



# Експертиза медичних термінів: ЛЗ vs ДД

Через розширення на фармацевтичному ринку асортименту торгових найменувань лікарських засобів (ЛЗ) і дієтичних добавок (ДД) усе більшої актуальності набуває проблема якості цих продуктів та їх місця в лікарських призначеннях. Під час вибору між цими видами продуктів лікарю-практику важливо враховувати всі переваги й недоліки щодо умов їхнього виробництва, а також ступеня доказовості ефективності та безпеки.

У лютому відбувся майстер-клас «SMART-діагностика та лікування хвороб нирок і сечовивідних шляхів». Завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), професор Ганна Володимирівна Зайченко та завідувач відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Ісаакович Медведь виступили зі спільною доповіддю «Експертиза медичних термінів: ЛЗ vs ДД».



Г.В. Зайченко



В.І. Медведь

## Розробка ЛЗ – складний відповідальний поцес

Продукти, які сьогодні використовують лікарі в своїх фармакотерапевтичних технологіях, розподіляються на ЛЗ, ДД і медичне харчування. Як ЛЗ, так і ДД можуть вироблятися з рослинної сировини, тобто належати до фітопрепаратів. Проте слід пам'ятати, що ЛЗ призначені, як правило, для лікування, а ДД – для профілактики нутритивного дефіциту та збагачення раціону харчування.

ЛЗ розробляються на фармацевтичних виробництвах за суворими законами, що контролюються державними та міжнародними директивами, а також сертифікуються. ЛЗ проходять доклінічні (4-6 років) і клінічні (3-6 років) випробування. Виробництво ЛЗ здійснюється на підставі ліцензії за технологічним регламентом із додержанням вимог фармакопейних статей та інших

державних стандартів, а також технічних умов з урахуванням міжнародних норм (наразі до виробництва й імпорту ліків в Україні застосовуються вимоги Належної виробничої практики – GMP).

## Відмінності в реєстрації ЛЗ і ДД

Державна реєстрація – обов'язкова процедура з допуску до застосування ЛЗ в Україні, яка включає подання низки документів (реєстраційного доосьє, документів щодо дотримання стандартів якості та фармаконагляду). Крім того, кожна партія лікарських засобів має проходити аналітичний контроль щодо відповідності реального складу лікарської форми тому, що зазначено в документації.

ДД (застаріла назва – БАД) можуть виконувати профілактичну роль і вживаються додатково до звичайного раціону харчування; на відміну від ЛЗ реєстрація ДД згідно із суворими законодавчими

нормами не потрібна. ДД розробляються на підставі аналізу емпіричних даних за власними рецептурами. Можуть вироблятися на різних підприємствах харчової, фармацевтичної та біотехнологічної промисловості (при тому не завжди сертифікованих). Для ДД не потрібна реєстрація згідно із суворими законодавчими нормами, які висуваються для ЛЗ (реєстраційне доосьє, документи щодо дотримання стандартів якості та фармаконагляду), а також моніторинг побічних ефектів. Для виведення ДД на ринок достатньо отримати висновок служби держпродспоживнагляду. Для цього достатньо надати такі документи, як технічні умови – нормативний документ, що містить інформацію про призначення та склад, а також протокол про проведення лабораторних досліджень щодо відсутності екологічних забруднювачів. Водночас ДД підлягають обов'язковій санітарно-епідеміологічній експертизі (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09.10.2000 р. № 247), а їхня реалізація може здійснюватися аптеками, дієтичними відділами магазинів або спеціалізованими торговельними закладами.

Принципові відмінності між ЛЗ та ДД щодо реєстрації та обігу на фармацевтичному ринку узагальнено в таблиці.

