



**ЦЕНТР  
НАУЧНОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

Евразийская экономическая комиссия

115114, г. Москва, ул. Летниковская, 2, к. 1, с. 2

10.10.2023 №2

Директору Департамента  
технического регулирования и аккредитации  
Евразийской экономической комиссии  
Т. Б. Нурашеву

Уважаемый Тимур Бекбулатович!

5 сентября 2023 г. Коллегия Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) на своем заседании приняла Перечень действующих веществ и нерациональных комбинаций действующих веществ, медицинское применение которых в качестве лекарственных препаратов признано нерациональным (далее Перечень).

Согласно опубликованному пресс-релизу на сайте ЕЭК <sup>(1)</sup> указано, что при оценке нерациональности комбинаций и составлении Перечня были использованы подходы стран региона ИСН к оценке таких комбинаций (в т.ч. применяемые в Европейском союзе, Республике Индия, США), а также учтено проявление в комбинациях взаимного усиления негативного воздействия действующих веществ, формирования устойчивости к противомикробным препаратам, вне зависимости от коммерческой составляющей (продаж лекарственного препарата).

ООО «Центр научного консультирования» проанализировал данный Перечень и сообщает следующее.

Подходы Европейского союза и США к оценке таких комбинаций свидетельствуют о том, что никаких специальных Перечней страны ИСН не утверждают (за исключением Республики Индия), поскольку при оценке

---

<sup>1</sup> [https://eec.eaeunion.org/news/prinyat-perechen-deystvuyushchikh-veshchestv-i-ikh-neratsionalnykh-kombinatsiy-meditsinskoe-primenenen/?sphrase\\_id=209829](https://eec.eaeunion.org/news/prinyat-perechen-deystvuyushchikh-veshchestv-i-ikh-neratsionalnykh-kombinatsiy-meditsinskoe-primenenen/?sphrase_id=209829) (дата обращения 22.09.2023 г.)

комбинаций используют в своей практике международно-признанные руководства по доклинической и клинической разработке комбинаций.

Аналогичный документ был утвержден и в ЕАЭС, в частности, Рекомендация Коллегии ЕЭК от 2 сентября 2019 г. N 25 «О Руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов», где содержится требование о необходимости предоставления фармакологического и медицинского обоснования создания комбинации, получение доказательств значимого вклада всех действующих веществ в общий терапевтический эффект (с точки зрения обеспечения безопасности и (или) эффективности комбинации действующих веществ) и положительного соотношения "польза – риск" комбинации действующих веществ при ее применении по целевому показанию, а также требование к подтверждению того, что результаты, основанные на комбинированном введении отдельных действующих веществ, применимы для комбинированного лекарственного препарата, заявленного к регистрации.

В целом, данные требования соотносятся с тремя основными целями создания комбинации лекарственных препаратов с точки зрения клинической фармакологии, которые заключаются:

- в необходимости усиления фармакологического эффекта в результате комбинирования лекарственных препаратов,
- в улучшении фармакокинетических параметров (за счет фармакокинетического взаимодействия) для обеспечения наибольшего фармакологического эффекта,
- в нивелировании/снижении частоты развития побочных эффектов.

При возникновении проблем с безопасностью той или иной комбинации регуляторы стран ИСН выпускают на официальных сайтах свое заключение, основанное на доказательной базе и экспертном заключении специалистов. Примеры таких заключений приведены ниже.

Также в пресс-релизе ЕЭК утверждается, что документ позволит установить единые подходы к оценке регистрационного досье лекарственного препарата экспертными организациями при анализе эффективности и безопасности комбинированных лекарств и недопуске в обращение таких нерациональных комбинаций.

Единый подход к оценке регистрационного досье лекарственного препарата экспертными организациями, является целью создания общего рынка лекарственных средств ЕАЭС и не может быть связан с конкретным

Перечнем, поскольку приоритетом любой экспертизы должна быть доказательная база и обоснованность разработки того или иного препарата, включая комбинации. Доказательная база собирается в индивидуальном порядке, равно как и обоснованность разработки рассматривается в индивидуальном порядке в ходе научной экспертизы.

