® 300 № ПН011434/01–020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион® 600 № ЛП–001615–280312. 2. Testaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–2293. 3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Medicine*, 2004, Vol.21, P.114–121.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>. RU-BER-03-2019-v1-print Одобрено 07.10.2019 Годен до 07.10.2021

Реклама



кроме того...

Сергей Цыб назначен на должность статс-секретаря Ростеха

В этой должности он будет отвечать за вопросы взаимодействия с органами государственной власти и совершенствования законодательства. За месяц до этого он покинул пост первого заместителя министра промышленности и торговли, находясь на котором, в частности, курировал и фармацевтическую отрасль. Его освободил от должности 13 апреля премьер-министр Михаил Мишустин, назначив вместо него Василия Осмакова. Кадровые изменения глава Минпромторга Денис Мантуров связал в т.ч. с реализацией Общенационального плана действий и фронталь-

ной стратегии экономики. Тем временем Басманный районный суд Москвы 20 мая отправил под стражу до 19 июля бывшего руководителя департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Минпромторга РФ Ольгу Колотилову и действующую замглавы этого департамента Ольгу Покидышеву. 19 мая они были задержаны. Чиновниц подозревают в мошенничестве в особо крупном размере (ч. 4 ст. 159 УК РФ). По версии следствия, женщины входили в преступную группу, похитившую полмиллиарда рублей на закупках иностранных лекарств для сертификации в России. Показания о том, что задержанные причастны к хищениям, дали предприниматели,

утверждающие, что отблагодарили их деньгами и дорогими подарками.

В Нижнем Новгороде стартовал пилот по лекарственному обеспечению больных ССЗ после выписки из стационара

Нововведение коснулось пациентов, проходящих лечение на базе одного регионального сосудистого центра после острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, аортокоронарного шунтирования, ангиопластики коронарных артерий со стентированием и катетерной абляции. После выписки из стационара они в течение полу-

года получают льготные лекарственные препараты. Нижегородская областная фармация (ГП НО «НОФ») установила программное обеспечение, организовала центр выписки рецептов и рабочее место по отпуску льготных лекарственных препаратов по рецептам врача. Регистр кардиопациентов обновляется в ежедневном режиме, а программа заказов, установленная НОФ, дает возможность заказывать препараты под конкретного пациента – в необходимом количестве и дозировке. Пилотный проект инициирован Министерством здравоохранения Нижегородской области, его финансирование осуществляется за счет средств федерального и областного бюджетов.

*В медицине главным лекарством
является сам врач*



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей.

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины.



- ◊ Как лечить?
- ◊ Чем лечить?
- ◊ Эффективность лечения
- ◊ Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

Тел.: 8 495 780 3425
www.remEDIUM.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

Линейка «Контур» — драйвер роста сегмента глюкометров

Юлия Прожерина, к.б.н., «Эр Эм Аналитика»

Регулярный мониторинг уровня глюкозы в крови является важнейшей задачей для всех больных сахарным диабетом. Особенно остро данная проблема стоит на сегодняшний день, когда больные с СД отнесены к категории риска тяжелого течения COVID-19 [1]. На российском рынке представлен целый ряд современных и удобных в использовании глюкометров, позволяющих эффективно решать эту задачу и держать СД под контролем даже в непростых эпидемиологических условиях, когда возможность посещения врача может быть ограничена.

Согласно данным компании IQVIA¹, в тройку лидеров по объему продаж глюкометров² и тест-полосок вошли компании Roche, Johnson & Johnson и Ascensia (табл.). При этом самый высокий среднегодовой темп роста продаж среди топ-3 корпораций за период с 2018 по 2020 г. продемонстрировала компания Ascensia, выпускающая продукцию под брендом «Контур».

Наибольшей популярностью у потребителей среди всей продукции Ascensia пользуются бренды глюкометров и тест-полосок Контур TS и Контур Плюс, а также их наборы. При этом набор Контур Плюс продемонстрировал наиболее высокий темп роста продаж в портфеле компании за период с 2018 по 2020 г. (CAGR +1233,5% в руб., рис.). Вторым по уровню роста продаж за рассмотренный период в портфеле компании стала новинка последних нескольких лет – глюкометр Контур Плюс Уан (CAGR +120,2% в руб.).

Глюкометр Контур Плюс – один из современных, надежных и заслуживших доверие потребителей глюкометров от компании Ascensia (рис.). По точности измерения он в полной мере соответствует действующим международным стандартам ISO 15197:2013 и даже превосходит их [2]. Прибор сочетает

в себе технологии, не только обеспечивающие удобство его использования, но и позволяющие свести к минимуму возможные пользовательские ошибки. Среди них помогающая избежать трудностей калибровки «Технология без кодирования» и возможность в течение 60 с дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения («Второй шанс»). Контур Плюс может использоваться в двух режимах: основном и расширенном (с дополнительными опциями). Для пациентов доступно ведение электронного дневника с помощью программного обеспечения «Глюко-Контроль» [3].

Глюкометр Контур Плюс Уан (табл.) представляет собой прибор нового поколения. Технология «Без кодирования», опция «Второй шанс» и соответствие международным стандартам ISO 15197:2013 – далеко не полный перечень его преимуществ. Прибор дает возможность держать диабет под контролем за счет передовых технологических решений. Среди очевидных преимуществ – простота его использования в сочетании с инновационностью. Все данные представлены в удобном для просмотра виде, а «Умная подсветка» (Smart Light) упрощает интерпретацию результатов с первого взгляда и обеспечивает незамедлительную обратную связь. Глюкометр легко подключается к смартфону через технологию Bluetooth, позволяя автоматически загружать и контролировать все измерения с мобильного устройства. С этой целью

было разработано специальное мобильное приложение «Контур Диабитис» (Contour™ Diabetes). Пациентам предоставляется возможность при необходимости вручную добавлять к показаниям уровня глюкозы в крови информацию о приемах пищи, физической нагрузке, лекарственных препаратах, различные примечания или фотографии. Имеется возможность через приложение подготовить и отправить детализированный отчет врачу.

Современные глюкометры представляют собой не просто приборы для измерения уровня глюкозы в крови. Это «умные» устройства, во многом повышающие качество жизни больных СД и обеспечивающие контроль над диабетом в соответствии со всеми стандартами. Как никогда, актуальной становится возможность своевременного информирования врача и ближайших родственников о состоянии пациента, реализуемая удаленно за счет инновационных технологий и передачи показаний на мобильные устройства. Сегодня не вызывает сомнений, что достижение эффективного гликемического контроля предотвращает или значительно снижает риск развития и прогрессирования хронических осложнений у пациентов с СД [4]. Для достижения оптимального эффекта наиболее целесообразным представляется использование приборов последнего поколения.

Список литературы доступен в редакции

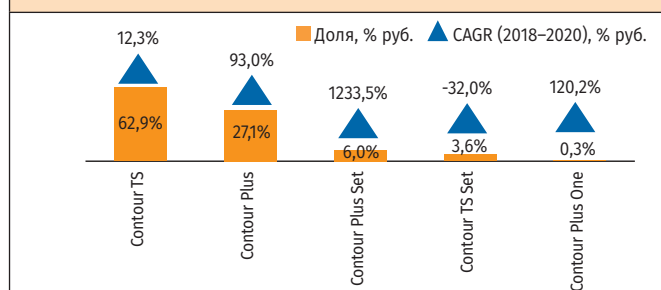
¹ Данные ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», полученные из базы данных «Аудит медицинских приборов в РФ», апрель 2021 года, ОТС-группа 2:56Е.

² Учитывались объемы розничных продаж глюкометров, включая наборы.

ТАБЛИЦА. Топ-3 корпораций на рынке глюкометров (включая наборы) и тест-полосок по итогам 2020 г. и среднегодовой темп роста (CAGR) их продаж за период 2018–2020 гг., % руб.

№	Корпорация	Объем продаж, млн руб.	CAGR (2018–2020), % руб.
1	Roche	4 412,1	8,2%
2	Johnson & Johnson	3 153,9	-10,8%
3	Ascensia Diab. Care	1 150,1	23,9%

РИСУНОК. Топ-5 торговых наименований глюкометров и тест-полосок к ним в портфеле компании Ascensia, % руб.



Источник: розничный аудит IQVIA

Источник: розничный аудит IQVIA

Фибрилляция предсердий: ключевые аспекты терапии и место ПОАК

Юлия Прожерина, к.б.н., «Эр Эм Аналитика»

Прошедший 2020 г. ознаменовался важными событиями в кардиологии. Европейские эксперты (ESC) выпустили обновленное руководство по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (ФП). В том же 2020 г. вышли обновленные российские рекомендации по лечению фибрилляции и трепетанию предсердий. Значимое место в рекомендациях отводится терапии этих заболеваний и профилактике инсульта с назначением прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, обновленные клинические рекомендации, ПОАК, ривароксабан

Atrial fibrillation: key aspects of therapy and place of DOAC

Yuliya Prozherina, Cand. Sci. (Bio.), RM Analytics

The past 2020 was marked by important events in cardiology. European experts (ESC) released updated guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation (AF). The updated Russian guidelines for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter were published in the same 2020. Pride of place goes to the guidelines for the treatment of these diseases and the prevention of stroke by prescription of direct oral anticoagulants (DOAC).

Keywords: atrial fibrillation, ischemic stroke, updated clinical guidelines, DOAC, rivaroxaban

ВОПРОСЫ НОЗОЛОГИИ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и ранней инвалидизации населения в РФ [1, 2]. Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение ритма в клинической практике. Вероятность возникновения ФП существенно увеличивается с возрастом. ФП выявляется у 3,8% лиц старше 60 лет и у 9% лиц старше 80 лет [3]. Ожидается почти двукратный рост распространенности ФП в общей популяции в связи с увеличением доли пожилых пациентов [4].

Инсульт – наиболее грозное тромбоэмболическое осложнение ФП. В 20% случаев причиной ишемического инсульта (ИИ) является ФП. По данным Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, 31% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, нуждаются в специальном уходе, а 20% – не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% больных способны вернуться к прежней полноценной жизни [2]. Кардиоэмболический ИИ у больных с ФП часто

заканчивается смертью и по сравнению с ИИ другой природы приводит к более выраженной инвалидизации и чаще рецидивирует. Риск смерти у пациентов с ИИ, связанным с ФП, в 2 раза выше в сравнении с больными, у которых ИИ развился вследствие других причин [5].

В связи с этим профилактика инсульта с помощью антикоагулянтов является одним из важнейших аспектов ведения пациентов с ФП.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

В 2020 г. были опубликованы обновленные клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ФП, особенностью которых является концепция комплексного ведения пациентов с ФП ABC (Atrial fibrillation Better Care): «А» – профилактика инсульта с помощью антикоагулянтов, «В» – больший контроль симптомов, «С» – выявление и лечение факторов риска сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний [6]. Ключевыми являются компоненты «А» и «С», которые влияют на прогноз пациента.

Последние 10 лет кардиологии по праву можно назвать эрой прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), обладающих целым рядом преимуществ в сравнении с ранее применяемыми антагонистами витамина К. В настоящее время и европейские, и отечественные эксперты отдают приоритет ПОАК в качестве антикоагулянтной терапии пациентов с неклапанной ФП [6, 7].

ЗАЩИТА ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА

Вопросы применения ПОАК особенно важны у пожилых пациентов с ФП. Возраст является одним из ключевых факторов, повышающих риск развития тромбоэмболических осложнений [8]. Согласно данным российских регистров, популяция пациентов с ФП – это пожилые пациенты со средним возрастом 70–72 года [9, 10].

Благоприятный профиль эффективности и безопасности ПОАК ривароксабана был подтвержден в популяции пожилых пациентов с ФП (средний возраст пациентов в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ROCKET AF составлял 73 года).

Важно отметить, что пациенты в РКИ с ривароксабаном имели наибольшее количество сопутствующих заболеваний и самый высокий риск инсульта в сравнении с пациентами в РКИ других ПОАК [11–13]. Подобная характеристика пациентов наибольшим образом соответствует реальной российской практике [9]. Заслуживает отдельного внимания тот факт, что в регистрационном исследовании оценка безопасности ривароксабана проводилась в популяции пациентов с ФП с наиболее высоким риском кровотечений в сравнении с исследованиями других ПОАК [11–13]. Эффективность в профилактике инсульта и высокие показатели безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП были подтверждены как в РКИ, так и в качественных исследованиях реальной клинической практики [14, 15].

С ПОЗИЦИЙ РЫНКА

Согласно данным компании IQVIA, по итогам I кв. 2021 г. лидирующее место в сегменте антитромботических средств в России занял ПОАК Ксарелто®, объем продаж которого составил порядка 5,87 млрд

ТАБЛИЦА. Топ-5 препаратов по объему продаж в сегменте антитромботических средств по итогам I кв. 2021 г.

№	ТН	млрд руб.		Прирост, %руб.
		I кв. 2020	I кв. 2021	
1	Ксарелто®	3,84	5,87	53%
2	Эликвис	1,61	3,28	103%
3	Прадакса	1,47	1,79	22%
4	Кардиомагнил	1,34	1,10	-18%
5	Брилинта	1,13	1,03	-9%

Источник: IQVIA

руб. в ценах закупки. По сравнению с 2019 г. объем его реализации в стоимостном выражении вырос на 53% (табл.).

Высокая востребованность Ксарелто® (ривароксабан) может быть обусловлена рядом преимуществ препарата, которые могут помочь клиницисту осуществить комплексную защиту пожилого пациента с ФП в соответствии с актуальными рекомендациями. Данные клинических исследований продемонстрировали снижение риска инсульта наряду с более низкой частотой жизнеугрожающих кровотечений на терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином в популяции пожилых пациентов

с ФП и высоким риском кровотечения [11], в т.ч. у пациентов со сниженной функцией почек [16], снижением риска развития коронарных событий [17], а также снижением риска неблагоприятных почечных исходов в сравнении с варфарином у пациентов с ФП [18]. Более того, однократный режим дозирования и календарная упаковка, отличающие Ксарелто® от других ПОАК, могут помочь пациенту следовать назначенной терапии и повысить приверженность к лечению [19].

Статья подготовлена при поддержке компании АО «Байер».
PP-M_RIV-RU-0049

ИСТОЧНИКИ

1. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Дата доступа 21.06.2021.
2. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году. Статистический справочник/Минздрав России. М.; 2013. 180 с.
3. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, и АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013;(4):5–100. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4s3>.
4. Chugh S.S. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–847.
5. Lin H.J. et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760–1764.
6. Hindricks G. et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;29:ehaa612. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa61>.
7. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/888>.
8. Lip G.Y. et al. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged >75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Stroke*. 2015;46:14350.
9. Лукьянов М.М., Андреев Е.А., Марцевич С.Ю. и соавт. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(6):888–898.
10. Эрлих А.Д., Ткаченко К.Г., Утемов А.А. и соавт. Особенности использования антикоагулянтов у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в реальной клинической

11. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
14. Hanon O., Vidal J.S., Pisica-Donose G. et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2020;heartjnl-2020-317923. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317923>.
15. Kirchhof G.R., Kim Y.H., Lanan F. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145–1153. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.058>.
16. Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387–2394. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr342>.
17. Loke Y.K., Pradhan S., Ka-Yan Yeong J., Shing Kwok C. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):707–717. <https://doi.org/10.1111/bcp.12376>.
18. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621–2632. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.10870>.
19. Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):10–18. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-07>.

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-86-88>

На страже здоровья кожи

Анастасия Шестовец, «Эр Эм Аналитика»

Проблема дезинфекции ран не теряет своей актуальности со временем и затрагивает целый ряд областей медицины. Несмотря на очевидный прогресс в создании дезинфицирующих лекарственных препаратов (ЛП), вопрос уничтожения возбудителей инфекций на поврежденных кожных покровах в настоящее время стоит довольно остро.

Ключевые слова: инфекции кожи и мягких тканей, инфекции в области хирургических вмешательств, дезинфицирующие препараты для кожи, повидон-йод, Бетадин®

On guard of skin health

Anastasiya Shestovets, RM Analytics

The problem of wound disinfection does not lose its relevance over time and affects a number of areas of medicine. Despite the obvious progress in the creation of disinfectant drugs (DD), the issue of destroying infectious agents on the damaged skin is currently quite acute.

Keywords: skin and soft tissue infections, surgical infections, skin disinfectants, povidone-iodine, Betadine®

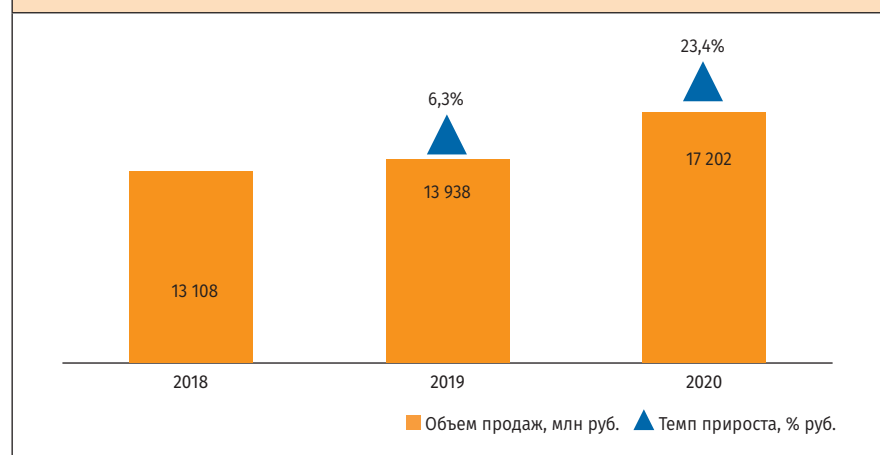
Своевременное применение кожных дезинфицирующих препаратов занимает важное место в хирургии и дерматологии. Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) характеризуются не только местными нарушениями, но и в ряде случаев могут представлять серьезную опасность для жизни пациентов. Возникновение инфекции в ране несет в себе риск развития сепсиса, удлинит сроки заживления раневого дефекта, а также увеличивает продолжительность и стоимость лечения. Хирургическая терапия ран включает использование местных ЛП, причем в случае небольшого поражения и своевременно начатого лечения возможно достичь выздоровления только с помощью кожных антисептических препаратов [1].