не здійснювати реєстрації ЛЗ і реалізовувати їх під видом ДД. Серед порушень, що становлять загрозу для життя і здоров'я людей, можуть бути наявність у ДД активних фармацевтичних інгредієнтів, у т. ч. рецептурних, які можуть використовуватися винятково для виготовлення ЛЗ; відсутність у складі ДД заявлених поживних речовин (у т. ч. білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин) або інших речовин із поживним чи фізіологічним ефектом; невідповідність маркування ДД установленим вимогам, зокрема зазначення, що вони мають лікувальний ефект. Система державного контролю потребує удосконалення шляхом установлення чітких механізмів введення в обіг ДД, а також вимог до поживних речовин (у т. ч. білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин) або інших речовин із поживним чи фізіологічним ефектом, що можуть використовуватися для виробництва ДД. Саме тому наразі вживають відповідних заходів, у т. ч. розроблено проект Закону України «Про внесення змін до деяких законів України щодо удосконалення регулювання виробництва та обігу ДД».

## Особливості виробництва фітопрепаратів

До основних проблем виробництва фітопрепаратів, що можуть вплинути на ефективність і безпеку фітотерапії, належать відсутність стандартизації сировини, недосконалі стандартизація виробництва, значні коливання вмісту біологічно активних речовин в екстрактах, відсутність біохімічної сталості готових лікарських форм (неможливість проведення клінічних випробувань за GCP).

Сучасні фітопрепарати (ЛЗ рослинного походження) розподіляються на 4 групи: оригінальні моно- чи комбіновані екстракти (наприклад, фітонірингові ЛЗ, до яких застосовують сувору систему контролю

## Проблеми із забезпеченням належної якості ДД

Незважаючи на наявність законодавчого регулювання обігу ДД на ринку України, державний контроль за їхнім обігом потребує вдосконалення відповідно до вимог часу. ДД не вимагають аналітичного контролю відповідності реального складу ДД і складу, зазначеному в технічних умовах, і це створює умови для численних порушень. Наявні прогалини дають можливість недобросовісним суб'єктам господарювання допускати численні зловживання, зокрема не дотримуватися регламентованого вмісту ДД,

**Дослідження III фази: Канефрон® Н (ВНО 1045) як монотерапія в лікуванні гострого неускладненого циститу**

**Результати клінічного дослідження\*: Канефрон® Н (ВНО 1045) продемонстрував не меншу ефективність порівняно з антибіотиком**

Склад препарату Канефрон® Н (таблетки) — спеціальний екстракт ВНО 1045 з листя розмарину, трави золототисячника та кореня любистку

Для розширення у спеціалізовані заклади, призначення для медичних установ та лікарів, а також для розгляду питаннях на конференціях, конгресах, симпозіумах з медичною тематикою. Контактна інформація: Канефрон® Н (ВНО 1045) — це лікарський засіб, який складається з лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кожна таблетка: 203 г крохмалю, 29 г водорозчинного екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання: Для комплексного лікування загальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Погодження вказівки у ставі застереження. Країни не слід застосовувати при недостатності функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дитячого та підліткового віку, вагітності, лактації та при наявності алергічних реакцій. \*Удербальска et al. Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень з порівнянням Канефрон® Н (ВНО 1045) з антибіотиками в лікуванні гострого неускладненого циститу. Журнал: Український журнал урології та андрології. 2018; 18(3): 227-236. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/3/227>. Канефрон® Н (ВНО 1045) — це лікарський засіб, який складається з лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кожна таблетка: 203 г крохмалю, 29 г водорозчинного екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання: Для комплексного лікування загальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Погодження вказівки у ставі застереження. Країни не слід застосовувати при недостатності функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дитячого та підліткового віку, вагітності, лактації та при наявності алергічних реакцій. Канефрон® Н (ВНО 1045) — це лікарський засіб, який складається з лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кожна таблетка: 203 г крохмалю, 29 г водорозчинного екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання: Для комплексного лікування загальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Погодження вказівки у ставі застереження. Країни не слід застосовувати при недостатності функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дитячого та підліткового віку, вагітності, лактації та при наявності алергічних реакцій. Канефрон® Н (ВНО 1045) — це лікарський засіб, який складається з лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кожна таблетка: 203 г крохмалю, 29 г водорозчинного екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання: Для комплексного лікування загальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Погодження вказівки у ставі застереження. Країни не слід застосовувати при недостатності функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дитячого та підліткового віку, вагітності, лактації та при наявності алергічних реакцій.