Кроме того, Решением Совета ЕЭК от 22.05.2023 № 60 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» предусмотрена возможность устанавливать рациональность той или иной комбинации в ходе научного консультирования с получением заключения Экспертного комитета по лекарственным средствам (п. 1.2.6 Приложения №1 и №4 к Правилам), что в целом служит еще одним аргументом в отсутствие необходимости создания директивного Перечня.

В опубликованной рекомендации Коллегии ЕЭК № 22 от 05 сентября 2023 г. «О перечне действующих веществ и нерациональных комбинаций действующих веществ, медицинское применение которых в качестве лекарственных препаратов признано нерациональным» нет ни ссылок на использованную литературу, ни уровней достоверности и убедительности доказательств, что не позволяет в полной мере судить о рациональности или нерациональности разработки указанных в нем комбинаций. В связи с этим возникает закономерный вопрос, на основании каких данных та или иная комбинация действующих веществ была признана Коллегией ЕЭК нерациональной?

Поиск аналогичных комбинаций в открытом доступе выявил сходные Перечни нерациональных комбинаций в Республике Индия <sup>(2)</sup> и Республике Казахстан <sup>(3)</sup>, которые содержат даже те же опечатки и ошибки в написании действующих веществ, которые проанализированы ниже.

Обращает на себя внимание логика указания некоторых нерациональных комбинаций в ч. I. «Комбинации по наименованию фармакотерапевтической группы», например, п. 25 Перечня - «Средства, угнетающие центральную нервную систему + стимуляторы центральной нервной системы».

---

<sup>2</sup> BAN ON FIXED DOSE COMBINATION (FDC) DRUGS. REFERENCE NOTE. No.14/RN/Ref./March/2017. [https://loksabhadocs.nic.in/Refinput/New\\_Reference\\_Notes/English/BAN\\_ON\\_FIXED\\_DOSE\\_COMBINATIONS.pdf](https://loksabhadocs.nic.in/Refinput/New_Reference_Notes/English/BAN_ON_FIXED_DOSE_COMBINATIONS.pdf) (дата обращения 22.09.2023 г.)

<sup>3</sup> Перечень запрещенных для производства и продажи лекарственных средств опубликованный в официальном уведомлении в соответствии с Разделом 26А лекарственных препаратов и косметики, Министерство здравоохранения и благосостояния семьи, Правительство Индии. Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Республики Казахстан. <https://www.ndda.kz/pages/1566> (дата обращения 22.09.2023 г.)



Следуя этой логике, данный Перечень можно продолжать другими очевидными нерациональными комбинациями, например, иммуностимуляторы + иммунодепрессанты, бета-адреноблокаторы + бета-адреномиметики, нейролептики + психостимуляторы, антигипертензивные средства + гипотензивные средства, гемостатические средства + гемолитические средства и т. д.

Также в Перечень входят хрестоматийные нерациональные комбинации, которым обучают студентов медицинских вузов, например ч I. «Комбинации по наименованию фармакотерапевтической группы» п. 13 «Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента + блокаторы рецепторов ангиотензина».

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (на которую, собственно, влияют обе перечисленные группы препаратов) ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. В инструкциях по медицинскому применению монокомпонентов, относящихся к этим группам препаратов, содержится информация о нерациональности таких комбинаций, а также о необходимости соблюдения осторожности у некоторых групп пациентов, в случае если такой комбинации избежать нельзя, либо о противопоказании таких комбинаций у конкретных групп пациентов (с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью).

О необходимости, в целом, избегать таких комбинаций Комитет по оценке фармаконадзорных рисков (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) опубликовал свое заключение еще в 2014 г. <sup>(4)</sup>. Все современные руководства и клинические рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, как национальные, так и международные, содержат в себе данную рекомендацию.