Инфекции в области хирургических вмешательств (ИОХВ) составляют, по разным данным, 15–25% всех внутрибольничных инфекций. ИОХВ значительно увеличивают продолжительность госпитализации и, следовательно, затраты на лечение пациента. Существенным фактором риска является неадекватная обработка кожи операционного поля антисептиками и степень загрязненности хирургической раны. Обработка операционного поля является

одним из важнейших мероприятий, направленных на профилактику инфицирования раны, т.к. на поверхности кожи, кроме естественной микрофлоры, встречаются транзитные микроорганизмы, в т.ч. высокопатогенные [2]. В дерматологии и косметологии в связи с увеличением числа проводимых процедур и ростом числа пациентов с трофическими нарушениями грамотно подобранный антисептик не только предупреждает вторичное инфицирование, но и может положительно повлиять на скорость репаративных

процессов [3]. Динамика стоимостного объема аптечных продаж дезинфицирующих препаратов для кожи остается положительной на протяжении длительного времени. За период 2018–2020 гг. реализация рассматриваемой группы ЛП увеличилась в рублях на 31,2%, прирост по итогам 2020 г. составил 23,4%. На полках российских аптек представлено свыше 40 МНН препаратов рассматриваемой категории. Одними из хорошо изученных и часто рекомендуемых дезинфицирующих препаратов для кожи

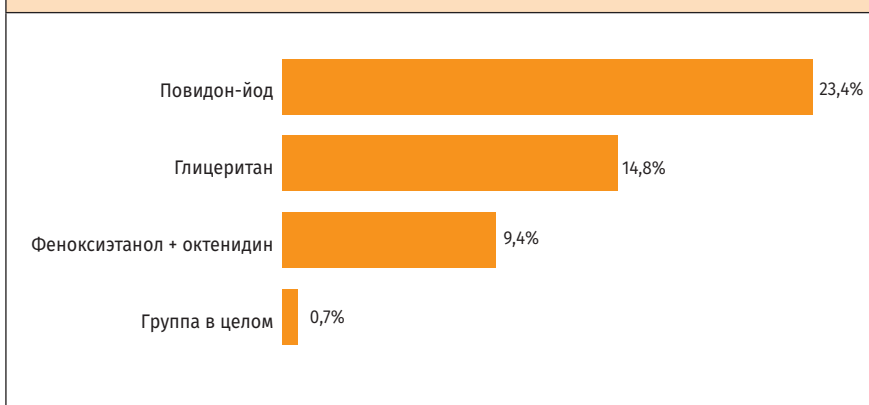
РИСУНОК 1. Динамика стоимостного объема аптечных продаж дезинфицирующих препаратов для кожи (млн руб.) в 2018–2020 гг. и приросты их продаж (% руб.)¹



¹ Учитывались объемы продаж препаратов АТС-группы «D08A».

Источник: розничный аудит IQVIA

РИСУНОК 2. Топ-3 МНН по среднегодовому темпу прироста аптечных продаж (CAGR) среди ключевых дезинфицирующих препаратов для кожи в 2018–2020 гг., % упак.



Источник: розничный аудит IQVIA

являются препараты повидон-йода. Применяемая в медицинской практике с 80 годов XX в., данная молекула является антисептическим и дезинфицирующим средством, антимикробное действие которой основано на повреждении йодом клеточной стенки патогенных микроорганизмов. Все лекарственные формы повидон-йода объединяет широкий спектр антимикробного действия: высокая активность в отношении грамотрицательных, грамположительных микроорганизмов, грибов и спорообразующей флоры, простейших, трепонем, некоторых вирусов. Согласно исследованиям, повидон-йод убивает в течение 20–30 сек от начала воздействия множество штаммов бактерий, которые обычно вызывают внутрибольничные инфекции, включая устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus* и другие резистентные к антибиотикам микроорганизмы [2–5].

Устойчивость бактерий к повидон-йоду в настоящее время не выявлена. Препараты на основе данного действующего вещества эффективны против биопленок, замедляющих заживление ран и зачастую способствующих выживанию бактерий. В результате исследований было установлено, что рассматриваемый

препарат имеет низкую токсичность для кожи, а аллергические реакции при его применении встречаются редко. Среди противопоказаний к применению ЛП – повышенная чувствительность к препаратам йода, дерматит, заболевания щитовидной железы. Также не стоит применять повидон-йод при лечении недоношенных детей, беременных женщин и на фоне терапии радиоактивным йодом [2].

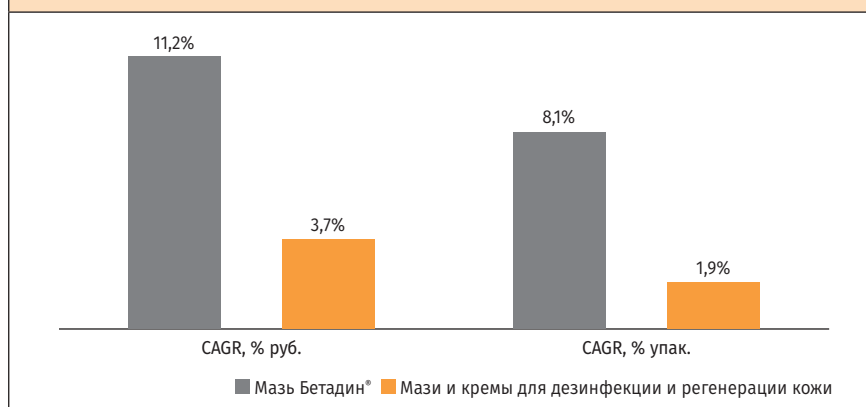
Исследования подтверждают, что предоперационная подготовка кожных покровов раствором повидон-йода эффективно препятствует развитию ИОХВ

при оперативных вмешательствах в нейрохирургии и кардиохирургии. Раствор повидон-йода может снизить частоту внутрибрюшных инфекционных осложнений при использовании в качестве внутрибрюшинной ирригации у пациентов, которым проводили контаминированные хирургические вмешательства. Кроме того, в исследовании была продемонстрирована эффективность лаважа операционной раны с использованием разбавленного раствора повидон-йода для предотвращения развития глубокой послеоперационной перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [2].

Повидон-йод – самый быстрорастущий препарат среди ключевых дезинфицирующих средств для кожи. Среднегодовой темп прироста аптечных продаж ЛП в упаковках за период 2018–2020 гг. составил 23,4%. Это самый высокий показатель среди 10 ключевых МНН группы. Подобная динамика в натуральном выражении свидетельствует о высоком росте спроса на препарат.

Ключевым препаратом повидон-йода на российском рынке является Бетадин®, на долю которого приходится более 80% совокупного объема продаж этого МНН

РИСУНОК 3. Среднегодовой темп прироста аптечных продаж (CAGR) отдельных лекарственных форм препаратов для дезинфекции кожи и ЛП Бетадин® в форме мази за 2018–2020 гг., % руб. и % упак.



Источник: розничный аудит IQVIA

в рублях и упаковках. Препарат выпускается в двух лекарственных формах – раствор для местного и наружного применения, а также в форме вагинальных суппозиториях. Среди показаний к применению раствора Бетадин® – лечение и профилактика раневых инфекций в хирургии, травматологии, комбустиологии, стоматологии, терапия бактериальных, грибковых и вирусных инфекций кожи, профилактика суперинфекции в дерматологической практике и мн. др. [6]. В форме мази ЛП применяется при лечении бактериальных и грибковых инфекций кожи, ожогов, трофических язв, пролежней, инфекционных дерматитов, ссадин, ран [7]. Бетадин® в форме мази способствует заживлению ран, ссадин, ожогов и пролежней. Среди дезинфицирующих препаратов для кожи

в виде мази и крема данное средство также отличает высокий среднегодовой прирост продаж (рис. 3). Кроме того, розничная стоимость мази Бетадин® ниже относительно препаратов с аналогичными терапевтическими свойствами, это

способствует росту реализации и увеличению лояльности потребителей. Так, в 2020 г. цена упаковки мази 20 г рассматриваемого препарата была в среднем на 51% ниже стоимости 30 г крема Бепантен® плюс.



ИСТОЧНИКИ

1. Родин А.В., Привольнев В.В., Савкин В.А. Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга. *Амбулаторная хирургия*. 2017;(3-4):43-51.
2. Барсуков А.Н., Агафонов О.И., Афанасьев Д.В. Применение повидон-йода в профилактике инфекций области хирургического вмешательства. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(12).
3. Петунина В.В., Цыкин А.А. Применение раствора Бетадина в практике врача дерматовенеролога и косметолога. *РМЖ*. 2014;(8).
4. Zamora J.L. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-

iodine solutions. *Am J Surg*. 1986;151(3):400-406. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90477-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90477-0).

5. Bigliardi P.L., Alsagoff S.A.L., El-Kafrawi H.Y., Pyon J.K., Wa C.T.C., Villa M.A. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg*. 2017;44:260-268. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.06.073>.

6. Инструкция по медицинскому применению препарата Бетадин® раствор для местного и наружного применения 10%.

7. Инструкция по медицинскому применению препарата Бетадин® мазь для наружного применения 10%.



кроме того...

Обязательная вакцинация от COVID-19 охватывает все больше регионов РФ

С 28 июня еще восемь российских регионов вводят обязательную вакцинацию от коронавирусной инфекции. 25 июня глава Роспотребнадзора Анна Попова, выступая на заседании президиума координационного совета правительства РФ по борьбе с распространением коронавируса, назвала эту меру эффективной. «На сегодняшний день обязательная, в зависимости от эпидситуации, вакцинация уже введена в 10 субъектах. С 28 июня мы принимаем решение о расширении этого списка еще на 8 субъектов», – цитирует главу ведомства РИА Новости.

Таким образом, обязательная вакцинация от коронавирусной инфекции действует уже в 18 регионах России. Это не касается тех граждан, у которых есть противопоказания. Прививка может получить статус обязательной по решению главного государственного санитарного врача и его заместителей в регионах. Это распоряжение может касаться как конкретных групп граждан, так и всего населения. Ранее обязательную вакцинацию отдельных групп граждан ввели Москва и Московская область. Так, обязательной стала вакцинация для лиц, работающих в заведениях общепита, торговых точках, салонах красоты, фитнес-клубах, СПА и массажных салонах, клиентских структурах банков, в ЖКХ, театрах, музеях и библиотеках, МФЦ, а также на транспорте.

Беременность больше не является противопоказанием к вакцинации Спутником V

Минздрав РФ снял ограничения на вакцинацию Спутником V беременных с высоким риском тяжелого течения COVID-19, сообщил глава ведомства Михаил Мурашко на президиуме координационного совета правительства РФ по борьбе с распространением коронавирусной инфекции 25 июня. Соответствующее противопоказание исключено из инструкции по применению вакцины. Однако в ней же упоминается, что «применять препарат Гам-ковид-вак при беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза матери

превышает потенциальный риск для плода».

В своем решении ведомство опирается на результаты доклинических исследований безопасности вакцины, а также накопленных данных клинических исследований и пострегистрационных. В конце мая разработчики вакцины в НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи сообщали, что в ходе исследования Спутника V забеременела 21 женщина, нежелательных реакций на действие препарата обнаружено не было. По данным Минздрава, число беременных женщин, заразившихся коронавирусной инфекцией, растет и уже приближается к 10 тыс., были зафиксированы и случаи тяжелого течения заболевания.



БЕТАДИН®

ОСТАНАВЛИВАТЬСЯ
НЕТ ПРИЧИН!



**Бетадин®
активен против:**

- бактерий
- вирусов
- грибков



реклама

ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел.: (495) 363-39-66, E-mail: moscow@egis.ru
www.egis.ru

РУ П N015282/03 от 22.01.2019.
2 000001045053 от 29.06.2021 г.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ГРУППА

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Разработка AR и VR в обучающих и POS-материалах



Реклама

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

Тел.: 8 495 780 3425 • remedium@remedium.ru • www.remedium.ru



МЕНЕДЖМЕНТ

14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение

14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология

14.04.03. Организация фармацевтического дела



<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-91-99>

Подготовка предложения о включении препарата в перечень ЖНВЛП. Критические пункты

А.Г. Толкушин¹, М.Э. Холонья-Волосков^{1,2}, Н.Л. Погудина³

¹ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Варшавский медицинский университет, Варшава, Польша

³ Независимая исследовательская компания «РАЗУМНЫЙ ВЫБОР», Москва, Россия

Современная система отбора лекарственных препаратов для включения в федеральные ограничительные перечни (например, в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов – ПЖНВЛП) становится все более совершенной. Внедрена комплексная шкальная оценка по критериям.

В настоящей статье рассмотрены три шкалы, которые являются определяющими на этапе подготовки предложения для обсуждения вопроса о включении препарата в ПЖНВЛП: оценки качества клинических исследований, оценки экономических последствий применения лекарственного препарата и оценки прочих (дополнительных) данных.

Для того чтобы набрать проходной балл, а также повысить общий балл по этим шкалам, возможны действия в следующих направлениях:

- включение в предложение систематических обзоров, метаанализов и рандомизированных клинических исследований и исключение исследований типа «случай – контроль», когортного дизайна, описания клинических случаев или серии случаев, а также экспертного мнения;
- при планировании и проведении клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджеты следует обращать внимание на выбор сравниваемого препарата, целевой популяции пациентов, критериев оценки эффективности, видов затрат и методов их учета, а также временного горизонта и метода моделирования;
- локализация производства на территории России либо поддержка ведущих авторитетов по лечению болезней, включая главных внештатных специалистов Минздрава, считающих необходимым применение лекарственного препарата, в т. ч. в рамках стандартов оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций.

Ключевые слова: перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, сравнительная клиническая эффективность и безопасность, клинико-экономическое исследование, анализ влияния на бюджет, локализация производства, оценка медицинских технологий

Preparing a proposal on entering a drug in the VED list: highlights

A.G. Tolkushin¹, M.E. Kholovnya-Voloskova^{1,2}, N.L. Pogudina³

¹ Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³ RAZUMNYI VYBOR Independent Research Company, Moscow, Russia

The modern system for the selection of drugs to be included in the federal restrictive lists (for example, in the vital and essential drugs list – VEDL) has increasingly improved. A comprehensive scoring assessment by criteria is introduced.

This article discusses three scales that are decisive at the stage of preparing a proposal for discussing a drug to be included in VEDL: assessment of the quality of clinical trials, assessment of economic effects of using a drug and assessment of other (additional) data.

In order a drug to gain a passing score and to increase the overall score on these scales, actions may be taken in the following directions:

- inclusion of systematic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials in the proposal and exclusion of case-control studies, cohort designs, case reports or case series, and expert opinion;
- attention should be paid to the choice of a comparison drug, the target patient population, efficacy endpoints, types of costs and methods of cost accounting, as well as the time horizon and modelling method when planning and conducting clinical feasibility study and budget impact analysis;
- local manufacturing content on the territory of Russia or support of leading authorities in the treatment of diseases, including chief external experts of the Ministry of Health, who consider it necessary to use the drug, including the use within the framework of healthcare standards and clinical guidelines.

Keywords: vital and essential drugs list, comparative clinical efficacy and safety, clinical feasibility study, budget impact analysis, local manufacturing content, assessment of medical technologies

ВВЕДЕНИЕ

К общим принципам оценки медицинских технологий относят: научность, целесообразность, независимость, проверяемость, чувствительность, приоритетность, прозрачность, актуальность, разносторонность и широту оценок, вовлечение максимального числа заинтересованных сторон, а также поощрение инновационности [1]. В Российской Федерации современная система формирования федеральных перечней лекарственных препаратов, включая перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), развивается на основе этих принципов.

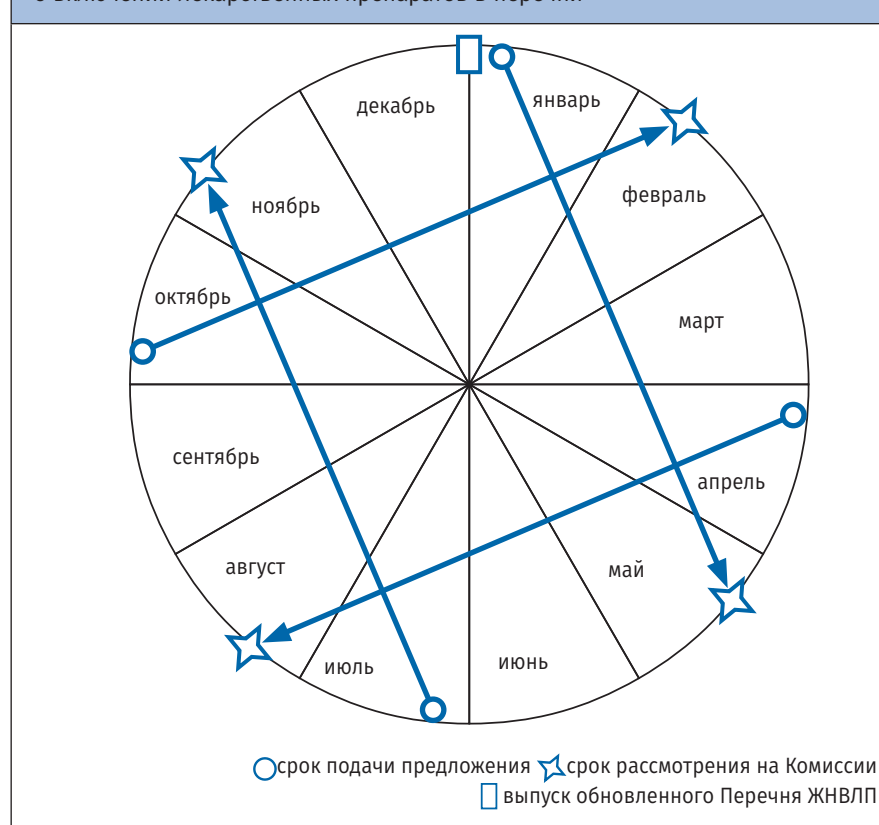
В частности, предложения о включении в перечни основываются на исследованиях, подвергаются независимой научной экспертизе, к обсуждению приглашается все большее количество заинтересованных сторон, в т.ч. пациентские организации, представители производителей лекарственных препаратов. Комплексная оценка проводится широким кругом экспертов и экспертных организаций. Заседания комиссии транслируются в сети Интернет, доступны для ознакомления протоколы заседаний Комиссии по формированию перечней лекарственных препаратов. Выработаны общий алгоритм рассмотрения и общие требования

к предложениям о включении лекарственных препаратов [2].