Етап	Лікарський засіб (засіб для лікування, профілактики чи діагностики хвороб)	Дієтична добавка (елемент лікувального харчування)
1. Контроль якості (сертифікати GMP, GLP); аналітичний контроль реального вмісту готової форми	Потрібен	Не вимагається
2. Клінічні дослідження I-IV фази	Потрібні	Не вимагаються
3. Наукова брошура (вичерпне доосьє із фармакокінетики, фармакодинаміки, дозування, показань та обмежень, ПР)	Потрібна	Не вимагається
4. Контроль за побічними реакціями (фармаконагляд)	Потрібен	Не вимагається
5. Аналітичний контроль	Потрібен для кожної партії	Не потрібен взагалі
6. Санітарно-гігієнічний контроль	Потрібен	Потрібен
7. Контроль відповідності до законодавства	Потрібен	Потрібен





якості, – від вирощування рослин до клінічних випробувань); фітосиміляри (копії) – схожі на оригінальні фітопрепарати, але без патентування, доведення унікальних фармацевтичних, терапевтичних властивостей екстрактів; напівсинтетичні аналоги виділених із рослин індивідуальних біологічно активних речовин (кверцетин, ресвератрол, індол-3-карбінол, куркумін); комбінації фітоекстрактів із синтетичними АФІ. Фітопрепарати, розроблені за принципом фітонірингу, відрізняються високою якістю, що підтверджується багатоступеневим контролем якості – від фітосировини до готового ЛЗ, наявністю доказової бази високого рівня щодо ефективності та безпеки. Так, порівняння спазмолітичної активності препарату Канефрон® Н і не-стандартизованої композиції тих самих ботанічних видів виявило значно вищу ефективність Канефрону Н. Еквівалентні спазмолітичний та протизапальний ефекти досягаються вдвічі меншими концентраціями Канефрону Н (Зупанець І.А. та співавт., 2014) (рис.).

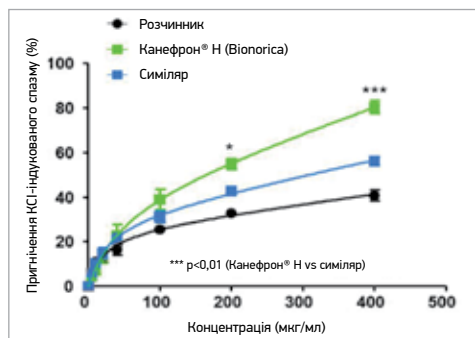


Рис. Порівняння спазмолітичної активності Канефрону Н, розчинника та симіляра

### Основні проблеми якості ДД, що не контролюються аналітично

Відсутність лабораторної аналітики спричиняє такі проблеми, як субституція компонента (заміна одного компонента продукту на дешевший) та модифікація складу чи контрманіпуляція (додавання компонента до продукту, не передбаченого документацією).

Використання ДД сумнівної якості можуть мати негативні наслідки, як-от відсутність ефективності, поява небажаних побічних реакцій або проявів токсичності при застосуванні рекомендованої дози чи за передозування, ефект плацебо, погіршення здоров'я внаслідок відсутності лікувального впливу за перебігом хвороби. Наприклад, лише нещодавно Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) встановлено науково обґрунтований безпечний рівень епігалокатехін-3-галату в ДД зеленого чаю; оцінку токсичності було проведено лише після випадків летальних уражень печінки внаслідок вживання високих дозувань екстракту зеленого чаю.

### Чому лікарі призначають ДД

Причинами призначення ДД лікарями можуть бути вплив реклами та неетичної промоції, брак інформації про засіб (це ЛЗ або ДД), апіорна впевненість у безпечності, власний досвід користування, відсутність відповідних знань. Проте ДД, особливо виготовлені належним чином, із дотриманням суворих вимог щодо якості, з відповідним складом, притаманним

цьому продукту, є важливим інструментом оздоровлення на етапі реабілітації та профілактики різних патологічних станів.