При этом п. 350 (ч II. «Комбинации по наименованию действующего вещества») Перечня содержит уже конкретные действующие вещества из вышеперечисленных групп, а именно «Эналаприл + лозартан» (МНН лозартан указано с ошибкой). Опять же, следуя логике, необходимо тогда указать все возможные комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина, а не только эналаприл и лозартан, и

---

<sup>4</sup> Combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS) to be restricted – CHMP endorses PRAC recommendation 23 May 2014 EMA/294911/2014



сделать этот Перечень открытым, чтобы в дальнейшем была возможность вносить новые МНН препаратов данных групп, которые выходят в обращение.

Еще две хрестоматийные нерациональные комбинации указаны в п. 3 и 4 (ч. II. «Комбинации по наименованию действующего вещества») – «Азитромицин + левофлоксацин» и «Азитромицин + офлоксацин», т.е. препарат из группы макролидов и фторхинолонов соответственно, для каждого из которых характерно удлинение интервала QT, и риск которогократно возрастает при их комбинировании, о чем содержится информация в инструкциях по медицинскому применению всех представителей этих групп препаратов.

Нерациональной несомненно является комбинация в п. 3. Антацидные средства + бензодиазепины, при этом через плюс можно указать практически любое лекарственное средство, т.к. с точки зрения фармакокинетического взаимодействия, изменение кислотности желудочного сока под воздействием антацидов, может привести к снижению степени и скорости абсорбции других препаратов, поэтому в целом следует соблюдать интервал между приемом антацидов и других препаратов, о чем указано в инструкции любого антацидного препарата.

В соответствии с основными положениями Руководства по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов ЕАЭС <sup>(5)</sup> клиническая разработка комбинированных лекарственных препаратов проводится исходя из конкретной клинической задачи (актуальных потребностей практической медицины).

Нерациональность некоторых комбинаций Перечня с точки зрения потребностей практической медицины настолько очевидна, что вызывает недоумение о необходимости их указания, например, п. 133 «Клиндамицин + телмисартан» (ч. II. «Комбинации по наименованию действующего вещества»).

Клиндамицин – антибиотик из группы линкозамидов, телмисартан – антигипертензивное средство, антагонист рецепторов ангиотензина II.

Основные фармакологические эффекты двух групп препаратов не пересекаются, какой-либо выдающейся вторичной фармакодинамической активностью, отличной от своих основных фармакодинамических свойств, ни тот, ни другой по имеющимся литературным данным не обладает. Изменять каким-либо образом фармакокинетику друг друга или снижать частоту

---

<sup>5</sup> Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 2 сентября 2019 г. N 25 "О Руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов".

развития нежелательных реакций они также потенциально не могут. Очевидно, что единственным состоянием, при котором данные препараты могут совместно применяться – это инфекция, вызванная чувствительными к клиндамицину микроорганизмами, на фоне сопутствующей артериальной гипертензии, которая является мишенью фармакологического действия телмисартана. Но, вряд ли такая комбинация может быть в целом признана рациональной, исходя из клинической необходимости.

Еще один пример комбинации, нерациональность которой очевидна, это п. 275 (ч II. «Комбинации по наименованию действующего вещества») «Силденафил + эстрадиола валерат». Достаточно упомянуть, что эстрадиола валерат применяется в качестве заместительной гормональной терапии и для профилактики постменопаузального остеопороза у женщин, а силденафил, будучи средством лечения эректильной дисфункции у мужчин, противопоказан к применению у женщин (см. раздел «Противопоказания» зарегистрированных инструкций по применению). Даже, если принять во внимание другое показание силденафила, а именно, легочную гипертензию, обосновать клиническую необходимость комбинировать его с половым гормоном с точки зрения клинической фармакологии весьма затруднительно.

Также вызывают вопрос комбинации со вспомогательными веществами, перечисленными в Справочнике вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств в ЕАЭС, в ч. II. «Комбинации по наименованию действующего вещества» (орфография сохранена):

п. 142. Клотримазол + беклометазон + лидокаин + офлоксацин + уксусная кислота + **натрия метилпарабен + пропилпарабен;**

п. 144. Клотримазол + офлоксацин + лидокаин + глицерин + **пропиленгликоль;**

п. 197. Нимесулид + питофенон + фенпивериний + **спирт бензиловый;**

п. 259. **Пектин** и (или) **каолин** + любые лекарственные средства, имеющие системную абсорбцию;

п. 285. Тетраборат натрия + кислота борная + нафазолин + ментол + камфара + **метилгидроксибензоат;**

п. 344. Ципрогептадин + **пептон;**

п. 10. Алантоин + симетикон + мочевины + **пропилен (!)** + глицерин + парафин жидкий.

