

МЕТОД СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ КОНТРОЛЯ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ИХ ШИРОКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Е. Пастернак¹,

К. Затолочина¹, кандидат медицинских наук,

Р. Аляутдин¹, доктор медицинских наук, профессор,

Ю. Олефир¹, доктор медицинских наук,

Б. Романов¹, доктор медицинских наук,

И. Асецкая², кандидат медицинских наук

¹Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

²Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения Росздравнадзора, Москва

E-mail: Pasternak@expmed.com

Для выявления нежелательных реакций (НР), связанных с заменой лекарственных препаратов (ЛП) в рамках 1 международного непатентованного наименования, использован метод спонтанных сообщений (СС). Проведен анализ 7224 СС российской базы данных за период с 01.01.15 по 30.06.15. Информация о НР, возникших при замене ЛП, выявлена в 1,9% сообщений. Полученные данные позволили выделить следующие группы препаратов и ЛП, при замене которых было сделано наибольшее число СС о НР: противосудорожные препараты (45,9%); ЛП с узким терапевтическим диапазоном (39,2%); биологические ЛП (3,7%); панкреатин (4,4%); ипра-тропия бромид + фенотерол (2,2%); ЛП, применяемые в педиатрии (34,1%). Полученные данные могут быть использованы при первичной и повторной оценке взаимозаменяемости ЛП.

Ключевые слова: фармакология, взаимозаменяемость, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, воспроизведенные препараты, спонтанные сообщения, нежелательная реакция, метод спонтанных сообщений.

Объективная оценка взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) актуальна во всем мире, так как позволяет снизить затраты при закупке лекарственных средств, регулировать цены на лекарственное обеспечение и создает возможность обоснованной замены одного препарата другим при сохранении эффективности, безопасности и качества.

В ряде исследований показано, что данные о биоэквивалентности 2 сравниваемых препаратов не могут исключить потенциального риска проявления терапевтической неэквивалентности, что особенно важно в отношении препаратов, обладающих узким терапевтическим диапазоном (УТД) и применяемых для лечения некоторых тяжелых видов хронической патологии (например, эпилепсии) [1]. Так, воспроизведенные противосудорожные ЛП, относящиеся к препаратам с УТД, даже в случае подтвержденной биоэквивалентности и тера-

певтической эквивалентности с референтным ЛП способны вызывать нежелательные реакции (НР) чаще, чем референтные препараты, что обуславливает необходимость возврата к референтному противосудорожному препарату в 20,0–67,9% случаев [2].

Особые подходы необходимы и при оценке взаимозаменяемости биологических ЛП. В связи с тем, что фармакокинетический профиль биологических молекул не является надежным предиктором клинических свойств, для подтверждения взаимозаменяемости референтного и биоаналогового ЛП необходимо изучать их характеристики, напрямую или косвенно позволяющие сделать вывод о их клинической сопоставимости и отсутствии клинически значимых различий [3]. Следует учесть и то, что сравнительная оценка долгосрочной иммуногенности референтного и биоаналогового ЛП возможна только в пострегистрационном периоде с применением различных методов фармакологического надзора, включая фармакоэпидемиологические исследования.

Таким образом, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости ЛП — актуальная и до конца не решенная проблема современного здравоохранения. В ряде случаев, проводя замену препаратов, имеющих 1 действующее вещество, необходимо учитывать не только их био- и терапевтическую эквивалентность, но и профиль безопасности.

До настоящего времени в России не проводилось научных работ, посвященных оптимизации оценки взаимозаменяемости ЛП, исходя из данных фармакоэпидемиологического изучения НР на фоне медикаментозной терапии.

Нашей целью было оценить возможности метода спонтанных сообщений (СС) в выявлении НР, развившихся в результате замены ЛП, и оценить проблему возникновения таких НР по данным СС.

Объектом исследования в данной работе были все СС о НР при применении ЛП, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 01.01.15 по 30.06.15. Данный период был выбран в связи с вступлением в силу с 01.07.15 Федерального закона от 22.12.14 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», в котором были введены понятия «взаимозаменяемый», «референтный», «воспроизведенный», «биоаналоговый (биоподобный)» ЛП, а также установлен порядок определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения [4, 5].