### Поради щодо призначення ДД лікарем-практиком

- ✓ Слід збагачувати харчовий раціон пацієнта ДД із макро- чи мікронутрієнтами, пробіотичними м/о. Дози активних речовин мають дорівнювати добовій фізіологічній нормі споживання певного нутрієнта.
- ✓ ДД призначаються не для лікування, а для оптимізації раціону харчування при конкретному стані організму.
- ✓ Важливо звертати увагу на виробництво (мають бути вироблені на сертифікованих підприємствах, краще фармацевтичних) і контролювати відповідність вимогам безпеки FDA чи інших регуляторних органів.
- ✓ Необхідно перевіряти маркування: на упаковці має бути зазначено про те, що це не є ЛЗ.
- ✓ Слід уважно вивчати інформацію на листку-вкладішу про властивості та показання до призначення, протипоказання, взаємодію із ЛЗ тощо.

### Доказова фітотерапія

У 1988 р. в Університеті McMaster (Канада) виникла ідея «Медицина, що ґрунтується на доказах» (засновником вважається англійський епідеміолог Арчі Кокрейн, який жив у XIX ст.): підхід до медичної практики, за якого рішення щодо застосування профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів ухвалюються з огляду на наявні докази їхньої ефективності й безпеки. Основна особливість доказової

медицини – критична оцінка наявних доказів. Важливими інструментами доказової медицини є когортні дослідження (IIA), рандомізовані контрольовані дослідження (IB), метааналізи (IA).

До переваг доказової медицини, які додають успішності лікарю, належать обґрунтованіший процес ухвалення рішень, кращі результати лікування для пацієнтів, тісніша співпраця між лікарем і хворим, стандартизація надання допомоги (гарантія, що всі хворі отримують однаковий стандарт медичної допомоги), прогнозований результат.

Сьогодні розвиток доказової фітотерапії вважається пріоритетним напрямом в оздоровленні населення, запобіганні гострим і хронічним захворюванням та поліпшенні якості життя.

Приклад доказової фітотерапії: для профілактики (і навіть альтернативного лікування) гострої неускладненої інфекції сечових шляхів EAU рекомендує використовувати альтернативні антибіотикам ліки, в тому числі посилається на Канефрон® Н з огляду на дослідження CanUTI7 – порівняння ефективності препарату Канефрон® Н vs фосфоміцину трометамолу за неускладненого циститу: серед фітопрепаратів альтернативної терапії ефективність, зіставну з антибіотиком, доведено саме для препарату Канефрон® Н. Сила наукового доказу рівня – IB (Florian M. Wagenlehner et al., 2018).

Підготував **Олександр Соловійов**



## Ниркові ускладнення сезонних інфекцій

Продовження. Початок на стор. 17.

### Лептоспіроз

Лептоспіроз – гостре інфекційне захворювання, що зумовлюється спірохетами роду *Leptospira* та перебігає з гарячкою, загальною інтоксикацією, ураженням нирок, печінки, серцево-судинної, нервової систем, геморагічним синдромом. Хвороба – один із найпоширеніших зоонозів світу. Щорічна захворюваність коливається від 0,02 на 100 тис. населення в країнах помірного клімату до  $\geq 100$  – в тропічному кліматі. Захворювання зумовлює геном виду *Leptospira interrogans*, який належить до комплексу патогенних лептоспір; за антигенною структурою його розподіляють на >200 серологічних варіантів, об'єднаних у 25 серогруп. В Україні реєструють лептоспіроз, який спричиняють збудники 13 серогруп лептоспір.