Касаемо орфографии и ошибок в написании МНН, то в утвержденном Перечне их большое количество, что свидетельствует о недостаточной проработке документа.

При этом обращает на себя внимание, что они носят системный характер, например написание камфоры через «а» (камфара) и алланотоина с одной «л» по всему тексту документа.

Ошибки в написании МНН или использование альтернативных названий других фармакопей или химических названий вместо МНН могут вводить в заблуждение потенциальных разработчиков комбинаций, например:

п. 77. Декстрометорфан + **прометазин**

МНН – прометазин

п. 301. Хлорамфеникол + бетаметазон + клотримазол + лидокаин + офлоксацин + **антипирин**

Антипирин – это альтернативное название фармакопей СССР, США, Японии и некоторых других, МНН – феназон.

п. 279. Тербуталин + **N-ацетилцистеин** + гвайфенезин

МНН – ацетилцистеин, при этом в п. 45 указано правильное МНН

п. 289. Урсодезоксихолевая кислота + **силимарин**

Силимарин – торговое наименование, МНН – силибинин

Название серрациопептидаза указано во многих пунктах ч. II. «Комбинации по наименованию действующего вещества» – 30, 66, 119, 162, 198, 269, 274.

МНН – серрапептаза

326. Цетиризин + парацетамол + диклофенак + **phenyephine** + цинка глюконат

МНН фенилэфрин указано латиницей с опечаткой (пропущена латинская буква «l»)



п. 348. Ципрофлоксацин + **флуоцинолон** + клотримазол + неомицин + хлорокрезол

Полное МНН – флуоцинолона ацетонид

п. 68. Гвайфенезин + **дифенилгидрамин** + бромгексин + фенилэфрин

п. 110. **Дифенилгидрамин** + гвайфенезин + аммония хлорид + бромгексин

п. 111. **Дифенилгидрамин** + гвайфенезин + бромгексин + аммония хлорид + ментол

п. 112. **Дифенилгидрамин** + терпентинное масло + аммония хлорид + хлорид натрия + ментол

п. 228. Парацетамол + диклофенак + бромгексин + фенилэфрин + **дифенилгидрамин**

Очевидно, имеется в виду МНН дифенгидрамин

п. 81. Диазепам + алюминия гидроксид + алюминия глицинат + **оксифеноний**

п. 83. Диазепам + магния и алюминия гидроксид + **оксифеноний**

Полное МНН – оксифенония бромид

п. 197. Нимесулид + питофенон + **фенпивериний** + спирт бензиловый

Полное МНН – фенпивериния бромид

Опечатка в написании микроорганизма *Bacillus mesentricus* (п. 168) – *Bacillus mesentEricus*

Витамины указаны по всему тексту по-разному – как по МНН (пиридоксин, фолиевая кислота), так и по тривиальному названию при наличии МНН (витамин В<sub>12</sub>, D<sub>3</sub>, С).

Очевидно, что при утверждении Перечня, необходимо было воспользоваться доступным электронным ресурсом ЕАЭС, а именно,

Справочником международных непатентованных наименований лекарственных средств, для проверки указания правильного написания МНН.

Перечень также содержит комбинации, в которых присутствуют препараты, выведенные с рынка практически всех стран (включая государства – члены ЕАЭС) по соображениям безопасности, в частности, цизаприд (смертельно опасная сердечная аритмия типа «пируэт» вследствие удлинения интервала QT)):

п. 212 Омепразол + цизаприд

Комбинирование лекарственных препаратов с биологически активными добавками (БАД) к пище (цинка бисглицинат, цинка карнозин, проантоцианидин) также вызывает множество вопросов, в т.ч. связанных с регулированием обращения БАД, поскольку на территории Евразийского экономического союза процессы производства (изготовления), хранения, перевозки (транспортирования), реализации и утилизации, связанные с БАД к пище, регламентируется техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011), а не Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения ЕАЭС.