Заседания Комиссии проходят на ежеквартальной основе: при подаче предложения о включении в срок до 10 января оно будет рассмотрено до 10 мая, при подаче до 10 апреля – будет рассмотрено до 10 августа, при подаче до 10 июля – будет

рассмотрено до 10 ноября, при подаче до 10 октября – будет рассмотрено до 10 февраля следующего года (рис.). Таким образом, сокращается время принятия решений, что повышает доступность высокоинновационных лекарственных препаратов. При этом перечень ЖНВЛП (вносимые изменения) утверждается

РИСУНОК. Иллюстрация сроков подачи и рассмотрения предложений о включении лекарственных препаратов в перечни



только один раз в год – в конце года, т.е. при подаче предложения о включении до 10 октября 2020 г. препарат может быть включен только в перечень 2022 г.

Такие принципы, как независимость, прозрачность, научность, проверяемость, а также поощрение инновационности отражены в критериальной оценке предложений с использованием интегральных шкал комплексной оценки.

Интегральные шкалы комплексной оценки с момента их появления претерпели ряд изменений. Вносимые изменения были подвергнуты широкому общественному обсуждению,

отраженному на портале нормативно-правовых актов Правительства РФ regulation.gov.ru. Однако целенаправленный анализ использования действующих интегральных шкал на предмет поиска направлений, позволяющих повысить балльную оценку по шкалам на этапе подготовки предложений о включении лекарственных препаратов в перечень ЖНВЛП, не был представлен в доступной научной периодике.

Таким образом, оценка ключевых интегральных шкал и направлений достижения (набора) проходного балла на этапе подготовки предложения о включении лекарственного

препарата в ПЖНВЛП является актуальной проблемой.

Рассмотрим эти шкалы отдельно.

1. ШКАЛА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

В соответствии с интегральной шкалой (табл. 1), для каждого вида дизайна исследования клинической эффективности и безопасности предусмотрен уровень доказательности данных и уровень убедительности доказательств. Доказательность данных оценивается по шкале от I до VII, где I соответствует 10 баллам,

ТАБЛИЦА 1. Интегральная количественная оценка качества клинического исследования** лекарственного препарата

Характеристика исследования	Уровень доказательности данных		Уровень убедительности доказательств		Общая оценка исследования (баллы)
	УО	баллы	УО	баллы	
Систематический обзор рандомизированных клинических исследований и метаанализ с низкой или средней вероятностью ошибок	I	10	A	3	30
Рандомизированные клинические исследования с низкой или средней вероятностью ошибок	II	9 (8)*	A	3	27
Сетевой метаанализ (в т. ч. не прямые сравнения и смешанные сравнения) с низкой или средней вероятностью ошибок	III	7	A	3	21
Когортные исследования с низкой или средней вероятностью ошибок	IV	6	B	2	12
Исследования «случай – контроль» с низкой или средней вероятностью ошибок	V	5	B	2	10
Описание случаев, серий случаев	VI	4	C	1	4
Мнение экспертов	VII	3	C	1	3
Исследования любого дизайна с высокой вероятностью ошибок (низкого методического качества)	I	10	C	1	10
	II	9 (8)*	C	1	9
	III	7	C	1	7
	IV	6	C	1	6
	V	5	C	1	5
	VI	4	C	1	4
	VII	3	C	1	3

Пояснения: УО – условное обозначение; * – 8 баллов для открытых и 9 баллов для слепых рандомизированных клинических исследований. ** – Под «клиническими исследованиями» в данной шкале понимаются не только «исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта... с целью оценить их безопасность и/или эффективность[†] и «изучение... свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека... путем применения научных методов оценок»[‡], но также такие исследования эффективности и безопасности, как метаанализы, систематические обзоры и экспертное мнение.

[†] ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика.

[‡] Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ.

а VII – трем баллам. Убедительность доказательств имеет шкалу А-В-С, которая соответствует баллам 3-2-1. Сумма баллов (общая оценка) за каждую разновидность дизайна исследования может составлять от 3 (минимум) до 30 (максимум). В качестве результирующей оценки используется среднее значение. Прогодной балл +18.

Исключением из общих правил набора прогонного балла являются орфаные препараты. В частности, по шкале оценки качества исследований эффективности орфаным препаратам достаточно набрать +12 баллов.

Исходя из опыта использования имеющихся шкал оценки клинических исследований на этапе формирования предложения о включении в перечень, можно предложить сфокусировать работу на отборе исследований клинической эффективности и безопасности с наивысшими оценками: на систематических обзорах (+30 баллов) и рандомизированных клинических исследованиях (+27 баллов). Также следует исключить исследования с оценками ниже «прогонного» балла: когортные, «случай – контроль» и описания случаев даже тогда, когда эти исследования вносят существенный вклад в науку и клиническую практику, а также мнения экспертов и исследования низкого методологического качества, а в случае невозможности их исключения это должно быть компенсировано клиническими исследованиями с высокой оценкой. Для многих современных лекарственных препаратов имеется расширенный спектр исследований разного рода. Например, для препарата меполизумаб при наличии сетевых метаанализов [3] и рандомизированных клинических исследований [4] имеется описание клинического случая, который ярко и наглядно демонстрирует его преимущества в ситуациях, когда другие методы лечения и лекарственные препараты не помогают [5], а также когортное несравнительное исследование его применения после препарата

сравнения в случаях развития резистентности [6]. Подобные данные подчеркивают необходимость использования лекарственного препарата в определенных клинических ситуациях, но могут являться причиной нежелательной оценки по шкале качества клинических исследований. Несмотря на высокую значимость для медицины, такие данные в предложение о включении лучше не вносить.

Не для всех лекарственных препаратов могут быть доступны результаты рандомизированных клинических исследований, а накопление опыта использования лекарственного препарата в реальной клинической практике может способствовать появлению и накоплению результатов когортных исследований (12 баллов) или исследований «случай – контроль» (10 баллов). Использование этих сведений при подготовке предложения о включении лекарственного препарата не позволит набрать прогонной балл (речь идет о лекарственных препаратах, не являющихся орфанными).

Возможным действием для повышения балла по рассматриваемой шкале является проведение сетевого метаанализа (непрямого или смешанного сравнения), которое не требует привлечения полевого компонента и планирования проспективного исследования. Кроме этого, проведение сетевого метаанализа может потребоваться для проведения клинико-экономического исследования и анализа влияния на бюджет, результаты которого необходимы для набора баллов по шкалам оценки экономических последствий применения лекарственного препарата.

2. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Для определения экономических последствий применения лекарственного препарата используются две шкалы: клинико-экономической оценки лекарственного препарата и оценки влияния лекарственного

препарата на бюджеты бюджетной системы Российской Федерации. Причем в соответствии с комментарием к этим шкалам баллы по ним суммируются. Минимальное количество баллов, необходимое для обсуждения включения лекарственного препарата на заседании Комиссии Минздрава РФ по формированию перечней, составляет 6 баллов (исключение для орфанных препаратов – 2 балла). Максимальное количество баллов по шкале клинико-экономической оценки составляет +10 (если предлагаемый препарат эффективнее препарата сравнения и приводит к более чем 60%-ной экономии затрат¹), по шкале оценки влияния на бюджеты до +8 (если экономия медицинских затрат при внедрении препарата составит более 60%²). Таким образом, максимально возможное количество баллов по шкалам оценки экономических последствий составляет +18. Минимальные значения: -8 баллов по шкале клинико-экономической оценки (если предлагаемый препарат менее эффективен, чем препарат сравнения, и приводит к росту затрат более чем на 60%) и -3 балла по шкале оценки влияния на бюджет (если внедрение препарата приведет к увеличению затрат бюджета более чем на 60%).

Так как баллы по двум шкалам суммируются, то для набора прогонного балла для неорфанных препаратов (+6 баллов) возможны 10 комбинаций баллов по двум шкалам (табл. 2). Для орфанных препаратов достаточно набрать +2 балла.

Понимание возможных сценариев набора баллов с учетом позиции лекарственного препарата на фоне возможных терапевтических опций позволяет определить фокус и расставить приоритеты на этапе

¹ Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения, процент отклонения.

² Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к снижению прямых медицинских затрат по сравнению с текущей практикой терапии, процент отклонения – более 60%.

ТАБЛИЦА 2. Комбинации баллов по шкалам клинико-экономической оценки и оценки влияния на бюджеты для получения минимального проходного балла для неорфанных препаратов (+6)

№ п/п	По шкале клинико-экономической оценки		По шкале оценки влияния на бюджеты	
	Балл	Способ достижения	Балл	Способ достижения
1.	+9	а) выше эффективность + экономия затрат на 40–60%; или б) выше эффективность + выше затраты + ICER ниже* на >60%	-3	Затраты бюджетов** растут на 60%
2.	+8	а) выше эффективность + экономия затрат на 20–40%; или б) выше эффективность + выше затраты + ICER ниже* на 40–60%; или в) сопоставимая эффективность + экономия затрат >60%	-2	Затраты бюджетов** растут на 40–60%
3.	+7	а) выше эффективность + экономия затрат на 10–20%; или б) выше эффективность + выше затраты + ICER ниже* на 20–40%	-1	Затраты бюджетов** растут на 20–40%
4.	+6	а) выше эффективность + выше затраты + ICER ниже* на 10–20%; или б) сопоставимая эффективность + экономия затрат 40–60%	0	Затраты бюджетов** растут на 10–20%
5.	+5	а) выше эффективность + выше затраты + сопоставим ICER ($\pm 10\%$)	+1	Затраты бюджетов сопоставимы ($\pm 10\%$)
6.	+4	а) выше эффективность + выше затраты + ICER выше на 10–20%; или б) сопоставимая эффективность + экономия затрат на 20–40%	+2	Затраты бюджетов снижаются на 10–20%
7.	+3	а) выше эффективность + выше затраты + ICER выше на 20–40%	+3	Нет ***
8.	+2	а) выше эффективность + выше затраты + ICER выше на 40–60%; или б) сопоставимая эффективность + экономия затрат на 10–20%	+4	Затраты бюджетов снижаются на 20–40%
9.	+1	а) выше эффективность + выше затраты + ICER выше на <60%; или б) ниже эффективность + экономия затрат <60%	+5	Нет ***
10.	0	а) сопоставимая эффективность + сопоставимые затраты ($\pm 10\%$); или б) ниже эффективность + экономия затрат на 40–60%	+6	Затраты бюджетов снижаются на 40–60%
11.	-1	а) ниже эффективность + экономия затрат на 20–40%	+7	Нет
12.	-2	а) сопоставимая эффективность + выше затраты на 10–20%; или б) ниже эффективность + экономия затрат на 10–20%	+8	Затраты бюджетов снижаются на >60%

Примечания: *Инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности для предлагаемого лекарственного препарата ниже, чем инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности препарата сравнения; **Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к увеличению прямых медицинских затрат по сравнению с текущей практикой терапии. ***Комбинации №7 и №9 невозможны из-за недостижимости соответствующего балла по шкале оценки влияния на бюджеты.

планирования фармакоэкономических оценок.

При рассмотрении препаратов аналогичного терапевтического действия с сопоставимой эффективностью возможен вариант набора проходных баллов за счет экономии затрат в клинико-экономическом исследовании на 10–20% при снижении затрат бюджетов на 20–40% (№8 в табл. 2) или экономии затрат в клинико-экономическом исследовании на 20–40% при снижении затрат бюджетов на 10–20% (№6 в табл. 2). В случаях сопоставимого уровня затрат бюджетов для набора проходных баллов необходимо продемонстрировать более высокую эффективность (№5 в табл. 2).

Для более детального анализа может быть использована матрица,

представляющая все возможные ситуации клинико-экономической оценки и полностью отражающая шкалу клинико-экономической оценки (табл. 3).

Под более высокой эффективностью понимается статистически значимое различие в эффективности, определяемое с применением либо доверительного интервала, который не включает 1, либо показателя статистической значимости ($P < 0,05$). Таким образом, с целью повышения балла по шкале клинико-экономической оценки при разработке дизайна клинико-экономического исследования следует рассматривать преимущественно результаты клинических исследований, которые демонстрируют статистически значимое превосходство. При этом

выбор конкретных критериев оценки эффективности в действующей редакции Правил не фиксирован, несмотря на то, что в сноске №12 к шкале оценки в скобках идет открытое перечисление клинических эффектов: «достижение выздоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др.».

В соответствии с представленными в сносках комментариями к рассматриваемым шкалам комплексной оценки под затратами бюджетов (прямыми медицинскими затратами) понимаются «затраты, связанные с процессом оказания медицинской помощи (затраты на лекарственные препараты, медицинские изделия, медицинские услуги, лабораторные и инструментальные методы

ТАБЛИЦА 3. Матрица для определения количества баллов по шкале клинико-экономической оценки лекарственного препарата

Эффективность		Выше, чем для препарата сравнения	Сопоставима	Ниже, чем препарата сравнения
Ниже на:	Более 60%	+10	+8	+1
	40–60%	+9	+6	0
	20–40%	+8	+4	-1
	10–20%	+7	+2	-2
Сопоставима	±10%	+6	0	-3
Выше на:	10–20%	от +1 до +9 Необходим расчет и сравнение показателей ICER	-2	-4
	20–40%		-4	-5
	40–60%		-6	-6
	Более 60%		-8	-7

исследования, расходные материалы, содержание пациента в медицинской организации или медицинские услуги на дому, транспортировку санитарным транспортом и др.). Виды затрат, используемые в клинико-экономической оценке, не конкретизированы и определяются дизайном клинико-экономического исследования. Прямые медицинские затраты бюджетов и затраты, анализируемые в клинико-экономическом исследовании, часто различаются. Таким образом, возможны варианты экономии затрат бюджета в клинико-экономической части и рост затрат бюджета в части влияния на бюджеты и наоборот: выше затраты, оцененные в клинико-экономическом исследовании при экономии бюджета. Колебание затрат в клинико-экономическом исследовании может быть связано, например, с методом учета непрямых затрат: «фрикционных затрат» или «человеческого капитала» [7]. При этом крайние ситуации (например, экономия затрат на 40–60% при росте затрат бюджета на <60%; №1 в табл. 2) маловероятны.

Так как наибольшим разбросом значений баллов (от +1 до +9) характеризуется ситуация, когда предлагаемый препарат более эффективен, но и затраты больше, при подготовке предложения о включении в ЖНВЛП следует учитывать особенности

дизайна клинико-экономического исследования.

Для повышения баллов по шкалам оценки экономических последствий применения лекарственного препарата можно использовать такие возможности дизайна клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджеты, как выбор препарата сравнения, целевой популяции пациентов, критериев оценки эффективности, видов затрат и методов их учета, а также выбор временного горизонта оценки и метода моделирования.

При выборе препарата сравнения, кроме ограничений, наложенных сноской №12 о выборе препаратов для сравнения «инкрементальных показателей соотношения затрат и эффективности» (ICER – incremental cost-effectiveness ratio; должны быть включены в ЖНВЛП и применяться при заболеваниях из того же класса МКБ-10), могут быть рассмотрены различные целевые популяции пациентов и клинические ситуации.

Следует отметить, что при планировании клинико-экономических исследований в этой ситуации (выше эффективность, выше затраты), кроме выбора препарата для сравнения показателей ICER, необходимо обозначить препараты (или другие медицинские технологии) для определения сравниваемых показателей

ICER. Формулы расчета показателей ICER при этом будут иметь следующий вид:

$$ICER_1 = \frac{C_{1.1} - C_{1.2}}{E_{1.1} - E_{1.2}}; \quad (1)$$

$$ICER_2 = \frac{C_{2.1} - C_{2.2}}{E_{2.1} - E_{2.2}}; \quad (2)$$

где ICER₁ – показатель ICER предлагаемого препарата; ICER₂ – показатель ICER препарата сравнения; C_{1.1} и E_{1.1} – затраты и эффективность при применении предлагаемого препарата; C_{1.2} и E_{1.2} – затраты и эффективность при применении препарата, используемого для расчета ICER предлагаемого препарата; C_{2.1} и E_{2.1} – затраты и эффективность при применении препарата сравнения; C_{2.2} и E_{2.2} – затраты и эффективность при применении препарата, используемого для расчета ICER препарата сравнения.