Лептоспіроз – це здебільшого захворювання диких і свійських тварин; люди уражаються лише за контакту із тваринами. Більшість випадків захворювання трапляються влітку чи восени (після контакту із зараженою лептоспірами водою або під час рекреаційних заходів, як-от плавання, кемпінг, або професійне зараження через сільське господарство, інший контакт із тваринами). Резервуаром лептоспір у природі є багато видів диких і домашніх тварин (інфекція може перебігати латентно або у формі хвороби різної тяжкості). Це найчастіше гризуни із мишоподібних, свійські свавці (велика та дрібна рогата худоба, свині, собаки тощо), промислові (лисиці, вовки, дикий кабан) тварини. Найбільше значення мають ті, які виділяють лептоспір у довкілля із сечею протягом тривалого часу, насамперед гризуни та травоядні.

Механізм передачі збудника – контактний; шлях передачі – водний, аліментарний, рановий. Для

проникнення лептоспір достатньо найменших порушень цілісності шкіри. Іноді інюкація збудника відбувається через кон'юнктиву. В шлунку людини збудник швидко гине через занадто кислу реакцію шлункового соку. Лептоспіри потрапляють до організму через ушкоджену шкіру, слизові оболонки. Після проходження без жодних змін через лімфатичні судини та вузли вони потрапляють до різних паренхіматозних органів, де розмножуються в інкубаційному періоді. На початковому етапі відбувається масивна лептоспіремія (бактеріємія); завдяки адгезії до ендотелію капілярів лептоспіри осідають у різних органах і тканинах, де активно розмножуються, розвивається універсальний капіляротоксикоз. Підвищення проникності стінки капілярів, порушення її цілісності зумовлюють периваскулярний набряк, реактивну запальну інфільтрацію тканин, розлади мікроциркуляції та кровопостачання органів, що обумовлює гіпоксію, ішемію, тканинний ацидоз, ушкодження паренхіми з розвитком гепатиту, нефриту, виникненням ГУН.

Нирки за лептоспірозу уражаються завжди, адже це єдиний природний шлях виділення лептоспір з організму. Патологічні зміни в нирках спричиняють життєздатні лептоспіри, крім того, вони виникають за рахунок прямого цитотоксичного впливу збудника та його продуктів на базальну мембрану гломерул (судинних клубочків нирок), їхнього імуні-комплексного ураження, сенсibilізації імуніцитів до ниркового антигена людини (автоімунні реакції). Ураження мікросудин цитокінами спричиняє ішемію нирок, переважно ушкодження каналців, навіть їхній некроз і розвиток ГУН із високою частотою анурії, гіпокаліємії.

Захворювання може мати двофазний перебіг. Після інкубаційного періоду в 7-12 днів виникає неспецифічне грипоподібне захворювання, що триває 4-7 днів, пов'язане із септицемічним поширенням спірохети. Септицемічна фаза розпочинається раптово з головного болю із сильним м'язовим боєм, ознобом, лихоманкою, кашлем, фарингітом, боєм у грудях, у деяких пацієнтів спостерігається кровохаркання. Ця фаза триває із повторюваним ознобом і лихоманкою, яка часто підвищується до  $>38$  °C. Із часом виникає друга фаза (або імунна); вона корелює з появою антитіл у сироватці крові. Лихоманка та попередні симптоми з'являються знову, може розвинути менінгіт; іридоцикліт, неврит зорового нерва та периферична нейропатія виникають нечасто. Ураження легень може бути тяжким із легеневою кровотечею. Ця фаза зазвичай триває від 4 до 30 днів.

### Синдром Вейля

Це тяжка форма лептоспірозу із жовтяницею, що супроводжується азотемією, анемією, порушенням свідомості та постійною лихоманкою. Початок схожий на менш тяжкі форми. Геморагічні прояви як наслідок ушкодження капілярів включають носову кровотечу, кровохаркання, петехії, пурпуру та екхімози. Може виникнути тромбоцитопенія. Ознаки гепатоцелюлярної та ниркової дисфункції з'являються на 3-6-й день. Порушення функції нирок включають протеїнурію, піурію, гематурію та азотемію. При жовтяниці летальність становить від 5 до 10% (до 40% у тяжких випадках); є вищою в пацієнтів віком  $>60$  років.

Підготувала **Ольга Забродська**