Каждое СС анализировалось для выявления сведений о развитии НР при замене препаратов в рамках 1 международного непатентованного наименования (МНН). Были определены следующие критерии включения информации таких СС в анализ:

- замена референтного ЛП на воспроизведенный;
- замена воспроизведенного ЛП на референтный;
- замена референтного ЛП на референтный ЛП;
- замена лекарственной формы ЛП.

Критерием включения в исследование была также высокая степень достоверности причинно-следственной связи между развитием НР и применением ЛП (определенная, вероятная и возможная), которая оценивалась по шкале Нараджо.

При установлении серьезности НР использовали критерии, определенные ст. 4 Федерального закона от 12.04.10 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

В ходе исследования оценивали демографические характеристики пациентов. Использовали классификацию

возрастных периодов у детей Н.П. Гундобина и ВОЗ – у взрослых.

Для систематизации ЛП применяли их классификацию по фармакологическим группам.

При отнесении препарата к УТД исходили из списков регуляторных органов Канады (Health Canada) и Японии (NIHS).

Дубликаты и невалидные СС из исследования исключали.

Всего рассмотрено 7224 СС, из которых 135 (1,9% всех поступивших за этот период в базу данных) касались НР, развившихся после замены соответствующих критериям включения ЛП в пределах 1 МНН. Из 135 СС информацию о серьезных НР содержали 120 (88,9%).

Как видно из табл. 1, наибольшее число СС о НР после замены препаратов – 62 (45,9%) – были связаны с противоэпилептическими средствами. При этом в качестве «подозреваемых» выступали 6 ЛП, в том числе вальпроевая кислота и карбамазепин, которые относятся к противоэпилептическим средствам с УТД.

В нашем исследовании СС о НР при применении вальпроевой кислоты и карбамазепина составили соответственно 20,0 и 3,0% от числа всех СС о НР после замены препаратов. Так, в 27 СС о НР, развившихся после замены вальпроевой кислоты, было зарегистрировано 40 НР, из которых половина клинически характеризовалась учащением судорожных припадков – снижением эффективности или полной неэффективностью препарата. В случае с карбамазепином неэффективность была зарегистрирована в 3 СС. Таким образом, наши результаты согласуются с данными литературы, согласно которым замена противоэпилептических средств у отдельных пациентов с полной ремиссией может привести к возобновлению судорожных припадков (неэффективность или недостаточность действия препарата) или развитию НР [6].

На 2-м месте по числу СС о НР, связанных с заменой, оказались иммунодепрессанты – 16 (11,8%) СС.

При этом циклоспорин – 9 (6,7%) СС – и такролимус – 6 (4,4%) – также относят к препаратам с УТД [7]. В СС, содержащих информацию о замене разных препаратов циклоспорина, в разделе «Описание НР» в 41,2% случаев НР, развившихся после замены циклоспорина, указаны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Неэффективность пре-

парата в результате замены выявлена в 1 случае (изменение концентрации креатинина, нестабильность концентрации циклоспорина и развитие нефросклероза, по данным биопсии трансплантата, в случае применения препарата для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке почки).

Информация о неэффективности или недостаточной эффективности препаратов такролимуса приведена в 2 сообщениях; препарат применялся для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке почки.

Помимо описанных препаратов, «подозреваемыми» были следующие ЛП с УТД из разных фармакологических групп: варфарин – антикоагулянт; метотрексат – антиметаболит; глибенкламид – гипогликемическое синтетическое средство; левотироксин – гормон щитовидной железы. Таким образом, общее число сообщений о НР, развившихся при замене ЛП с УТД, составило 53 (39,2% всех сообщений о НР после замены препарата; см. табл. 1, 2).

Важно отметить значительную частоту НР после замены таких ЛП, как вальпроевая кислота (28,4%), циклоспорин (28,1%) и такролимус (33,3%).