Как отмечено в методических рекомендациях ФГБУ «ЦЭКМП» по проведению клинико-экономических исследований³, для адекватного сравнения показателей ICER препараты должны быть рассчитаны на одинаковый клинический эффект, а сравнение должно производиться с учетом выбора видов затрат, актуальных на момент проведения

³ Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29.12.2018 №242-од.

оценки, и других особенностей. Таким образом, результаты клинико-экономических расчетов, полученных ранее в других исследованиях, не могут быть использованы для сопоставления. Требуется проведение параллельных клинико-экономических исследований для предлагаемого препарата и препарата сравнения в рамках единого проекта. Исключения могут составить исследования, проведенные по единой методике, например по методике клинико-экономических исследований лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований с применением моделирования [8]. В данном случае возможно сравнение ICER, полученных в разных клинико-экономических исследованиях, в т.ч. в прошлом.

Выбор дизайна клинико-экономического исследования должен соответствовать требованиям к методологическому качеству таких исследований. Несмотря на то что большинство проведенных ранее таких исследований не удовлетворяли всем критериям методологического качества [9, 10], что не влияло на принятие решений о включении в ЖНВЛП, эта оценка может стать определяющей в будущем.

3. ШКАЛА ОЦЕНКИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ (ПРОЧИХ) ДАННЫХ

Еще одним условием рассмотрения Комиссией возможности включения лекарственного препарата в перечень является набор проходного балла (не менее +4 для неорфанных препаратов) по шкале учета дополнительных данных (табл. 4), которая включает:

Критерии, оцениваемые ФГБУ «ЦЭЖКМП», наряду с оценкой методологического качества КЭИ и АВБ:

- необходимость применения лекарственного препарата для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации при оказании медицинской помощи в случае заболеваний и состояний, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности граждан Российской

Федерации, на основании данных государственного статистического наблюдения;

- наличие зарегистрированных в Российской Федерации воспроизведенных лекарственных препаратов;

- наличие лекарственного препарата в перечне стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации, утвержденном распоряжением Правительства Российской Федерации от 6 июля 2010 г. № 1141-р;

- наличие лекарственного препарата в перечнях, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации;

- наличие производства (локализация) лекарственного препарата на территории Российской Федерации.

Критерии, которые оценивают главные внештатные специалисты Минздрава РФ:

- целесообразность включения (наличие) лекарственного препарата в стандарты медицинской помощи с учетом рекомендуемой частоты предоставления;

- целесообразность включения (наличие) лекарственного препарата в клинические рекомендации (протоколы лечения).

Для основной массы лекарственных препаратов, рекомендуемых к включению в перечни, выполнение второго и третьего условий (наличие дженериков и включение в перечень стратегически значимых лекарственных препаратов для локализации производства) невозможно, т.к. большинство из них находятся под патентной защитой, а перечень стратегически значимых лекарственных препаратов существенно ограничен.

Наличие лекарственных препаратов, не включенных в ЖНВЛП, в региональных перечнях ограничено тем, что большинство субъектов РФ гармонизировали региональные списки с федеральным перечнем ЖНВЛП. Исключения составляют несколько регионов, перечни которых

включают препараты, не вошедшие в ЖНВЛП (например, Республика Тыва, Чувашская Республика, Тверская, Тульская, Амурская и Саратовская области, г. Севастополь).

При анализе возможных сценариев набора проходного балла по рассматриваемой шкале оценки (табл. 4) выявлено, что для набора четырех баллов необходима либо информация о локализации всех стадий производства лекарственных препаратов, кроме синтеза субстанции, либо мнение главного внештатного специалиста, считающего целесообразным включение лекарственного препарата в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи с частотой более 0,6. Чтобы увеличить частоту применения лекарственного препарата в стандарте оказания медицинской помощи, может быть указан узкий профиль (модель) пациента, подчеркнута наличие определенной мутации, стадии заболевания и т.п. В отличие от клинических рекомендаций, стандарты оказания медицинской помощи не пересматривались с 2014 г., а их количество существенно меньше, чем количество клинических рекомендаций.

Возможны и другие сценарии набора проходного балла оценки прочих данных. В частности, при наличии «необходимости лекарственного препарата при нозологиях, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности», достаточно выполнения одного из следующих условий:

- первичная упаковка лекарственного препарата на территории РФ или вторичная упаковка при наличии специального инвестиционного контракта (СПИК) на локализацию производства субстанции;

- включение в региональный перечень и стандарт медицинской помощи с частотой 0,4 и более;

- локализация вторичной упаковки лекарственного препарата и включение в региональный список;

- целесообразность включения в клинические рекомендации.

Максимальное количество баллов по рассматриваемой шкале

ТАБЛИЦА 4. Шкала оценки дополнительных (прочих) данных			
Критерий оценки (краткая формулировка сути)			Кол-во баллов
Необходимость лекарственного препарата при нозологиях, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности			2
Наличие дженериков			1
Включение в другие перечни		Стратегически значимые ЛП	1
		Региональная льгота	1
Локализация производства	вторичная упаковка		1
	первичная упаковка или вторичная упаковка + СПИК на субстанцию		2
	первичная упаковка + СПИК на субстанцию		3
	все стадии, кроме субстанции		4
	все стадии, кроме субстанции, +СПИК на субстанцию		5
	все стадии, включая субстанцию		7
Целесообразность включения	в стандарты медицинской помощи с частотой:	0,8 и выше	3
		0,6–0,8	2
		0,4–0,6	1
		0,2–0,4	0,5
		ниже 0,2	0,2
	в клинические рекомендации		2

составляет +17 (при условии полной локализации, нахождения препарата в перечне стратегически значимых, наличии дженериков и т.д.). Однако в реальной жизни такая комбинация признаков не встречается на этапе рассмотрения предложений о включении в перечень ЖНВЛП.

При сравнении шкал, рассмотренных в нашей статье, наибольшее влияние субъективности характерно для шкалы оценки прочих данных, несмотря на то, что компонент локализации производства является максимально объективным фактором. Другие шкалы комплексной оценки, такие как шкалы оценки эффективности, безопасности, дополнительной терапевтической ценности и стоимости курса (года) терапии, не являются определяющими для перехода к рассмотрению возможности включения, но позволяют набрать максимально возможное количество итоговых баллов комплексной оценки, а также являются компонентами относительной ценности лекарственного препарата для системы здравоохранения и общества в целом.

ДРУГИЕ ШКАЛЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ

В соответствии с приложением №6 «Интегральные шкалы комплексной оценки лекарственного препарата» к Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи⁴, используются следующие шкалы:

1. Шкала оценки уровней доказательности результатов клинических исследований лекарственных препаратов;
2. Шкала оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований лекарственных препаратов;
3. Интегральная количественная оценка качества клинического исследования лекарственного препарата;

⁴ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

4. Количественная оценка эффективности применения лекарственного препарата в рамках клинических исследований;
5. Количественная оценка безопасности применения лекарственного препарата в рамках клинических исследований;
6. Количественная оценка дополнительной терапевтической ценности лекарственного препарата;
7. Шкала оценки стоимости курса (года) лечения лекарственным препаратом;
8. Шкала клинико-экономической оценки лекарственного препарата;
9. Шкала оценки влияния лекарственного препарата на бюджеты бюджетной системы Российской Федерации;
10. Шкала количественной оценки дополнительных данных о лекарственном препарате.

Так как первая и вторая шкалы являются вспомогательными для третьей (интегральной шкалы качества клинического исследования), общее количество интегральных шкал – восемь. Критическими шкалами, по которым определен минимальный

проходной балл, являются только третья (оценки качества клинических исследований), восьмая и девятая (оценки экономических последствий применения), а также десятая (оценки прочих данных), которые были описаны выше.

Четвертая и пятая шкалы (количественной оценки эффективности и безопасности соответственно) не являются критическими, для них отсутствует ограничение по проходному баллу.

Оценка предложений по всем шкалам, включая некритические (например, шкалы оценки эффективности и безопасности), позволяет комплексно оценить предлагаемый лекарственный препарат. Однако их применение в качестве ограничивающих шкал затруднено из-за особенностей оценки этих критериев

при различных клинических профилях и заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ключевыми факторами, которые влияют на принятие решения о невключении лекарственного препарата в перечень ЖНВЛП по формальному признаку, являются: уровень дизайна проведенных клинических исследований, локализация производства в совокупности с пониманием востребованности со стороны клинического экспертного сообщества, а также результаты фармакоэкономической оценки (клинико-экономического исследования и анализа влияния на бюджеты). Среди основных направлений увеличения количества баллов по рассмотренным шкалам можно выделить отбор

исследований эффективности и безопасности, а также выбор дизайна и гипотез фармакоэкономических исследований.

Внедренная в Российской Федерации система комплексной оценки лекарственных препаратов отражает современные принципы оценки медицинских технологий, а также учитывает особенности лекарственных препаратов. Опыт применения шкального метода может быть использован для поддержки принятия обоснованных решений на уровне субъектов РФ. Дальнейшее развитие системы комплексной оценки может включать расширение, конкретизацию и повышение уровня значимости тех критериев, которые отражают относительную терапевтическую ценность лекарственных препаратов [11].



ИСТОЧНИКИ

1. Класс Д., Камприкос Д., Толкушин А.Г., Асик М. Принципы проведения оценки медицинских технологий и исследований сравнительной эффективности. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011;(3):34–38. Режим доступа: <http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/68-rintsipyi-provedeniya-otsenki-meditsinskih-tehnologii-i-issledovaniy-sravnitelnoy-effektivnosti>.
2. Омеляновский В.В., Сура М.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения на федеральном уровне: текущее состояние и перспективы развития. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;3(33):9–17. Режим доступа: <http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/371-ravila-formirovaniya-perechney-lekarstvennyih-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-na-feder>.
3. Cockle S.M., Styne G., Gunsoy N.B. et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med*. 2017;123:140–148. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.009>.
4. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X).
5. Menzella F., Galeone C., Iusuardi M. et al. Near-fatal asthma responsive to mepolizumab after failure of omalizumab and bronchial thermoplasty. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1489–1493. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S149775>.
6. Galkin D., Liu M.C., Chipps B.E. et al. L30 Efficacy and Safety of Mepolizumab in Uncontrolled Patients with Severe Eosinophilic Asthma Following a Switch from Omalizumab (OSMO Study): Exacerbation and Safety Outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):AB409. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.965>.
7. Ивахненко О.И., Авксентьева М.В., Максимова Л.В. Методы учета не прямых затрат в оценке технологий здравоохранения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2013;(1):29–35. Режим доступа: <http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/164-etodyi-ucheta-nepriamyih-zatrat-v-otsenke-tehnologii-zdravoohraneniya>.
8. Толкушин А.Г., Зырянов С.К., Погудина Н.Л., Давыдовская М.В. Методика проведения клинико-экономических исследований лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований с применением моделирования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(4):48–60. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.4.048-060>.
9. Хачатрян Г.Р., Ивахненко О.И., Сура М.В., Авксентьева М.В. Оценка методологического качества клинико-экономических исследований: основные ошибки. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;(1):8–17. <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2019.35.1.008-017>.
10. Ивахненко О.И., Хачатрян Г.Р., Сура М.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Оценка методологического качества исследований с использованием анализа влияния на бюджет: основные ошибки. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;(4):11–18. Режим доступа: <http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/380-tsenka-metodologicheskogo-kachestva-issledovaniy-s-ispolzovaniem-analiza-vliyaniya-na-byudzheto>.
11. Толкушин А.Г., Давыдовская М.В., Ягудина Р.И. Концепция определения равновесной цены инновационных лекарственных препаратов на основе их реальной ценности – Value-based pricing. *Ремедиум*. 2017;(12):6–14. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-12-6-14>.

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-100-101>

Маркировка: переход на новый уровень

Екатерина Куминова, «Ремедиум»

Маркировка охватывает все больше отраслей рынка. Первого мая стартовал пилотный проект по кодированию биологически активных добавок (ПП №673¹). Он продлится до 31 августа 2022 г. А 1 июля перестает действовать упрощенный механизм «обратной приемки лекарств»², введенный в связи с техническими сбоями в системе МДЛП и возникшей в связи с этим дефектуры лекарств.

Сегодня в системе МДЛП зарегистрировано порядка 87 тыс. МНН, из них 18 тыс. появились там уже после старта обязательной маркировки 1 июля 2020 г. Двухмерный матричный код содержат 50% чеков в рознице. Такие данные озвучил в ходе Российского фармацевтического форума в Санкт-Петербурге руководитель группы «Фарма» Центра развития перспективных технологий (ЦРПТ) **Егор Жаворонков**. Представитель оператора признает, что 2020 г. был не самым подходящим для столь кардинальных перемен на рынке лекарств, как запуск обязательной маркировки. Сбои в системе МДЛП были, но главная проблема, по мнению спикера, не в этом. «Ключевая проблема появилась сразу после старта маркировки, еще до того, когда «железо» подвело. Мы это поборол, но компетентных людей, которые понимают процессы фармы в целом, процессы маркировки, технические процессы работы на конвейере, выпуска, сериализации, логистики, в т.ч. с правовой точки зрения, на рынке по-прежнему очень мало», – посетовал спикер. Фармпроизводители со своей стороны не отрицают: в апреле система вела себя лучше, чем в феврале и марте. 92% отчетов обрабатывается не более 15 мин, но часть отчетов в систему не попадает вообще, – рассказала директор по качеству «Teva – Россия и Евразия» **Маргарита Мустафина**. – Длительность обработки отчетов особенно возрастает к концу месяца, когда все

игроки рынка увеличивают свою активность, – отметила она. – Существует большой риск, что система опять даст сбой в случае большого количества обращений.

Прежде чем запускать систему МДЛП на полную катушку, хорошо бы договориться о единых критериях оценки ее работоспособности и инструкциях на случай сбоев – считает председатель комитета по индустриальной политике Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ) **Михаил Хазанчук**: «Иногда кажется, что ЦРПТ и производители говорят о разных системах. Это сложная информационная система, и может так случиться, что что-то не будет работать. Должен быть план действий на случай чрезвычайных ситуаций – у нас такого нет. Импровизации в данном случае недопустимы. Какое-то время назад мы обсуждали возможность предоставления компаниям гарантированного сервисного обслуживания. Это помогло бы преодолеть незащищенность индустрии от рисков при сбоях системы».

Примерно половину операций в системе маркировки дистрибьютор «Катрен» осуществляет по аварийной, 702-й схеме оприходования (упрощенного обратного акцептования)³.

«Если на старте мы использовали ее в 80–90% случаях, то сейчас действительно ситуация улучшается – это уже 55% и наблюдается тенденция к снижению. Между производителями и дистрибьюторами установилась

схема прямого акцептования, и дистрибьюторы заинтересованы работать по этому штатному механизму, – рассказал исполнительный директор «Катрен» **Вероника Галямова**. – Но для фармы критически важно быстродействие всех операций, а производители или их логистические операторы не всегда справляются с нужной скоростью. На маршруте приема товара выработка и производительность приемщиков упала на 30% в объеме и на 18% в позициях». 1 июля категорически нельзя отменять аварийную, 702-ю схему. Ее можно отменить, если доля ее использования будет менее 1%, считает спикер. Возможно, стоит продлить переходный период, сделав обязательный акцепт с 1 июля в отношении жизненно важных товаров. Это, по мнению В. Галямовой, позволит стартовать новому этапу введения маркировки и придаст процессу постепенность.

Представитель оператора **Егор Жаворонков** выразил согласие с тем, что 702-я схема должна остаться в действии, т.к. многое еще нужно доработать, и не только в самой системе.

«Существует большая проблема с качеством печати кодов, например, водорастворимыми чернилами на термолабильной продукции, на которой выпадает конденсат, – отметил он. – Необходимо повышение компетенции и рост ответственности участников по подаче сведений в систему маркировки. С этим нам предстоит работать еще несколько лет».

Преимущество системы маркировки для производителей лекарств – в получении доступа к данным обо всей товаропроводящей цепочке,

¹ Постановление Правительства РФ от 29 апреля 2021 г. №673. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202105040028>.

² Постановление Правительства РФ от 2 ноября 2020 г. №1779. Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/IK1ptgXb39YBGjOJQ9VWCurNweY3QAaE.pdf>.

³ Информационное письмо Росздравнадзора от 30.10.2020 № 01И-2064/20 «О работе в системе ФГИС МДЛП». Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/69179>.

чтобы понимать, каким образом выбыл товар.

Но это случилось не сразу. «ФЗ-425 имел пункт о возможности доступа к этим данным, но только для ФОИВов... После выхода этого закона была создана подгруппа, которая полтора года занималась подготовкой изменений в нормативную базу, чтобы такая возможность была предоставлена другим участникам фармрынка, – рассказал исполнительный директор Союза профессиональных фармацевтических организаций **Лилия Титова**. – В прошлом году вышло Постановление Правительства №1079, в котором такая возможность была определена для производителей, дистрибьюторы ее не получили. За прошедший год производители получили доступ к данным, хотя и неполный. Например, в документе есть формулировка, что доступ к информации получает эмитент кода. Но зачастую эмитентом кода бывает контрактная площадка. В этом случае получается, что тот, кому принадлежит препарат, не имеет доступа. Технически эта проблема сейчас решена, но необходимо закрепление в нормативной базе во избежание конфликта интересов. Необходимо четко прописать права эмитента кода по делегированию и по отзыву доступа».

Участники рынка с тревогой ожидают наступления 1 июля, т.к. понимают, что не все аптеки готовы к работе в системе маркировки, подчеркнул спикер. Некоторые дистрибьюторы сообщают, что примерно половина аптек не занимаются считыванием кодов, проводят продукцию в ускоренном режиме. В этой связи СПФО поддерживает введение маркировки с 1 июля в полном объеме, но поэтапно, чтобы не допустить прошлогоднего коллапса.