В отношении некоторых комбинаций возникает резонный вопрос о предоставлении доказательств нерациональности указанной комбинации, поскольку в международной клинической практике имеет место комбинирование монопрепаратов из указанной комбинации с наличием убедительных доказательств эффективности комбинирования, что в целом может быть экстраполировано и на фиксированную комбинацию, например:

172. Метронидазол + тетрациклин

Комбинация тетрациклина и метронидазола входит в состав 3-х протоколов эрадикации *H. pylori* VI Маастрихтской согласительной конференции по лечению инфекции *H. pylori* <sup>(6)</sup> на основе стандартов доказательной медицины и результатов большого количества контролируемых клинических исследований:

- стандартной висмут-содержащей квадротерапии (ингибитор протонной помпы [ИПП] в стандартной дозе, висмут, тетрациклин и метронидазол),
- оптимизированной висмут-содержащей квадротерапии (ИПП в удвоенной дозе, висмут, тетрациклин, метронидазол) и

---

<sup>6</sup> Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022;71(9):1724-62. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745

- сопутствующей терапии (квадротерапия без препаратов висмута), где к стандартной терапии добавляется амоксициллин.

На основании рекомендаций так называемого Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса составлены и обновлены все национальные и международные руководства по лечению хеликобактерной инфекции (7,8).

Наличие комбинации метронидазола и тетрациклина в данном Перечне считаем нецелесообразным ввиду вышесказанного. Разработка пусть даже двойной фиксированной комбинации может быть очень полезной для практической медицины при лечении инфекций, вызванных *H. pylori*, в т.ч. с точки зрения приверженности лечению, ввиду снижения числа принимаемых лекарственных форм, а недостаток действующих веществ в комбинации для квадротерапии можно решить путем указания в инструкции по медицинскому применению о необходимости применения такой комбинации только в сочетании с другими препаратами (ИПП и препаратами висмута), как, например, часто можно увидеть в инструкциях противоопухолевых препаратов, которые, как правило, применяются в составе многокомпонентных схем химиотерапии.

К сведению, в США с 2006 г. зарегистрирован препарат под торговым наименованием Pylera, содержащий в качестве действующих веществ тетрациклин, метронидазол и висмута калия субцитрат. Рациональность и эффективность данного препарата была доказана в многочисленных клинических исследованиях и при пострегистрационном опыте применения (9).

Учитывая вышесказанное, считаем, что утверждение данного Перечня нерациональных комбинаций не отвечает современным потребностям клинической практики, не учитывает положения утвержденного в ЕАЭС Руководства по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов, до конца не проработано, в результате чего может вводить в заблуждение потенциальных производителей комбинированных

<sup>7</sup> Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Обновленные рекомендации Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса по лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Consilium Medicum. 2022;24(12):851–859. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202045 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

<sup>8</sup> Шептулин А.А. Основные положения согласительного совещания «Маастрихт-VI» (2022) по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):70-74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-70-74>

<sup>9</sup> PYLERA® (bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline hydrochloride) capsules, for oral use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Allergan, 2021. [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/050786s025lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050786s025lbl.pdf)



лекарственных препаратов в отношении рациональности/нерациональности разработки комбинаций.

Считаем также целесообразным утверждение Перечня рациональных комбинаций, производителями которых на сегодняшний день в большинстве случаев являются зарубежные (вне ЕАЭС) производители, эффективность и безопасность которых не вызывает сомнения и подтверждена клиническими исследованиями и опытом медицинского применения, чтобы стимулировать производителей государств – членов ЕАЭС к разработке и производству рациональных комбинаций, в т.ч. воспроизведенных (например, антигипертензивных препаратов), для обращения их в рамках ЕАЭС и обеспечения лекарственной безопасности всех государств – членов ЕАЭС в условиях сложившейся геополитической обстановки.

С уважением,

Директор ООО

«Центр научного консультирования»  А.Н. Васильев