Таблица 1
Распределение «подозреваемых» препаратов по фармакологическим группам; n (%)

Фармакологическая группа	Препарат	Число СС о НР, связанных с заменой данного ЛП	Число СС по группе в целом
Противоэпилептические средства	Вальпроевая кислота	27 (20,0)	62 (45,9)
	Леветирацетам	20 (14,8)	
	Ламотриджин	8 (5,9)	
	Карбамазепин	4 (3,0)	
	Топирамат	2 (1,5)	
	Прегабалин	1 (0,7)	
Иммунодепрессанты	Циклоспорин	9 (6,7)	16 (11,8)
	Такролимус	6 (4,4)	
	Микофенолат мофетил	1 (0,7)	
Ферментные и антиферментные ЛП	Панкреатин	6 (4,4)	6 (4,4)
Иммуномодуляторы	β-Интерферон-1b	4 (3,0)	5 (3,7)
	β-Интерферон-1a	1 (0,7)	
Адреномиметические средства	Ипратропия бромид + фенотерол	3 (2,2)	4 (2,9)
	Салметерол + флутиказон	1 (0,7)	
Глюкокортикостероиды	Будесонид	3 (2,2)	3 (2,2)
Антикоагулянты	Варфарин	3 (2,2)	3 (2,2)
НПВП – производные салициловой кислоты	Месалазин	3 (2,2)	3 (2,2)
Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей	Урсодезоксихолиевая кислота	3 (2,2)	3 (2,2)
Гипогликемические синтетические средства	Метформин	2 (1,5)	3 (2,2)
	Глибенкламид	1 (0,7)	
Антиметаболиты	Метотрексат	2 (1,5)	2 (1,5)
Другие препараты	–	25 (18,5)	–

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

За исследуемый период поступило 6 (4,4%) СС о развитии НР после замены панкреатина. Из них 2 содержали информацию о замене ЛП у детей 1 года 7 мес и 4 лет с диагнозом муковисцидоза. В 1 случае у мальчика при замене референтного препарата на воспроизведенный отмечались боли в животе, диарея, рвота, снижение массы тела и стеаторея, во 2-м случае – схожие симптомы при аналогичной замене. В 2 других сообщениях содержались данные о НР у взрослых пациентов с таким же диагнозом. Доля случаев развития НР после замены панкреатина составила 20,7% всех СС о НР при его применении.

Управлением по контролю за пищевыми продуктами и ЛП США (FDA) одобрено только 6 ЛП панкреатина для использования на территории страны, что обусловлено поступлением сообщений о НР или его неэффективности у пациентов с муковисцидозом при замене препарата. Сообщество гастроэнтерологов констатирует исключительное значение при выборе ферментного препарата лекарственной формы, от которой во многом зависит эффективность

заместительной терапии, особенно у детей с муковисцидозом [8, 9].

Далее по удельному весу СС о НР, связанных с заменой ЛП, следуют иммуномодуляторы – β-интерферон-1b (3,0%) и β-интерферон-1a (0,7%). Препараты интерферонов являются биологическими ЛП, при замене которых требуется особый подход [10, 11]. В 3 СС, содержащих информацию о замене препаратов β-интерферона, в разделе «Описание НР» был указан гриппоподобный синдром, в 2 – боль в месте инъекции; приведены также развитие неэффективности ЛП, депрессии, тахикардии и колебания АД (по 1 случаю). Во всех случаях препараты применялись для терапии рассеянного склероза. Удельный вес случаев развития НР после замены β-интерферона-1a составил 20,0%.

В 4 (2,9%) СС приведены случаи развития НР при замене адреномиметических средств; во всех этих случаях они применялись при бронхиальной астме; замена препарата характеризовалась неэффективностью или недостаточностью терапевтического эффекта (развитие бронхоспазма, одышки, свистящих хрипов, увеличение частоты приступов удушья, затруднения дыхания). НР после замены препарата ипратропия бромид + фенотерол наступили в 25,0% случаев.

НР при замене будесонида у детей характеризовались развитием цианоза (в 2 случаях), одышки (в 1 случае), кашля (в 1 случае), что привело к необходимости возврата к референтному препарату.

При замене препарата месалазин НР проявлялись неэффективностью или недостаточностью терапевтического эффекта (2 сообщения). В 1 случае отмечались постоянные ноющие боли в области тонкого кишечника, жидкий стул до 5 раз в сутки, сильное вздутие, урчание и повышенное газообразование на фоне применения ЛП; эти явления регрессировали после замены препарата на референтный и возобновились после повторного назначения воспроизведенного ЛП. Кроме того, в 1 сообщении содержалась информация о развитии крапивницы при переходе на другой препарат. Во всех случаях препарат применялся при неспецифическом язвенном колите. НР после замены месалазина отмечались в целом в 18,8% сообщений.