1 июля произойдет еще одно важное событие: регистрация ЛП в странах – членах ЕАЭС с этого дня будет производиться только по правилам ЕАЭС⁴ – эта дата также была

сдвинута на полгода. До 2025 г. все препараты, зарегистрированные ранее, должны будут перейти в союзный формат и в союзный реестр. Участников рынка лекарств беспокоит, не станет ли окончательное введение в России маркировки лекарств препятствием на пути дальнейшей интеграции стран ЕАЭС и функционирования общего рынка лекарств.

«Все мы вышли из одного государства, изначально имели одну общую систему регистрации ЛП, но за прошедшие более чем 30 лет каждое государство выстроило собственную систему регистрации, были созданы такие системы допуска, что их интеграция потребовала серьезных усилий, – отметил начальник отдела координации формирования общих рынков лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии **Дмитрий Рождественский**. – За год мы приняли 21 нормативный акт, регулирующий различные аспекты производства и оценки качества. В конце 2021 г. прекратится выдача сертификатов GMP национального формата для ЛП, производимых на союзный рынок. С конца 2022 г. прекратится выдача национальных сертификатов GMP для ЛП, производимых на экспорт в третьи страны. Представлять регистрационное досье на новую регистрацию с действующими национальными сертификатами можно будет до конца срока их действия. Те компании, которые получают сертификаты в конце 2021 г., смогут представлять их до конца IV квартала 2024 г. Прекращение выдачи национальных сертификатов, особенно для экспорта, во многом защищает компании от двойного инспектирования – инспекций по правилам союза и национальной инспекции».

Эксперт подчеркнул, что в настоящий момент нельзя сказать, что страны ЕАЭС перешли на единые правила обращения лекарств – пока приняты единые правила

допуска лекарств на рынок. «Вопрос о введении маркировки лекарств был отложен. Те проблемы, которые возникают на уровне отдельных государств, заставили усомниться в целесообразности этого, – пояснил Д. Рождественский. – Поэтому решили передвинуть ее введение в самый конец очереди списка продукции, подлежащей маркировке. Тут есть свои проблемы, в частности, взаимное чтение криптохвостов на уровне всех пяти (а в перспективе – шести) стран союза».

По мнению регионального директора Stada **Арминаса Мацевичуса**, многое еще разъединяет страны ЕАЭС, в частности, уровень финансирования систем здравоохранения. «Для дальнейшего циркулирования лекарств важно решить вопрос гармонизации ценообразования: трудно ожидать, что цены будут одинаковыми во всех странах, рынок, вероятно, сам приведет к этому, но единый подход к регулированию цены должен быть выработан, – считает спикер. – Общее пространство создает преимущества для логистики. Маркировка интересна компаниям не только с точки зрения недопущения подделок на рынок, но и с точки зрения усовершенствования цепочки поставок».

Track&Trace – это хорошая возможность для гармонизации в ЕАЭС, считает менеджер по управлению цепями поставок Merck Biopharma в России и СНГ **Дэвид Перез Годиа**. Все страны ЕАЭС, по его мнению, находятся на разных уровнях создания систем маркировки, говорить о гармонизации между странами пока не приходится. Так, например, Казахстан, вместо того что бы использовать имеющиеся наработки в Союзе, начинает создание своей системы с нуля. «Мы видим определенное сходство с российской моделью, но система будет иной. Конечно, имело бы смысл договориться об общей политике в этом вопросе, но пока каждая страна делает все по-своему, основываясь на местной регуляторике», – резюмировал спикер.

⁴ Официальный сайт ЕЭК, 31.12.2020. Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ru/nae/news/Pages/31_12_2020-1.aspx.





ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

14.03.06. Фармакология,
клиническая фармакология

14.04.03. Организация
фармацевтического дела

В полном объеме статьи данного раздела
читайте на сайте remedium.ru в разделе
«Промышленность»



<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-102-106>

Фармацевтическая промышленность за 2020 год

Светлана Романова, «Ремедиум»

Анализ деятельности предприятий фармацевтической промышленности проведен по данным государственной статистической отчетности предприятий отрасли. По данным Росстата, индекс физического объема по виду экономической деятельности с кодом 21 «Производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях», за 2020 г. оказался на уровне 123,2% по сравнению с предыдущим годом.

Ключевые слова: фармацевтическая промышленность, медицинская промышленность, медицинская продукция, лекарственные средства, фармакотерапевтические группы, фармацевтические субстанции, анализ, показатели выпуска

Pharmaceutical industry for 2020

Svetlana Romanova, Remedium

The analysis of pharmaceutical enterprises is performed using the data of the state statistical reporting of the industry enterprises. According to Rosstat, the quantum index by type of economic activity with code 21 "Manufacture of drug products and materials used for medical purposes" in 2020 was estimated at 119.6% as compared to the previous year.

Keywords: pharmaceutical industry, medical industry, medical products, drugs, pharmacotherapeutic groups, pharmaceutical substances, analysis, release indicators

ВЫПУСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Производство лекарственных препаратов (ЛП) по России за 2020 г. увеличилось по сравнению с предыдущим годом на 25,56% (все темпы роста производства рассчитаны по ценам соответствующих лет и представляют собой агрегатный индекс, являющийся произведением индексов объемов производства

и цен на производимую продукцию) и составило 485,750 млрд руб. При этом индекс физического объема по виду экономической деятельности с кодом 21.1 «Производство фармацевтических субстанций за отчетный год» оказался на уровне 117,5%, а с кодом 21.2 «Производство лекарственных препаратов и материалов, применяемых в медицинских целях», составил

123,4% по сравнению с предыдущим годом. Анализ структуры выпуска ЛП предприятиями фармацевтической промышленности, проводимый в течение многих лет, показывает, что наибольший удельный вес в общем объеме выпуска составляет продукция предприятий, производящих преимущественно ЛС, – в среднем 90,5%, доля предприятий, выпускающих иммунобиологические

ТАБЛИЦА 1. Динамика выпуска лекарственных препаратов по федеральным округам России

Наименование федеральных округов	Объем производства, млн руб.		Темп роста, %	Уд. вес от общего объема, %		Отклонение, пункты
	2019 г.	2020 г.		2019 г.	2020 г.	
Центральный федеральный округ	221 239,746	264 935,437	119,75	57,19	54,54	-2,64
Северо-Западный федеральный округ	32 593,843	45 946,441	140,97	8,42	9,46	1,03
Южный федеральный округ	1 838,156	3 175,227	172,74	0,48	0,65	0,18
Северо-Кавказский федеральный округ	4 096,015	6 708,467	163,78	1,06	1,38	0,32
Приволжский федеральный округ	70 110,670	83 460,360	119,04	18,12	17,18	-0,94
Уральский федеральный округ	26 495,792	39 392,100	148,67	6,85	8,11	1,26
Сибирский федеральный округ	27 836,602	38 254,675	137,43	7,20	7,88	0,68
Дальневосточный федеральный округ	2 670,893	3 877,057	145,16	0,69	0,80	0,11
Всего по России:	386 881,718	485 749,763	125,56	100,00	100,00	0,00

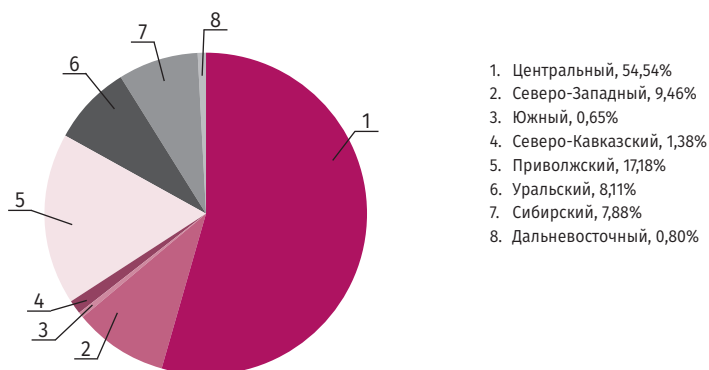
Источник: Росстат

ТАБЛИЦА 2. Производство основных фармакотерапевтических групп

	Наименование групп	Объем выпуска, млн шт.		Прирост/спад, %
		2019 г.	2020 г.	
1	Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ:			
	– в упаковках	443,886	427,998	-3,6
	– в ампулах	142,917	181,858	27,2
	– во флаконах	30,130	25,028	-16,9
2	Препараты для лечения сахарного диабета:			
	– в упаковках	63,259	66,756	5,5
	– во флаконах	0,305	0,372	21,7
3	Добавки минеральные:			
	– в упаковках	8,208	8,148	-0,7
	– в ампулах	17,957	12,503	-30,4
	– во флаконах	0,101	0,112	10,8
4	Препараты, влияющие на кроветворение и кровь:			
	– в упаковках	56,074	59,171	5,5
	– в ампулах	65,227	77,066	18,2
	– во флаконах	43,733	150,414	243,9
5	Препараты для лечения сердечно-сосудистой системы:			
	– в упаковках	538,314	558,146	3,7
	– в ампулах	127,288	130,989	2,9
	– во флаконах	18,762	32,837	75,0
6	Препараты для лечения заболеваний кожи:			
	– в упаковках	128,398	118,597	-7,6
	– в ампулах	13,015	6,300	-51,6
	– во флаконах	184,387	248,919	35,0
	– в тубах	11,130	9,569	-14,0
7	Препараты для лечения мочеполовой системы и половые гормоны:			
	– в упаковках	21,645	26,750	23,6
	– в ампулах	4,571	3,077	-32,7
	– во флаконах	0,181	2,303	1172,4
8	Препараты гормональные для системного использования, кроме половых гормонов:			
	– в упаковках	3,997	15,004	275,4
	– в ампулах	17,461	31,321	79,4
	– во флаконах	0,093	1,741	1772,0

ТАБЛИЦА 2. Производство основных фармакотерапевтических групп (окончание)				
	Наименование групп	Объем выпуска		Прирост/ спад, %
		2019 г.	2020 г.	
9	Препараты противомикробные для системного использования:			
	– в упаковках	184,190	254,238	38,0
	– в ампулах	51,197	47,786	-6,7
10	Препараты противоопухолевые и иммуномодуляторы:			
	– в упаковках	38,315	45,662	19,2
	– в ампулах	15,372	21,023	36,8
11	Препараты для лечения костно-мышечной системы:			
	– в упаковках	3,418	2,339	-31,6
	– во флаконах			
12	Препараты для лечения нервной системы:			
	– в упаковках	158,735	162,828	2,6
	– в ампулах	67,519	73,411	8,7
13	Препараты для лечения органов дыхательной системы:			
	– во флаконах	10,414	33,469	221,4
	– в тубах	13,446	11,450	-14,8
14	Препараты для лечения нервной системы:			
	– в упаковках	551,663	606,060	9,9
	– в ампулах	317,844	287,337	-9,6
15	Препараты для лечения заболеваний органов чувств:			
	– во флаконах	23,671	71,182	200,7
	– в тубах			
16	Препараты для лечения заболеваний органов чувств:			
	– в упаковках	10,449	9,999	-4,3
	– во флаконах	3,201	7,495	134,2
17	Препараты для лечения заболеваний органов дыхания:			
	– в тубах	0,000	0,130	-
	– во флаконах			
18	Препараты для лечения органов дыхательной системы:			
	– в упаковках	295,496	286,216	-3,1
	– в ампулах	50,308	73,464	46,0
19	Препараты для лечения заболеваний органов чувств:			
	– во флаконах	54,674	67,900	24,2
	– в тубах			
20	Препараты для лечения заболеваний органов чувств:			
	– в упаковках	79,533	64,020	-19,5
	– во флаконах	6,336	6,786	7,1
21	Препараты для лечения заболеваний органов чувств:			
	– в тубах	0,772	0,925	19,8
	– во флаконах			
22	Препараты для лечения заболеваний глаз в упаковках	79,530	63,954	-19,6

РИСУНОК 1. Доля федеральных округов России в объеме выпуска ЛС

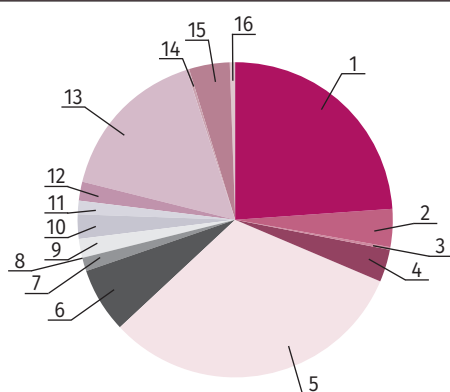


препараты, – 7,5% и фармацевтические фабрики – 2,0%.

ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ПРОИЗВОДСТВА ЛП

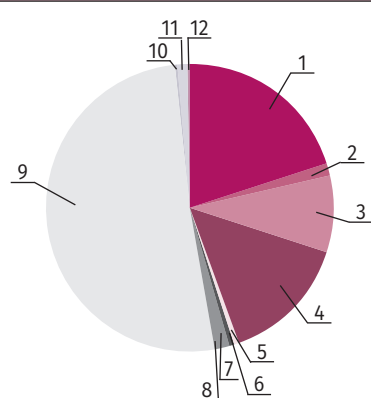
Динамика и структура выпуска ЛП по федеральным округам России представлена в табл. 1 и на рис. 1. Наибольший объем производства отмечался в Центральном федеральном округе – 264,935 млрд руб., или 54,54% от общего по России объема. Значительную долю занимает также Приволжский федеральный округ – 83,460 млрд руб., или 17,18%. При этом лучшие показатели динамики производства наблюдались

РИСУНОК 2. Структура производства отдельных видов фармакотерапевтических групп в упаковках



1. Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ, 24,09%
2. Препараты для лечения сахарного диабета, 3,76%
3. Добавки минеральные, 0,46%
4. Препараты, влияющие на кроветворение и кровь, 3,33%
5. Препараты для лечения сердечно-сосудистой системы, 31,42%
6. Препараты для лечения заболеваний кожи, 6,68%
7. Препараты для лечения мочеполовой системы и половые гормоны, 1,51%
8. Препараты гормональные для системного использования, кроме половых гормонов, 0,13%
9. Препараты противомикробные для системного использования, 1,76%
10. Препараты противоопухолевые и иммуномодуляторы, 2,69%
11. Препараты для лечения костно-мышечной системы, 1,18%
12. Препараты для лечения нервной системы, 1,88%
13. Препараты противопаразитарные, инсектициды и репелленты, 16,17%
14. Препараты для лечения органов дыхательной системы, 0,42%
15. Препараты для лечения заболеваний органов чувств, 4,14%
16. Препараты для лечения заболеваний глаз, 0,38%

РИСУНОК 3. Структура производства отдельных видов фармакотерапевтических групп в ампулах



1. Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ, 20,13%
2. Добавки минеральные, 1,38%
3. Препараты, влияющие на кроветворение и кровь, 8,53%
4. Препараты для лечения сердечно-сосудистой системы, 14,50%
5. Препараты для лечения заболеваний кожи, 0,70%
6. Препараты для лечения мочеполовой системы и половые гормоны, 0,34%
7. Препараты гормональные для системного использования, кроме половых гормонов, 1,66%
8. Препараты противомикробные для системного использования, 0,19%
9. Препараты противоопухолевые и иммуномодуляторы, 51,04%
10. Препараты для лечения костно-мышечной системы, 0,26%
11. Препараты для лечения нервной системы, 1,27%
12. Препараты для лечения органов дыхательной системы, 0,01%

в Северо-Кавказском федеральном округе: объем выпуска ЛП по сравнению с предыдущим годом увеличился в 1,72 раза. Необходимо отметить, что увеличение производства отмечалось во всех федеральных округах, выпускающих эту продукцию.

ВЫПУСК ФТГ И ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ЛС

Показатели выпуска ЛП по фармакотерапевтическим группам (ФТГ), включенным в Перечень номенклатуры Росстата, приведены в табл. 2. Лидерами по производству среди

ФТГ в упаковках являются препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний – 31,42% от общего объема выпуска основных ФТГ в упаковках; препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ – 24,09% и препараты противопаразитарные, инсектициды и репелленты – 16,17% (рис. 2). Среди ФТГ в ампулах наибольший удельный вес в общем объеме выпуска занимают препараты противоопухолевые и иммуномодуляторы – 51,04%; препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ – 20,13% и препараты для лечения сердечно-сосудистой системы – 14,50% (рис. 3).

Динамика производства фармацевтических субстанций приведена в табл. 3. Существенное увеличение выпуска за 2020 г. по сравнению с предыдущим годом отмечалось по лизину, кислоте глутаминовой и их солям; солям четвертичных и гидроксидам аммония; фосфоаминолипидам; амидам, их производным и солям – в 1,91 раза, т.е. 14 810,330 т. Кроме того, наблюдалось увеличение производства гликозидов, алкалоидов растительного происхождения, их солей, простых и сложных эфиров и прочих производных в 8,39 раза по сравнению с предыдущим годом, а их выпуск составил 176,5 т. Аналогичная картина по лактонам – прирост на 81,3%. Существенный спад отмечался по сульфамидам – в 1,65 раза, их производство снизилось до 22,04 т. Практически на уровне прошлого года осталось производство субстанций антибиотиков 560,130 т.

Среди готовых форм отдельных видов медицинской продукции существенный спад наблюдался по сывороткам и вакцинам в ампулах – в 4,05 раза (табл. 4). Выпуск этой продукции снизился до 4,787 млн амп. Существенное увеличение производства наблюдалось по вакцинам, анатоксинам и токсинам, применяемым в медицине, в дозах – в 1,20 раза.



ТАБЛИЦА 3. Производство фармацевтических субстанций

№	Наименование видов медицинской продукции	Объем выпуска, т		Прирост/ спад, %
		2019 г.	2020 г.	
1	Кислота салициловая, кислота О-ацетилсалициловая, их соли и эфиры сложные	2,200	2,200	0,0
2	Лизин, кислота глутаминовая и их соли; соли четвертичные и гидроксиды аммония; фосфоаминолипиды; амиды, их производные и соли	7 759,940	14 810,330	90,9
3	Лактоны, не вкл. в др. гр.; соед. гетероциклич. только с гетероатомом (атомами) азота, соед. неконденс. пиразольн. кольцо, пиримидин. кольцо, пиперазин. кольцо, неконденсир. триазиновое кольцо или фенотиазин. кольц. сист. без дальн. конденс.; гидантоин и его пр.	71,820	130,180	81,3
4	Сульфамиды	36,400	22,040	-39,5
5	Сахара химически чистые, не включенные в другие группировки, эфиры сахаров простые и сложные и их соли, не включенные в другие группировки	63,210	92,200	45,9
6	Провитамины, витамины и их производные	426,980	487,580	14,2
7	Гликозиды, алкалоиды растительного происхождения, их соли, простые и сложные эфиры и прочие производные	21,040	176,500	738,9
8	Антибиотики	560,700	560,130	-0,1
9	Железы и прочие органы; их экстракты и прочие вещества человеческого или животного происхождения, не включенные в другие группировки	546,710	630,823	15,4

Источник: Росстат

ТАБЛИЦА 4. Производство отдельных видов медицинской продукции

№	Наименование видов медицинской продукции	Объем выпуска, млн шт.		Прирост/ спад, %
		2019 г.	2020 г.	
1	Сыворотки и вакцины: – в дозах – в упаковках – в ампулах	13 844,968	13 801,260	-12,0
		50,607	55,101	8,2
		19,385	4,787	-6,9
2	Сыворотки иммунные: – в дозах – в упаковках – в ампулах	0,630	0,718	14,4
		0,270	0,300	140,8
		0,547	0,583	-29,1
3	Вакцины, анатоксины и токсины, применяемые в медицине: – в дозах – в упаковках – в ампулах	32,459	39,105	76,0
		43,396	46,747	4,2
		2,336	2,376	75,0
4	Вакцины, анатоксины и токсины, применяемые в ветеринарии: – в дозах – в упаковках	13 138,873	12 998,508	-12,5
		2,229	3,220	454,9
5	Реагенты диагностические и прочие фармацевтические препараты	32,757	46,920	36,0
6	Материалы клейкие перевязочные, кетгут и аналогичные материалы, аптечки и сумки санитарные	515,068	756,260	1,3
7	Материалы клейкие перевязочные	194,366	176,932	3,2
8	Материалы перевязочные и аналогичные изделия, пропитанные или покрытые лекарственными средствами	282,660	264,265	1,1
9	Аптечки и сумки санитарные для оказания первой помощи	2,415	3,283	37,5

Источник Росстат

ИСТОЧНИКИ

1. Королев М.А., Фигурнов Э.Б. *Статистика и экономический анализ в управлении народным хозяйством*. М.: Экономика; 1985.

2. Романова С.А. Выпуск лекарственных препаратов в 2019 году. *Ре медиум*. 2020;(1-3):68-70.

3. Романова С.А. Производство медицинской продукции: итоги 2019 года. *Ре медиум*. 2020;(4-6):87-91.

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-107-110>

Рейтинг предприятий фармпромышленности по объему валовой прибыли за 2020 год

Светлана Романова, «Ремедиум»

Одним из количественных критериев деловой активности в абсолютном выражении, по которому можно оценить результаты и эффективность основной производственной деятельности предприятий, является валовая прибыль. Рейтинг будет строиться не только на абсолютных показателях предприятий фармацевтической промышленности, таких как объемы валовой прибыли предприятий, но и на относительных или удельных – динамика изменения этих объемов. Рейтинг предприятий будет определяться с помощью одного из математических методов – метода суммы мест. Рейтинг проведен по данным государственной бухгалтерской отчетности 90 крупнейших предприятий фармацевтической промышленности. Необходимо отметить, что в рейтинге принимали участие только рентабельные предприятия отрасли.

Ключевые слова: фармацевтическая промышленность, предприятия, валовая прибыль, анализ, рейтинг

Pharmaceutical manufacturers ranking by gross profit in 2020

Svetlana Romanova, Remedium

The gross profit is one of the quantitative criteria of business activity in absolute terms, which can be used to assess the results and efficiency of the main production activities of enterprises. The ranking will be based not only on the absolute indicators of pharmaceutical manufacturers, such as the gross profit volume of enterprises, but also on relative or specific indicators – the trends in these volumes. The manufacturers ranking will be determined using one of the mathematical methods, which is called the sum of rankings.

The ranking was prepared using the state accounting data of the top 90 pharmaceutical manufacturers. It should be noted that only profitable industry enterprises were included in the ranking.

Keywords: pharmaceutical industry, enterprises, gross profit, analysis, ranking

РАНЖИР ПО ВАЛОВОЙ ПРИБЫЛИ

Объем валовой прибыли за 2020 г. по предприятиям фармпромышленности, вошедшим в рейтинг, увеличился по сравнению с предыдущим годом на 35,64% и составил 263,894 млрд руб.

По итогам 2020 г. лидерами по объему валовой прибыли стали:

- ЗАО «БИОКАД» – 1-е место в ранжире;
- АО «НИЖФАРМ» – 2-е место;
- АО «ГЕНЕРИУМ» – 3-е место;
- АО «ВАЛЕНТА ФАРМ» – 4-е место;
- ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕК-СРЕДСТВА» – 5-е место;
- ООО «ОЗОН» – 6-е место.

По динамике объема валовой прибыли по сравнению с 2019 г. лидировали:

ООО «ГИППОКРАТ», где прирост объема валовой прибыли составил 5 023,89%;

- АО «БИОХИМИК» – 584,393%;
- ЗАО «РЕСТЕР» – 481,61%.

РЕЙТИНГ ФАРМПРЕДПРИЯТИЙ

Сравнение мест в ранжире шестерки лидеров по двум критериям: валовой прибыли за 2020 г. и ее динамике показало, что у всех этих предприятий места в ранжире по объему валовой прибыли оказались выше, чем по динамике этого показателя.

В итоге в рейтинге предприятий по объему валовой прибыли и ее динамике (табл. 1) лидерами оказались:

- ЗАО «БИОКАД» – 1-е место;
- АО «НИЖФАРМ» – 2-е место;
- АО «ГЕНЕРИУМ» – 3-е место;
- АО «ВАЛЕНТА ФАРМ» – 4-е место;
- ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕК-СРЕДСТВА» – 5-е место;
- ООО «ОЗОН» – 6-е место.

Динамика топ-20 производителей фармацевтической продукции

по объему валовой прибыли представлена в табл. 2. Удельный вес этих предприятий в общем объеме валовой прибыли, участвующих в рейтинге предприятий, находится на уровне 74,39%. Доля 10 крупнейших предприятий в общем объеме валовой прибыли участвующих в рейтинге предприятий составил 50,40% за 2020 г.

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 объему валовой прибыли за 2013 год. *Ремедиум*. 2015;(1-2):64–68.
3. <http://www.finanaliz.ru>.
4. http://afdanalyse.ru/publ/finansovyj_analiz_fin_koefficienti.
5. <http://www.finchas.ru>.
6. http://polbu.ru/kovalev_ecanalysis/ch53_all.html.
7. <http://bp.ds31.ru/articles>.

ТАБЛИЦА 1. Рейтинг ведущих фармпредприятий по объему валовой прибыли за 2020 г.

Наименование предприятий, регионов	Место в ранжире по:		Место в рейтинге
	валовой прибыли	динамике	
ЗАО «БИОКАД» (С.-Петербург)	1	36	1
АО «НИЖФАРМ» (Нижегородская)	2	17	2
АО «ГЕНЕРИУМ» (Владимирская)	3	34	3
АО «ВАЛЕНТА ФАРМ» (Московская)	4	42	4
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА» (Курская)	5	68	5
ООО «ОЗОН» (Самарская)	6	19	6
АО «АКРИХИН» (Московская)	7	58	7
АО «ВЕРТЕКС» (С.-Петербург)	8	38	8
ЗАО «ЭВАЛАР» (Алтайский)	9	48	9
ЗАО «КАНОНФАРМА ПРОДАКШН» (Московская)	10	44	10
ЗАО «ФАРМФИРМА «СОТЕКС» (Московская)	11	47	11
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УФАВИТА» (Башкортостан)	12	76	12
ООО «ГРОТЕКС» (С.-Петербург)	13	18	13
АО «ФАРМАСИНТЕЗ» (Иркутская)	14	43	14
АО «БИОХИМИК» (Мордовия)	15	2	15
ООО «НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ» (Московская)	16	39	16
АО «АЛИУМ» (Московская)	17	55	17
АО «ПФК ОБНОВЛЕНИЕ» (Новосибирская)	18	11	18
ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (С.-Петербург)	19	40	19
ООО «АСТРАЗЕНЕКА ИНДАСТРИЗ» (Калужская)	20	12	20
ООО «ГЕРОФАРМ» (С.-Петербург)	21	54	21
ООО «НАТИВА» (Московская)	22	83	22
ОАО «СИНТЕЗ» (Курганская)	23	37	23
ФГУП СПБНИИВС ФМБА РОССИИ (С.-Петербург)	24	41	24
ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА» (Калужская)	25	78	25
АО «ВЕРОФАРМ» (Москва)	26	63	26
АО «КРАСНОГОРСКЛЕКСРЕДСТВА» (Московская)	27	65	27
АО «ФАРМ-СИНТЕЗ» (Москва)	28	60	28
ПАО «КРАСФАРМА» (Красноярский)	29	5	29
ООО «ПРАНАФАРМ» (Самарская)	30	31	30
ОАО «ИРБИТСКИЙ ХИМФАРМЗАВОД» (Свердловская)	31	6	31
ООО «КРКА-РУС» (Московская)	32	49	32
АО «ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ» (Татарстан)	33	16	33
ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ» (Хабаровский)	34	4	34
АО «ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС» (Московская)	35	59	35
ООО «ФЕРОН» (Москва)	36	23	36
ЗАО «БИОКОМ» (Ставропольский)	37	15	37
ООО «ЗАВОД МЕДСИНТЕЗ» (Свердловская)	38	8	38

ТАБЛИЦА 1. Рейтинг ведущих фармпредприятий по объему валовой прибыли за 2020 г. (продолжение)

Наименование предприятий, регионов	Место в ранжире по:		Место в рейтинге
	валовой прибыли	динамике	
АО «МЕДИСОРБ» (Пермский)	39	14	39
ПАО «БИОСИНТЕЗ» (Пензенская)	40	26	40
ЗАО «ОХФК» (Калужская)	41	32	41
АО «ФАРМЦЕНТР ВИЛАР» (Москва)	42	46	42
ЗАО «БФЗ» (Свердловская)	43	28	43
ООО «ИСТ-ФАРМ» (Приморский)	44	22	44
ЗАО «ВИФИТЕХ» (Московская)	45	62	45
ООО «ПРОМЕД» (Ростовская)	46	33	46
АО «ОРГАНИКА» (Кемеровская)	47	51	47
ООО «МОСФАРМ» (Московская)	48	56	48
ООО «ЭЛЛАРА» (Владимирская)	49	45	49
ЗАО «ЛЕККО» (Владимирская)	50	74	50
ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО» (Москва)	51	30	51
АО «АЛТАЙВИТАМИНЫ» Алтайский)	52	69	52
ООО «ФАРМАКОР ПРОДАКШН» (С.-Петербург)	53	67	53
ПАО «БРЫНЦАЛОВ-А» (Москва)	54	10	54
ЗАО «ЗИО – ЗДОРОВЬЕ» (Московская)	55	70	55
ООО «СЛАВЯНСКАЯ АПТЕКА» (Владимирская)	56	7	56
АО «ВЕКТОР-МЕДИКА» (Новосибирская)	57	13	57
ООО «МАКИЗ-ФАРМА» (Москва)	58	27	58
ООО «САМСОН-МЕД» (С.-Петербург)	59	79	59
ООО «НПО «ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ» (Нижегородская)	60	25	60
АО «УСОЛЬЕ-СИБИРСКИЙ ХИМФАРМЗАВОД» (Иркутская)	61	9	61
ЗАО «БЕРЛИН-ФАРМА» (Калужская)	62	80	62
ЗАО «САНОФИ ВОСТОК» (Орловская)	63	73	63
АО «АЛСИ ФАРМА» (Москва)	64	24	64
ОАО «УРАЛБИОФАРМ» Свердловская)	65	21	65
ООО «СЕРВЬЕ РУС» (Москва)	66	61	66
ООО «МНПК «БИОТИКИ» (Москва)	67	66	67
ЗАО «ЭКОЛАБ» (Московская)	68	53	68
ЗАО «МОСКОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА» (Москва)	69	64	69
ОАО «МАРБИОФАРМ» (Марий Эл)	70	29	70
АО «НОВОСИБХИМФАРМ» (Новосибирская)	71	72	71
ООО «ГИППОКРАТ» (Самарская)	72	1	72
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКИХИМФАРМ» (Томская)	73	71	73
ООО «ТУЛЬСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА» (Тульская)	74	35	74

ТАБЛИЦА 1. Рейтинг ведущих фармпредприятий по объему валовой прибыли за 2020 г. (окончание)

Наименование предприятий, регионов	Место в ранжире по:		Место в рейтинге
	валовой прибыли	динамике	
ОАО «ФИРМА МЕДПОЛИМЕР» (С.-Петербург)	75	82	75
ООО «ИНФАМЕД» (Московская)	76	77	76
ФКП «АРМАВИРСКАЯ БИОФАБРИКА» Краснодарский)	77	50	77
ОАО «САМАРАМЕДПРОМ» Самарская)	78	20	78
ООО «АВЕКСИМА СИБИРЬ» (Кемеровская)	79	57	79
ОАО НПК «ЭСКОМ» (Ставропольский)	80	81	80
ОАО «ТХФЗ» (Тюменская)	81	52	81
ООО «ХЕМОФАРМ» (Калужская)	82	75	82
ЗАО «РЕСТЕР» (Удмуртская)	83	3	83

ТАБЛИЦА 2. Топ-20 предприятий по объему валовой прибыли

Наименование предприятий, регионов	Темп роста объема валовой прибыли, %	Удельный вес в общем объеме, %		Прирост доли, пункты
		2019 г.	2020 г.	
Всего по топ-20 производителям, в т. ч.:	140,3	71,92	74,39	2,47
ЗАО «БИОКАД» (С.-Петербург)	139,8	9,59	9,88	0,30
АО «НИЖФАРМ» (Нижегородская)	177,2	6,01	7,85	1,84
АО «ГЕНЕРИУМ» (Владимирская)	147,6	5,74	6,25	0,51
АО «ВАЛЕНТА ФАРМ» (Московская)	135,1	4,84	4,83	-0,02
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА» (Курская)	93,1	5,73	3,94	-1,80
ООО «ОЗОН» (Самарская)	171,3	3,07	3,88	0,81
АО «АКРИХИН» (Московская)	114,4	4,59	3,87	-0,72
АО «ВЕРТЕКС» (С.-Петербург)	139,1	3,66	3,75	0,09
ЗАО «ЭВАЛАР» (Алтайский)	125,1	3,35	3,09	-0,26
ЗАО «КАНОНФАРМА ПРОДАКШН» (Московская)	134,0	3,11	3,07	-0,04
ЗАО «ФАРМФИРМА «СОТЕКС» (Московская)	132,9	3,04	2,98	-0,06
ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УФАВИТА» (Башкортостан)	80,9	4,63	2,76	-1,87
ООО «ГРОТЕКС» (С.-Петербург)	174,4	2,07	2,67	0,59
АО «ФАРМАСИНТЕЗ» (Иркутская)	135,1	2,64	2,63	-0,01
АО «БИОХИМИК» (Мордовия)	684,4	0,48	2,43	1,95
ООО «НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ» (Московская)	138,0	2,25	2,29	0,04
АО «АЛИУМ» (Московская)	117,9	2,54	2,21	-0,33
АО «ПФК ОБНОВЛЕНИЕ» (Новосибирская)	214,8	1,36	2,15	0,79
ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (С.-Петербург)	137,9	1,93	1,96	0,03
ООО «АСТРАЗЕНЕКА ИНДАСТРИЗ» (Калужская)	201,9	1,29	1,93	0,63
Прочие предприятия	123,7	28,08	25,61	-2,47



ФАРМПОСТ

14.03.06. Фармакология,
клиническая фармакология

14.04.03. Организация
фармацевтического дела



Доступность vs инновации: в поисках баланса

Екатерина Куминова, «Ремедиум»

Руководители фармкомпаний обсудили проблему лекарственного обеспечения в рамках Российского фармацевтического форума в Санкт-Петербурге

60% пациентов приобретают назначенные им лекарства за собственные деньги. На фоне все понижающейся покупательной способности им все чаще приходится экономить на своем здоровье, отказываясь от покупки лекарств, – такие выводы делают руководители фармкомпаний, анализируя ситуацию на российском рынке лекарств. Регулирование российского фармрынка, а также внешнеполитический контекст разделили его участников на местных и иностранных, патентообладателей и производителей дженериков, а их продукты – на доступные и инновационные. Это разделение диктует различия в возможностях для участников рынка. Но остается и то, что их объединяет, ведь и те и другие заинтересованы в разумном ценообразовании, в доступе к госзакупкам и в том, чтобы их препараты попадали к пациентам. Эта общая цель в очередной раз собрала на одной дискуссионной площадке представителей ведущих российских и иностранных фармкомпаний.