При замене препаратов урсодезоксихолиевой кислоты отмечались следующие НР: неэффективность у пациента с холестазом, боли в верхней части живота у взрослого пациента с муковисцидозом и развитие цирроза у ребенка (1 год и 7 мес) с тяжелой формой муковисцидоза.

Кроме того, поступило по 1 сообщению о НР после замены препаратов из разных фармакологических групп (см. табл. 1 – другие препараты): амоксициллин + клавулановая кислота; ботулинический токсин типа А; вакцина для профилактики гриппа инактивированная + азоксимера бромид; гесперидин + диосмин; десмопрессин; диенгест + этинилэстрадиол; доксазолин; золендроновая кислота;

«Подозреваемые» ЛП с УТД

Таблица 2

Препарат	Число СС о НР, связанных с заменой ЛП; n (% всех СС о НР, связанных с заменой ЛП)	Число НР; n (%)
Вальпроевая кислота	27 (20,0)	95 (28,4)
Карбамазепин	4 (3,0)	45 (8,9)
Циклоспорин	9 (6,7)	32 (28,1)
Такролимус	6 (4,4)	18 (33,3)
Варфарин	3 (2,2)	52 (5,8)
Метотрексат	2 (1,5)	27 (7,4)
Глибенкламид	1 (0,7)	10 (10,0)
Левотироксин	1 (0,7)	77 (1,3)
Всего	53 (39,2)	356 (14,9)

Распределение пациентов по возрастным группам

Таблица 3

Возрастная группа	Возраст	Число пациентов; n (% от всех вошедших в исследование)	Число пациентов данной группы; n (% от всех вошедших в исследование)
Период новорожденности	До 4 нед	0 (0,0)	46 (34,1)
Грудной возраст	С 4 нед до 12 мес	0 (0,0)	
Преддошкольный возраст, годы	1–3	5 (3,7)	
Дошкольный возраст, годы	3–6	8 (5,9)	
Младший школьный возраст, годы	7–11	13 (9,7)	
Старший школьный возраст, годы	12–17	20 (14,8)	
Взрослые, годы	18–60	62 (45,9)	62 (45,9)
Пожилые	60–74	12 (8,9)	19 (14,1)
Старческий возраст, годы	75–89	6 (4,5)	
Долгожители, годы	90 и старше	1 (0,7)	
Неизвестно	–	8 (5,9)	8 (5,9)

иматиниб; кандесартан; кветиапин; латанопрост; леводопа + карбидопа; леводопа + бенсеразид; левофлоксацин; лозартан; пиридостигмина бромид; розувастатин; сульфасалазин; тиамазол; ундециленовая кислота + ундециленат цинка; фексофенадин; финастерид; циклофосфамид.

При анализе демографических характеристик пациентов, у которых развились НР после замены ЛП, выявлено их равномерное распределение по полу: 48,9% пациентов мужского пола и 47,4% – женского; в 3,7% случаев пол пациента не указан.

Более 1/3 СС – 46 (34,1%) – содержали информацию о развитии НР при замене ЛП у детей (табл. 3).

По данным ВОЗ, для 75% заболеваний, характерных для детей, пока не существует специальных педиатрических препаратов [12, 13]; более 70% ЛП, применяемых в педиатрии, не проходили клинические исследования у детей [12, 14]. Очевидно, что в данной ситуации ЛП, которые могли бы быть потенциально заменяемыми у детей, гораздо меньше, чем у взрослых, а замена референтного препарата на воспроизведенный может рассматриваться как самостоятельный фактор риска развития осложнений медикаментозной терапии [12, 15].

Полученные данные позволяют констатировать, что метод СС может рассматриваться как один из инструментов пострегистрационного контроля, с помощью которого могут быть сделаны выводы о возможных рисках и безопасности применения воспроизведенных и биоаналогичных ЛП в условиях их широкого применения. Данные, полученные методом СС, можно использовать в целях первичной и повторной оценки взаимозаменяемости ЛП.

Кроме того, исходя из полученных данных, можно выделить следующие фармакологические группы препаратов и отдельные ЛП, при замене которых в рамках I МНН требуется особое внимание: противозипилептические ЛП; ЛП с УТД; биологические ЛП; ЛП, применяемые в педиатрии; панкреатин; ипратропия бромид + фенотерол.