Пандемия коронавирусной инфекции вызвала глобальный кризис на рынке активных фармацевтических субстанций (АФС)

и интермедиатов – химических соединений, необходимых для их синтеза. Резкое увеличение заболеваемости COVID-19 в Индии стало причиной роста цен по ряду позиций. 85% индийского рынка зависит от Китая, закрывшего границы. В результате на второй волне пандемии стоимость субстанций в Индии выросла на 300%. Об этом рассказал директор ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» **Владислав Шестаков**. «В 2020 г. наблюдался большой дефицит по ряду субстанций, у нас поставки из юго-восточной Азии составляют 85–90%, пришлось оперативно создавать условия для производства субстанций по полному циклу в нашей стране», – отметил он. По его словам, объем импорта субстанций для ЖНВЛП в 2020 г. составил 11,6 тыс. тонн, или 124 млрд руб. Для сравнения: в 2019 г. он составил 10 тыс. тонн, или 91 млрд рублей. Текущая ситуация влияет на ценообразование ГЛФ.

«Постановление правительства РФ №171 от 31.10.2020 г., позволившее в ускоренном порядке менять цены, временно решило проблему, но для исправления нужен системный

подход в ценообразовании, межведомственное взаимодействие с участием Минздрава, Минпромторга, ФАС и других структур, а также диалог регулятора с отраслью», – считает спикер. Вымывание дешевых российских препаратов с рынка началось задолго до пандемии, они замещались более дорогими импортными аналогами, но когда разразилась пандемия и в мире выросла потребность в антибиотиках, иностранные поставщики принялись обеспечивать свои внутренние рынки, а у нас возникла серьезная дефектура этих лекарств. По словам президента компании «Активный компонент» **Александра Семенова**, в настоящее время только 6% фармсубстанций производится в России – для ЖНВЛП и других стратегически важных позиций. «Создание производства ФС – это очень долгосрочная инвестиция, долго и трудно окупаемая, инвестиционный цикл длиннее, т.к. рентабельность меньше», – отметил он. – Сегодня на первый план выходит дефицит фармсубстанций, и через два года мы будем говорить об этой проблеме в масштабе всего мира, а не только в РФ. На протяжении последних 3 лет Китай,

озабоченный экологической обстановкой, закрывает в день по 1–2 завода, которые производят либо химические интермедиа, либо активные ФС. При этом пытаются перенастроить свою промышленность на выпуск дешевых, эффективных, качественных дженериков».

Эффективное лекарственное обеспечение и достижение целевого показателя по продолжительности жизни 78+ невозможно при доле ВВП в 3–4%, которая тратится на здравоохранение, считает генеральный директор «Санofi-Евразия» **Оксана Монж**.

«Страны, имеющие такую продолжительность жизни и выше, тратят как минимум в два раза больше, – отметила спикер. – У нас проводится очень много работы – это и онкологическая программа, и расширение ВЗН, и внимательное отношение к орфанным заболеваниям, кардиограмма, расширение льготных списков с инновационными препаратами, но мы по-прежнему работаем отдельными программами и выявляем заболевания или на самой острой, или на поздней стадии. А между тем инвестиции в более раннее лечение, в превентивные меры наиболее экономически целесообразны».

На российский рынок приходит все больше инновационных препаратов. Но чтобы они стали доступными для пациентов, например, по программе высокотратных нозологий, нужно показать их нулевое влияние на бюджет в рамках первого календарного года после включения препарата в список, сетует глава представительства. «Это приводит к тому, что производитель встает перед выбором: либо давать очень серьезный дисконт к уже и так минимальной референтной цене, или вовсе не выводить препарат на российский рынок, – пояснила О. Монж. – Дисконты у нас иногда составляют 50–70% ниже минимальной зарегистрированной референтной цены». Чтобы обеспечивать инновационный цикл, необходимо вкладывать в НИР 10–25% оборота в год, для этого компания должна быть прибыльной, подчеркнула она. Кроме существующей в России системы закупки ЛП

представителя иностранной фарм-компания беспокоит и политика охраны интеллектуальных прав, в частности недавний опыт принудительного лицензирования.

«У нас растет количество патентных споров, оспариваются патенты, действующие во многих странах мира, зарегистрированные в соответствии с действующим законодательством РФ», – отметила спикер. По ее мнению, это препятствует здоровой конкуренции как стимулу развития.

При существующих правилах выдачи патентов патентные споры неизбежны, считает генеральный директор «Герофарм» **Петр Родионов**, это позволяет хоть как-то бороться с вечнозелеными патентами и существующими благодаря им монополиями.

«Доступность инноваций, как мне кажется, снижается потому, что рынок заполняют псевдоинновации, – отметил он. – Речь не идет о корневых патентах на реальные инновации – такие патенты нужны и важны, они драйвят рынок и науку. Я говорю о таких минорных изменениях, как дозировка, форма выпуска, форма таблетки, вспомогательные вещества. Есть коллеги, которые регистрируют форму таблетки, и считают, что это инновация, – такие вещи не должны патентоваться, это замедляет развитие рынка. Необходимо навести порядок в правилах выдачи патентов на препараты с такими незначительными изменениями. Причем действие этих изменений мы увидим на рынке только через 25 лет, т.к. патенты, которые выдаются сейчас, будут действовать 20 лет, потом на 5 лет их еще можно будет продлить».

По мнению спикера, Россия стоит на пороге колоссального вызова, связанного с доступностью лечения препаратами генной терапии. Закупку такого препарата, как «Золгенсма», стоящего 2 млн долл. на одного пациента, Родионов назвал бюджеторазрушающей.

«Этот препарат практически недоступен не только в РФ, но и большинству систем здравоохранения в мире, – подчеркнул он. – Поэтому нужна индустрия, которая будет способна

за короткое время воссоздавать такие препараты. Возможно, для этого понадобится механизм принудительного лицензирования, чтобы появились эти препараты в 10 или в 50 раз дешевле». Между тем активно обсуждается возможность временной приостановки действия патентов на технологии производства вакцин от COVID-19, в поддержку этой инициативы выступает не только Россия, но и США, Индия, ряд стран ВТО и Всемирная организация здравоохранения¹.

«С точки зрения спасения населения – это благо, но с точки зрения экономических потерь, в т.ч. для российских компаний-разработчиков, – это определенная угроза, и непонятно, каким образом это компенсировать, – прокомментировал этот факт генеральный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей **Виктор Дмитриев**. – Не повод ли это к тому, что потом можно будет еще что-то отменить?»

Российские фармпроизводители не могут не признавать зависимости от западных технологий, многие из которых локализованы на их производственных площадках в России. Но постепенно российская фарма из роли догоняющих переходит в лидеры гонки, как это случилось на примере вакцин от коронавируса. Несмотря на то что в этих вакцинах сегодня одинаково нуждаются все страны Земли, в решении вопроса их доступности не обошлось без большой политики, считает президент «Нанолек» **Владимир Христенко**. «Сейчас вакцина всем нужна одинаково. Но именно политическим образом решаются вопросы распределения вакцин, доступности их, патентов. Кто получит вакцину, когда, где она будет зарегистрирована, а где не будет зарегистрирована, кому пойдут первые дозы, по какой цене – это все не экономические, а политические вопросы, – отметил он. – Но мир поменялся, и теперь российские компании

¹ Российская газета. 7.05.2021. Режим доступа: <https://rg.ru/2021/05/07/voz-prizvala-vremennno-otkazatsia-ot-patentnoj-zashchity-vakcin-ot-COVID-19.html>; РБК. 8.05.2021. Режим доступа: <https://rbc.ru/politics/08/05/2021/60950a4c9a794771562753a5>.

Преемственность поколений: GxP-академия объединит опыт и знания фармацевтических инспекторов

Вера Капля-Бубенец, «Ремедиум»

Проблема преемственности знаний и передачи высоких стандартов в области соблюдения требований GMP при производстве лекарственных препаратов и проведении инспекций фармзаводов теперь решена. В Москве открыта Евразийская академия надлежащих практик, которая поможет привести к общему знаменателю подходы к инспектированию на едином рынке ЕАЭС. Этот проект позволит удовлетворить высокую потребность в повышении квалификации не только GMP-инспектората, но и всех участников рынка.

Ключевые слова: Академия надлежащих практик, ЕАЭС, ФБУ «ГИЛС и НП», GMP

В год своего пятилетия Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик (ФБУ «ГИЛС и НП») учредил Евразийскую академию надлежащих практик. Это первая на территории ЕАЭС организация, в которой будут обучаться как фармацевтические инспекторы разных стран, так и специалисты отрасли. Торжественное открытие академии состоялось 22 апреля в Торгово-промышленной палате Российской Федерации при участии первых лиц профильных министерств и ведомств государств – членов Евразийского экономического союза, Евразийской экономической комиссии, представителей регуляторных органов союзных государств, отраслевых сообществ и ассоциаций.

Подобные образовательные учреждения есть во многих странах с развитой регуляторной системой в фармацевтической области. Однако до сих пор российские инспекторы были вынуждены проходить дорогостоящее обучение в Дании. «Идея создания GxP-академии возникла еще на этапе становления нашего инспектората, которому в этом году исполнилось пять лет. Еще тогда мы понимали, что крайне важно развивать собственные программы повышения квалификации как фармацевтических инспекторов, так и профильных специалистов», – отметил заместитель руководителя российского GMP-инспектората, директор ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторга России Владислав Шестаков. Он

добавил, что еще пять лет назад проверки предприятий, поставляющих лекарства на российский рынок, проводила команда из 15 инспекторов, к настоящему дню их число выросло до 63. При этом, несмотря на небольшой штат, за 5 лет российский GMP-инспекторат провел более 2 390 инспекций в 71 стране по всему миру, было выдано 1 861 заключение.

Участники торжественной церемонии приветствовали открытие академии. Выступая с приветственной речью, исполнительный директор Союза профессиональных фармацевтических организаций Лилия Титова подчеркнула важность организации GxP-академии, отметив, что это «востребованный проект, проект сегодняшнего времени».

Значимость открытия единой образовательной организации для фармацевтических инспекторов сложно переоценить, ведь именно от соблюдения отраслевых стандартов и последовательного контроля зависят качество и безопасность лекарственных средств, которые попадают пациентам. «Инспекторы GMP – гаранты защиты здоровья населения. Насколько инспектора будут компетентными, настолько будут защищены наши граждане. На едином рынке ЕАЭС подходы к инспектированию также должны быть идентичными, это очень важно», – заметил руководитель отдела надлежащей фармацевтической практики Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика

Габриеляна (Армения) Мкртыч Шакарян.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Основной целью академии является передача знаний, повышение квалификации и развитие новых компетенций не только фармацевтических инспекторов из разных стран, но и представителей служб качества фармпредприятий. «Создание GxP-академии – это, с одной стороны, важный шаг последовательного развития наших компетенций, а с другой стороны, надежный фундамент для создания преемственности в передаче наших знаний и навыков. Ведь крайне важно делиться практическим опытом: это и социально важное обязательство, и общественный долг, и ответственная миссия перед современной историей», – отметил Владислав Шестаков. По его словам, именно преемственность знаний, передача опыта и высоких стандартов станут определяющим принципом формирования лекарственной безопасности во всем мире.

В ПАРТНЕРСТВЕ С ЕЭК

Важным шагом партнерского взаимодействия по объединению и передаче накопленных знаний стало подписание программы сотрудничества между Академией надлежащих практик и Евразийской экономической комиссией (ЕЭК). Подписи под программой совместных действий на ближайшие два года поставили исполнительный директор

ГхР-академии Андрей Егоров и заместитель директора Департамента технического регулирования и аккредитации ЕЭК Джаныл Джусупова. Программа содержит три основных блока: повышение информированности представителей государственных органов, а также организаций, занимающихся вопросами надлежащих практик ЕАЭС; координацию специализированных образовательных программ; организацию информационного обмена между ЕЭК и академией.

НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Пройти обучение в академии можно будет уже с сентября 2021 г. Учебная программа рассчитана как на специалистов широкого профиля, чья деятельность напрямую не связана с GMP-правилами, так и на узких специалистов, непосредственно работающих с требованиями GxP. Всего подготовлены четыре учебные программы: две программы для инспекторов и аудиторов, программа для специалистов служб качества и для руководителей

фармпредприятий. Как рассказал Владислав Шестаков, курс для руководителей фармацевтических предприятий был создан специально по запросу игроков рынка, т. к. им необходимы знания о современных стандартах и требованиях регуляторов. Стоимость курсов станет известна в начале июня, тогда же можно будет записаться на обучение. Однако это только одно направление деятельности академии, второе заключается в проведении исследований и экспертизы. Евразийская академия надлежащих практик должна стать местом создания единых подходов к инспектированию, разъяснения требований правил GMP в рамках Союза. Именно тут будет формироваться единый профессиональный взгляд на требования к фармпроизводству и специалистам фармотрасли. Кроме того, академия будет участвовать в развитии отраслевого законодательства стран ЕАЭС, а также в его гармонизации с международным законодательством.

Исполнительным директором академии назначен Андрей Егоров, первый заместитель директора ФБУ «ГИЛС и НП». Глава ФБУ «ГИЛС и НП» Владислав Шестаков стал президентом правления на срок до 21 апреля 2023 г. В попечительский совет академии под председательством Рамила Хабриева, научного руководителя ФГБНУ «Национальный НИИ общественно-го здоровья им. Семашко», вошли: Надежда Дараган, исполнительный директор, председатель Координационного совета Национальной ассоциации производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий «АПФ»; Владимир Шипков, исполнительный директор Ассоциации иностранных фармацевтических производителей; Станислав Наумов, председатель правления Ассоциации фармацевтических производителей России и других стран ЕАЭС; Лилия Титова, исполнительный директор Союза профессиональных фармацевтических организаций.



www.remedium-journal.ru

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

Тел.: 8 495 780 3425

remedium@remedium.ru

www.remedium.ru

На ПМЭФ был подписан ряд соглашений в области фармацевтической и медицинской промышленности

Екатерина Куминова, «Ремедиум»

Петербургский международный экономический форум 2–5 июня 2021 г. стал первым и самым масштабным в мире деловым событием офлайн-формата после вынужденного перерыва из-за пандемии коронавируса. Как сообщает организатор форума Фонд Росконгресс, за четыре дня работы было подписано беспрецедентное количество соглашений – более 890, на общую сумму 4 трлн 266 млрд 600 млн руб.¹ Для сравнения: в 2019 г. было подписано 745 соглашений на сумму 3 трлн 271 млрд руб. Мы подготовили краткий обзор соглашений в области фармацевтической и медицинской промышленности, достигнутых в ходе ПМЭФ-2021.

Российская компания «Герофарм» подписала Меморандум о намерениях в области производства и поставок инсулина и вакцины ЭпиВакКорона с бразильской фармацевтической компанией Uniao Quimica Farmaceutica Nacional S/A. Также о поставках ЭпиВакКорона компания подписала соглашение с Венесуэлой.

Меморандум о научно-технологическом сотрудничестве в области онкологии подписали правительство Рязанской области, Скопинский фармацевтический завод и «Новартис Фарма». Главной целью документа является совершенствование организации диагностики и лечения онкологических заболеваний путем внедрения современных технологических решений и, как следствие, снижение уровня смертности и повышение качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями.

Еще один меморандум о сотрудничестве «Новартис Фарма» и «Скопинфарм» подписали с ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» – он касается реализации проекта «Неонатальный скрининг по раннему выявлению пациентов со спинальной мышечной атрофией и первичными иммунодефицитами в РФ». Это пилотный проект по массовому обследованию новорожденных, который

позволит усовершенствовать систему выявления пациентов со СМА и первичными иммунодефицитами на ранних стадиях. Предполагается, что в дальнейшем успешные результаты проекта могут быть масштабированы на все российские регионы [1].

Международные фармацевтические компании GSK и Servier подписали совместное заявление о возможностях по расширению объемов высокотехнологичного производства лекарственного препарата для лечения ВИЧ-инфекции долутегавира на московском производственном комплексе «Сервье РУС». Проект локализации производства этого препарата реализуется с 2016 г. Полномасштабное производство полного цикла было запущено в 2019 г., с тех пор было изготовлено и отгружено более 2 млн упаковок долутегавира. Объявленные в рамках ПМЭФ возможности также позволят в дальнейшем расширить портфель локально производимых инновационных антиретровирусных лекарственных препаратов на площадке «Сервье РУС» в Москве [2].

На полях форума о создании локального производства магнитно-резонансных томографов (МРТ) объявили GE Healthcare и АО «Русатом Хэлскеа». Это первый проект GE в области локализации производства МРТ в России, суммарный объем инвестиций в проект превышает 8,5 млн долл.

Локализация предусматривает создание современной площадки

производства трех моделей МРТ: Signa Creator, Signa Explorer, Signa Voyager. Они относятся к самому востребованному на рынке сегменту систем с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Эти машины помогают в диагностике онкологических и кардиологических заболеваний, используются в медицинских учреждениях любого уровня – от поликлиник до федеральных научных центров. Производственная мощность предприятия позволит выпускать до 50 единиц МРТ ежегодно [3].

Холдинг «Швабе» госкорпорации Ростех построит ряд объектов, включая центр оказания высокотехнологичной медицинской помощи по акушерству, неонатологии и охране репродуктивного здоровья в Магадане. Организатором финансирования выступит Новикомбанк, опорный банк госкорпорации Ростех. Подрядчиком – уральский оптико-механический завод (УОМЗ) холдинга «Швабе». Соглашение о стратегическом сотрудничестве с ними, а также губернатором Магаданской области Сергеем Носовым было подписано на полях ПМЭФ.

Стоимость объектов составит 8 млрд руб. [4].