Приведенные факты позволяют заключить, что:

- метод СС – эффективный инструмент выявления НР, связанных с заменой препаратов в рамках I МНН;
- в 1,9% СС содержалась информация о НР, развившихся после замены препаратов в пределах I МНН, причем 88,9% этих СС содержали информацию о серьезных НР;
- наибольшее число СС (62–45,9%) о НР при замене препаратов было связано с противозипилептическими средствами, а 39,2% – с группой ЛП с УТД; на долю СС о развитии НР, связанных с заменой биологических ЛП (β-интерферон-1а и -1b) пришлось 3,7%;
- более 1/3 СС (46 – 34,1%) содержали информацию о развитии НР при замене ЛП у детей.

Литература

1. The Use of Generic Anti-Epileptics Drugs in Patients with Epilepsy. 2014. Available at: <http://www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/The%20Use%20of%20Generic%20Anti%20Epileptics%20Drugs%20in%20Patients%20with%20Epilepsy.pdf> (accessed 11 July 2016).
2. Crawford P., Feely M., Guberman A. et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drug? // *Seizure*. – 2006; 15: 165–76.
3. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV / М.: Полиграф-Плюс, 2014; 172 с.

4. Федеральный закон от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”».

5. Романов Б.К., Бунятян Н.Д., Олефир Ю.В. и др. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2015; 2: 3–8.

6. Meir B. Generic products of Antiepileptic Drugs (AEDs): Is it an issue? // *Epilepsia*. – 2007; 48: 1825–32.

7. Затолочина К.Э., Аляутдин Р.Н., Журавлева Е.О. и др. О взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2016; 2: 5–10.

8. Updated Questions and Answers for Healthcare Professionals and the Public: Use an Approved Pancreatic Enzyme Product (PEP). 17 May 2012. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204745.htm> (accessed 11 July 2016).

9. Симонова О.И., Рославцева Е.А. Особенности заместительной ферментотерапии при муковисцидозе у детей: преимущества высокотехнологичных ферментных препаратов. 2011. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-zamestitelnoy-fermentoterapii-pri-mukovistsidoze-u-detej-preimuschestva-vysokotehnologichnyh-fermentnyh-preparatov> (accessed 11 July 2016).

10. Laszlo Tothfalusi, Laszlo Endrenyi, Shein-Chung Chow Eur. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products // *J. Health Econ.* – 2014; 15 (Suppl. 1): 5–11.

11. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Олефир Ю.В. и др. Безопасность биологических препаратов. Сообщение 2. Проблемы безопасности биоподобных препаратов // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. – 2016; 16 (2): 78–89.

12. Кутехова Г.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2012; 3: 23–7.

13. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // *Педиатрическая фармакология*. – 2010; 1 (7): 6–14.

14. Романов Б.К., Торопова И.И., Колесникова Е.Ю. Неправильное применение лекарственных средств // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2014; 2 (3): 28–30.

15. Романов Б.К., Глаголев С.В., Поливанов В.А. и др. Мониторинг безопасности лекарственных средств // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2014; 3 (4): 11–4.

METHOD OF SPONTANEOUS REPORTS AS AN INSTRUMENT CONTROLLING WIDELY USED INTERCHANGEABLE DRUGS

E. Pasternak¹, K. Zatolochina¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **R. Alyautdin¹**, MD; **Yu. Olefir¹**, MD; **B. Romanov¹**, MD;

I. Asetskeya², Candidate of Medical Sciences

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation under Roszdravnadzor, Moscow

Method of spontaneous reports was used to identify adverse reactions associated with the replacement of the drugs with the same international nonproprietary name. The analysis of 7224 spontaneous reports in Russian data base for the period from 1 January 2015 to 30 June 2015 was done. Information about adverse reactions that occur when there was the replacement of drugs was detected in 1.9% of cases. The obtained results allowed to detect the following groups of drugs for which it was revealed the largest number of spontaneous reports of adverse reactions associated with the replacement of drugs: anti-epileptic drugs (45.9%), drugs with a narrow therapeutic index (39.2%), biologic drugs (3.7%), pancreatic (4.4%), ipratropium bromide+fenoterol (2.2%), drugs used in pediatrics (34.1%). Data that were obtained via method of spontaneous reports can be used for the primary and repeated evaluation interchangeability of medicinal drugs.

Key words: pharmacology, interchangeability, bioequivalence, therapeutic equivalence, generics, spontaneous reports, adverse drug reaction, method of spontaneous reports.