Структуры Ростеха «Швабе» и «РТ-Развитие бизнеса» подписали трехстороннее соглашение о создании единой службы клинической лабораторной диагностики с инвестиционным холдингом «Ташир МЕДИКА». Новый федеральный оператор должен

¹ Учтены соглашения, суммы которых не являются коммерческой тайной.

будет консолидировать лабораторные исследования в регионах РФ, что позволит оптимизировать затраты на их проведение и расширить перечень возможных анализов. В ходе реализации проекта планируется создать сеть медицинских центров лабораторной диагностики в нескольких регионах РФ, а также содействовать локализации производства оборудования и реагентов для инвитро-диагностики на территории Российской Федерации [5]. «Национальная иммунобиологическая компания» госкорпорации Ростех и правительство Рязанской области заключили соглашение о совместной реализации масштабного инвестиционного проекта по увеличению производства в регионе современных средств иммунопрофилактики гриппа. По условиям соглашения в течение ближайших трех лет на биофармацевтическом предприятии «ФОРТ» (входит в состав холдинга «Нацимбио») в Рязани будут удвоены объемы выпуска гриппозных вакцин в год. «Нацимбио» инвестирует в проект 3 млрд руб., направленные на закупку новых производственных линий для завода «ФОРТ» [6]. В рамках другого соглашения, подписанного на форуме, «Нацимбио» построит новые производственные корпуса для филиалов НПО «Микроген» в Уфе, Перми и Томске для выпуска биотехнологических лекарственных препаратов, в т.ч. КОВИД-глобулин, предназначенного для лечения коронавирусной инфекции. Финансовую поддержку проекту планируют оказать государственная корпорация развития «ВЭБ.РФ» и опорный банк Ростеха – Новикомбанк. По словам главы «Нацимбио», сумма инвестиций составит несколько десятков миллиардов рублей, в результате чего на основе «Микрогена» будет создана современная научно-производственная база для разработки и промышленного выпуска актуальных для общественного здравоохранения биотехнологических ЛП [7].

Меморандум о развитии производства лекарственных препаратов на территории Санкт-Петербурга был подписан правительством Санкт-Петербурга, компанией «БИОКАД» и Научно-технологической фармацевтической фирмой «ПОЛИСАН». Суммарный объем инвестиций по проекту составит не менее 5,8 млрд руб. В рамках договоренностей «Биокад» осуществит организацию и техническое оснащение производства для выпуска и разработки оригинальных ЛП, включая иммунобиологические, инвестируя в проект не менее 4,3 млрд руб. «НТФФ «ПОЛИСАН» организует асептическое производство иммунобиологических препаратов, проведет научно-исследовательские работы по созданию новых оригинальных лекарств, при этом инвестирует в проект не менее 1,5 млрд руб. [8]. Компания «Такеда Россия» и правительство Ярославской области подписали соглашение о намерениях по расширению локализации производства инновационных лекарственных средств на заводе компании в г. Ярославле. В рамках соглашения до конца декабря 2027 г. компания планирует инвестировать 2,3 млрд руб. в локализацию новых инновационных лекарственных препаратов. Компания «Такеда» является одним из первых резидентов Ярославского фармацевтического кластера. В этом году она начала производить в России полный цикл инновационного орфанного препарата для лечения множественной миеломы, еще несколько проектов локализации находятся на разной стадии осуществления [9]. В рамках ПМЭФ подписано соглашение о сотрудничестве между Калужской областью и компанией «Медицинские изделия 21» о создании производства медицинских смотровых перчаток из синтетического каучука (нитрила). Соглашением предусмотрено строительство предприятия на боровской площадке особой экономической

зоны «Калуга». Предполагаемая мощность линии – 70 млн пар в год. Объем инвестиций – 400 млн руб. В дальнейшем компания планирует масштабировать проект до 2 и более аналогичных линий. Предполагаемый поставщик производственного сырья – ПАО «Сибур». Старт производства запланирован на 2022 г. [10].

ООО «ПСК Фарма» и правительство Московской области подписали соглашение о строительстве корпуса для производства онкологических препаратов и активных фармацевтических субстанций в Дубне. «ПСК Фарма» инвестирует в проект 3 млрд руб. Первую очередь завода начали строить в 2017 г., сейчас там выпускают 25 препаратов в семи лекарственных формах, в т.ч. из списка ЖНВЛП. Новый проект планируется реализовать до конца 2023 г. В 2019 г. стало известно, что Московская область заключила с «ПСК Фарма» офсетный контракт на поставку лекарств со встречными инвестиционными обязательствами в размере 1,678 млрд руб. [11].

«Фармасинтез» построит фармацевтический завод по производству парентерального (внутривенного) питания в Боровском районе Калужской области на территории особой экономической зоны «Калуга».


По словам президента «Фармасинтеза» Викрама Пунии, в настоящее время 95% таких препаратов в России составляет импорт. Компания также намерена инвестировать свыше 4 млрд руб. в создание производства кардиологических препаратов в Тюменской области. Соответствующее соглашение было заключено на форуме 3 июня между «Фармасинтез-Тюмень» (входит в ГК) и правительством региона [12]. О реконструкции производственного комплекса на своем заводе в Подольске Московской области на ПМЭФ-21 объявила компания «Петровакс Фарм», инвестиции в проект составят 1 млрд руб. «Петровакс Фарм» ранее сообщил, что собирается наладить

на предприятии производство противокоронавирусной вакцины Конвидеция (Convidicea), разработанной китайской фармкомпанией CanSinoBiologics. В России препарат проходит регистрацию по ускоренной процедуре [12].

Правительство Нижегородской области и АО «Нижфарм», российская производственная площадка международной компании STADA, 4 июня подписали

меморандум о намерениях реализации инвестиционного проекта на территории Нижегородской области. Группа STADA планирует инвестировать около 10 млн евро в проект по локализации производства ряда ЛП со своих зарубежных производственных площадок на территорию завода «Нижфарм» в течение ближайших трех лет. Планируется реализовать проект до 2024 г., продукты этого

производства намечено реализовывать как на внутреннем рынке России, так и на экспорт [13].

Компания Abbott объявила о планах инвестировать 300 млн руб. в открытие нового научно-технического производственного центра в России. Он будет базироваться в Белгороде и сосредоточится на разработке и локализации новых ЛП с использованием научно-технических стандартов мирового уровня [14]. 

ИСТОЧНИКИ

1. Официальное сообщение на сайте Минпромторга РФ, 04.06.2021. Режим доступа: https://minpromtorg.gov.ru/press-centre/news/#!na_pmef_podpisali_soglasheniya_v_oblasti_farmpromyshlennosti.
2. Совместный пресс-релиз компаний GSK и Servier.
3. GE Healthcare локализует производство МРТ в России, Remedium.ru, 04.06.2021. Режим доступа: <https://remedium.ru/news/ge-healthcare-lokalizuet-proiz>.
4. Официальное сообщение на сайте Ростеха, 04.06.2021. Режим доступа: <https://rostec.ru/media/pressrelease/rostekh-postroit-roddom-i-vysokotekhnologichnyy-medtsentr-v-magadane>.
5. Официальное сообщение на сайте Ростеха, 03.06.2021. Режим доступа: <https://rostec.ru/media/pressrelease/rostekh-i-tashir-medika-obyavili-o-sozdanii-federalnogo-operatora-v-oblasti-meditsinskoj-diagnostiki>.
6. Официальное сообщение на сайте Ростеха, 03.06.2021. Режим доступа: <https://rostec.ru/media/pressrelease/rostekh-vdvoe-velichit-obemy-proizvodstva-vaktsin-ot-grippa-v-ryazanskoy-oblasti>.
7. Официальное сообщение на сайте Ростеха, 03.06.2021. Режим доступа: <https://rostec.ru/media/pressrelease/rostekh-sozdast-novye-proizvodstva-na-baze-mikrogena-pri-podderzhke-veb-rf-inovikombanka>.
8. Фармпром.рф, 07.06.2021. Режим доступа: <https://pharmprom.ru/biocad-i-polisan-investiruyut-v-proizvodstvo-lekarstv-v-peterburge>.
9. GxP News, 03.06.2021. Режим доступа: <https://gxpnews.net/2021/06/takeda-investiruet-23-mlrd-v-lokalizaciyu-proizvodstva-innovacionnyh-lp-v-yaroslavle>.
10. Фармпром.рф, 03.06.2021. Режим доступа: <https://pharmprom.ru/medicinskie-izdeliya-21-budut-proizvodit-v-oez-kaluga-medicinskie-perchatki>.
11. Vademecum, 04.06.2021. Режим доступа: <https://vademecum.ru/news/2021/06/04/psk-farma-investiruet-3-mlrd-rublej-v-stroitelstvo-vtoroy-ocheredi-farmzavoda-v-dubne>.
12. Vademecum, 04.06.2021. Режим доступа: <https://vademecum.ru/news/2021/06/04/farmasintez-vlozhit-2-mlrd-rublej-v-stroitelstvo-zavoda-v-kaluzhskoy-oblasti>.
13. Фармпром.рф, 04.06.2021. Режим доступа: <https://pharmprom.ru/stada-planiruet-investirovat-okolo-10-mln-evro-v-lokalizaciyu-na-nizhfarme>.
14. Фармпром.рф, 04.06.2021. Режим доступа: <https://pharmprom.ru/abbott-otkroet-v-rossii-novyy-nauchno-texnicheskij-proizvodstvennyj-centr>.

Производство медицинской продукции за февраль 2021 года

По данным Росстата, индекс физического объема за февраль 2021 г. по крупным, средним и малым организациям по отношению к предыдущему месяцу по кодам ОКВЭД2 составил:

- 21 «Производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях», в данном отчетном периоде определился на уровне 100,4%.
- 21.1 «Производство фармацевтических субстанций» – 101,7%.

- 21.2 «Производство лекарственных препаратов и материалов, применяемых в медицинских целях» – 100,3%.

- 32.5 «Производство медицинских инструментов и оборудования» – 130,8%.

- 26.6 «Производство облучающего и электротерапевтического оборудования, применяемого в медицинских целях» – 120,1%.



ТАБЛИЦА. Рейтинг федеральных округов по выпуску медицинской продукции за февраль 2021 года

Рейтинг	Наименование федеральных округов	Объем производства, млн руб.	Индекс роста к предыдущему месяцу, %	Доля в общем объеме, %
Лекарственные препараты, млн руб.				
1	Центральный	24 571,962	97,63	53,49
2	Северо-Западный	3 995,915	127,35	8,70
3	Южный	268,533	103,99	0,58
4	Северо-Кавказский	409,568	161,51	0,89
5	Приволжский	8 448,586	110,41	18,39
6	Уральский	4 155,705	69,88	9,05
7	Сибирский	3 751,946	109,28	8,17
8	Дальневосточный	333,519	92,52	0,73
	Всего по России	45 935,735	99,41	100,00
Инструменты и оборудование медицинские, млн руб.				
1	Центральный	1 478,742	135,21	41,54
2	Северо-Западный	508,859	130,10	14,29
3	Южный	95,094	118,69	2,67
4	Северо-Кавказский	21,400	293,92	0,60
5	Приволжский	903,846	115,46	25,39
6	Уральский	369,889	166,39	10,39
7	Сибирский	144,123	144,60	4,05
8	Дальневосточный	38,074	156,57	1,07
	Всего по России	3 560,026	131,79	100,00
Оборудование и приборы для облучения, реабилитации, электрическое диагностическое и терапевтическое, применяемые в медицинских целях, млн руб.				
1	Центральный	893,279	124,77	66,16
2	Северо-Западный	51,969	79,01	3,85
3	Южный	55,734	99,96	4,13
4	Северо-Кавказский	14,683	41,01	1,09
5	Приволжский	134,637	104,30	9,97
6	Уральский	160,317	151,06	11,87
7	Сибирский	39,480	134,67	2,92
	Всего по России:	1 350,098	118,66	100,00

Производство медицинской продукции за март 2021 года

По данным Росстата, индекс физического объема за март 2021 г. по крупным, средним и малым организациям по отношению к предыдущему месяцу по кодам ОКВЭД2 составил:

- 21 «Производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях», в данном отчетном периоде определился на уровне 93,4%.
- 21.1 «Производство фармацевтических субстанций» – 131,8%.

- 21.2 «Производство лекарственных препаратов и материалов, применяемых в медицинских целях» – 92,1%.
- 32.5 «Производство медицинских инструментов и оборудования» – 108,0%.
- 26.6 «Производство облучающего и электротерапевтического оборудования, применяемого в медицинских целях» – 115,0%.



ТАБЛИЦА. Рейтинг федеральных округов по выпуску медицинской продукции за март 2021 года

Рейтинг	Наименование федеральных округов	Объем производства, млн руб.	Индекс роста к предыдущему месяцу, %	Доля в общем объеме, %
Лекарственные препараты, млн руб.				
1	Центральный	23 800,802	91,50	55,90
2	Приволжский	6 720,494	79,64	15,79
3	Северо-Западный	4 422,905	110,29	10,39
4	Уральский	3 327,808	80,17	7,82
5	Сибирский	3 217,447	88,97	7,56
6	Северо-Кавказский	475,658	116,14	1,12
7	Дальневосточный	355,633	106,63	0,84
8	Южный	253,277	94,32	0,59
	Всего по России	42 574,023	90,13	100,00
Инструменты и оборудование медицинские, млн руб.				
1	Центральный	1 474,849	98,49	38,39
2	Приволжский	905,786	99,02	23,58
3	Северо-Западный	654,923	127,63	17,05
4	Уральский	420,798	127,02	10,95
5	Сибирский	190,328	131,23	4,95
6	Южный	98,134	103,20	2,55
7	Дальневосточный	63,187	168,37	1,64
8	Северо-Кавказский	33,283	155,53	0,87
	Всего по России	3 841,287	108,03	100,00
Оборудование и приборы для облучения, реабилитации, электрическое диагностическое и терапевтическое, применяемые в медицинских целях, млн руб.				
1	Центральный	1 062,334	112,53	64,73
2	Уральский	147,585	92,32	8,99
3	Приволжский	118,086	86,48	7,20
4	Южный	115,763	207,71	7,05
5	Северо-Западный	110,626	212,87	6,74
6	Северо-Кавказский	57,980	430,10	3,53
7	Сибирский	28,719	72,74	1,75
	Всего по России:	1 641,094	117,13	100,00

Фармацевтическая реклама ЛП и БАД в российских СМИ в марте 2021 года

По итогам марта 2021 г. в сегменте фармацевтической рекламы в категории «Лекарственные препараты и биологически активные добавки» (ЛП и БАД) на топ-20 рекламодателей суммарно по всем типам СМИ пришлось более 107 тыс. выходов рекламы, а на топ-20 марок ЛП и БАД – более 40 тыс. выходов.

Рейтинг рекламодателей возглавила отечественная компания «Отисифарм». В тройке лидеров – Berlin-Chemie Menarini Group и Bayer AG.

В марте по сравнению с февралем рейтинг рекламодателей существенно не изменился. В него вошли «Эвалар», «Ниармедик», Procter & Gamble и «Полисан».

Покинули рейтинг: Dr. Reddy's Laboratories, Буарон, KRKA D.D. и «ПФК Обновление».

Несмотря на незначительные перемены в рейтинге рекламодателей, в топе марок изменения более заметны

и начинаются уже со смены лидера – первое место вновь занимает Эвалар. В тройке лидеров – Эргоферон и Кагоцел.

Вошли в рейтинг: Вольтарен, Мелаксен, Эссенциале, Циклоферон, Гептрал, Тримедат, Арбидол, Лазолван, Эспумизан.

Покинули рейтинг: Отривин, Компливит, Бронхо-Мунал, Renewal, Линекс, Комплинекс, Гексорал, Аквалор, Экзодерил.



ТОП-20 КРУПНЕЙШИХ РЕКЛАМОДАТЕЛЕЙ И РЕКЛАМИРУЕМЫХ МАРОК ЛП И БАД В РОССИЙСКИХ СМИ* В МАРТЕ 2021 ГОДА

№	Рекламодатель	Количество выходов
1	Отисифарм	13 053
2	Berlin-Chemie Menarini Group	8 484
3	Bayer AG	8 013
4	Johnson & Johnson	7 916
5	GSK Consumer Healthcare	7 561
6	Sandoz Farma	7 388
7	Sanofi Aventis	7 378
8	Reckitt Benckiser	5 563
9	Abbott Laboratories S.A.	5 521
10	Материя Медика	4 862
11	Teva	4 777
12	Эвалар	4 762
13	Stada CIS	4 356
14	Алиум	3 846
15	Валента (Холдинг)	3 563
16	Ниармедик	2 739
17	Unipharm	2 194
18	Петровакс	1 978
19	Procter & Gamble	1 711
20	Полисан	1 679
Итого Топ-20		107 344

№	Марка	Количество выходов
1	Эвалар	4 745
2	Эргоферон	2 786
3	Кагоцел	2 739
4	Пенталгин	2 643
5	Нурофен	2 619
6	Ренгалин	2 071
7	Ингавирин	2 003
8	Вольтарен	1 960
9	Стрепсилс	1 818
10	Мелаксен	1 798
11	Эссенциале	1 722
12	Циклоферон	1 679
13	ТераФлю	1 640
14	Гептрал	1 621
15	Африн	1 562
16	Тримедат	1 560
17	Арбидол	1 551
18	Лазолван	1 456
19	Эспумизан	1 425
20	АЦЦ	1 421
Итого Топ-20		40 819

* 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 будущих 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 кинопрограммах. Радио: PR-репортажи; расширенное спонсорство; рекламные сюжеты без упоминания «на правах рекламы». Пресса: вложения в изда-

ния, 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.