Регистрация лекарственных средств в советской контрольно-разрешительной системе на примере кардиологического лекарственного препарата Тринитролонг

Петренко А.Н.¹, Васильев П.А.², Марцевич С.Ю.³, Кутишенко Н.П.^{3*}, Звонарева О.И.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Санкт-Петербургский филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

В статье на основе ряда авторских публикаций, документальных свидетельств и устных рассказов участников клинических исследований представлена история изучения и регистрации в Союзе Советских Социалистических Республик (СССР) буккальной формы нитроглицерина (тринитролонга) в 1970-80-х гг. Описывается специфика прохождения основных этапов регистрации нового фармакологического средства в советской контрольно-разрешительной системе от авторской идеи до внедрения лекарственного средства в клиническую практику. Анализируются некоторые причины отставания СССР от стран капиталистического Запада в области разработки и внедрения новых кардиологических препаратов.

Ключевые слова: клинические исследования, буккальная лекарственная форма, нитроглицерин, тринитролонг, регистрация препарата.

Для цитирования: Петренко А.Н., Васильев П.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Звонарева О.И. Регистрация лекарственных средств в советской контрольно-разрешительной системе на примере кардиологического лекарственного препарата Тринитролонг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):133-139. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-06.

Registration of Medicines in the Soviet Control and Licensing System on the Example of the Cardiological Drug Trinitrolong

Petrenko A.N.¹, Vasiliev P.A.², Martsevich S.Yu.³, Kutishenko N.P.^{3*}, Zvonareva O.I.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² St. Petersburg Branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education National Research University Higher School of Economics, St. Petersburg, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The article presents the history of the study and registration in the USSR of the buccal form of nitroglycerin (trinitrolong) in the 1970s and 1980s, based on a number of author's publications, documentary evidence and oral stories of participants in clinical trials. The specifics of the passage of the main stages of registration of a new pharmacological agent in the Soviet control and authorization system from the author's idea to the introduction of the drug into clinical practice are described. Some reasons for the lag of the USSR from the countries of the capitalist West in the development and introduction of new cardiac drugs are analyzed.

Key words: clinical trials, buccal dosage form, nitroglycerin, trinitrolong, drug registration.

For citation: Petrenko A.N., Vasiliev P.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Zvonareva O.I. Registration of Medicines in the Soviet Control and Licensing System on the Example of the Cardiological Drug Trinitrolong. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):133-139. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nkutishenko@gnicpm.ru

Введение

Как известно, в последние годы своего существования Союз Советских Социалистических Республик (СССР) сильно отставал от ведущих стран Запада по развитию многих отраслей промышленности. По мере усиления «застойных» явлений в советской плановой экономике, государство все чаще обращалось к таким средствам замещения необходимых ресурсов, как их импорт, либо, в лучшем случае, производству патен-

тованных и непатентованных аналогов, восполняя торговое сальдо экспортом сырьевых ресурсов. К сожалению, одной из таких отраслей, в которых наблюдался явный дефицит собственных разработок, была советская фармацевтическая промышленность, в том числе, ее область, занятая разработкой кардиологических лекарственных препаратов. Переход от разработки к копированию привел в упадок множество прежде динамично развивавшихся высокотехнологичных отраслей производства, будь то машиностроение или микроэлектроника. Однако для закрытого государства с замкнутой плановой экономической системой, основанной

Received/Поступила: 21.08.2020

Accepted/Принята в печать: 22.08.2020

на принципах самодостаточности, упадок отдельных отраслей производства был вдвойне драматичен, поскольку связывал собою смежные отрасли. Так, упадок фармацевтической промышленности был сопряжен, с одной стороны, с общими проблемами советской химической промышленности, а с другой – замедлял развитие отечественной клинической фармакологии, фактически лишая ее определенных стимулов к развитию.

Тем интереснее выглядят отдельные попытки советских ученых создать в этих кризисных условиях конкурентоспособные разработки. Таким интересным примером из прошлого была попытка нескольких советских ученых, прежде всего, химика Анатолия Борисовича Давыдова и клинического фармаколога Владимира Исааковича Метелицы, в то время руководителя лаборатории клинической фармакологии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова, создать ряд совершенно новых препаратов буккальной лекарственной формы – Тринитролонга, Орсулина, Асколонга и др. В наше время такой подход совершенно оправдано получил бы название инновационного.

История знакомства этих двух ученых, по словам самого В.И. Метелицы, началась с попытки решить проблему создания эффективного антиангинального средства пролонгированного действия на основе нитроглицерина в технологически пригодной для выпуска отечественной промышленностью форме. На Западе к этому времени данная проблема уже отчасти была решена выпуском препарата Сустак в лекарственной форме для приема внутрь, которая имела особую патентованную формулу микрокапсул нитроглицерина. В силу невозможности выпуска данного препарата в СССР В.И. Метелица проводил поиск такой формы совместно со знакомыми ему химиками и фармакологами, когда в одном химическом институте ему посоветовали встретиться с заведующим отделом биополимеров медицинского назначения ВНИИИМТ Минздрава СССР А.Б. Давыдовым [1].

Оказалось, что к тому времени А.Б. Давыдовым, Г.Л. Хромовым и другими сотрудниками отдела уже были разработаны особые биорастворимые пленки с адгезивными свойствами, защищенные патентами в СССР и ряде других стран. Будучи наклеенными на десну, они могли обеспечить постепенное поступление в организм лекарственного средства, например, нитроглицерина, в течение необходимого промежутка времени. Возможность, с одной стороны, создать исковое лекарственное средство, а с другой – найти достойное применение изобретенным пленкам заставила коллективы обоих институтов взяться за работу с огромным подъемом. В течение 2-х лет проводились разработка и испытания этого лекарственного препарата, который в итоге получил название Тринитролонг,

и к 1980-му году на препарат было получено авторское свидетельство в СССР и ряде других стран.

Клинические исследования

Следует заметить, что клинические исследования новых лекарственных средств в СССР должны были подчиняться определенным централизованным организационно-правовым процедурам, ведущая роль в которых отводилась Фармакологическому комитету Минздрава СССР. Централизованная государственная экспертиза лекарственных средств была важным достижением советского государства, и на своей заре в 1920-30-х гг. являлась концептуально едва ли не самой передовой в мире. Однако эта форма экспертизы имела несколько уязвимых мест, одним из которых была проблема испытаний лекарственных средств на здоровых добровольцах: такие испытания в СССР считались этически неприемлемыми, а фактически находились в «серой» правовой зоне. Поскольку официально привлечь здоровых добровольцев к исследованиям не представлялось возможным, выход из ситуации заключался в том, что фазу доклинических исследований ученые зачастую проводили на себе, на своих сотрудниках, либо даже на студентах. В случае с Тринитролонгом его первыми испытуемыми стали сами исследователи из числа сотрудников обеих организаций, не имевших противопоказаний к приему нитроглицерина.

Сегодня историю клинических испытаний Тринитролонга можно частично реконструировать по воспоминаниям сотрудников Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ВКНЦ АМН и архивным документам из фонда бывшего Фармакологического комитета Минздрава СССР. В деле, начатом в 1978 г. и оконченом в 1989 г. сохранились ценные сведения об испытаниях препарата, дискуссиях и переписке авторов препарата с Фармакологическим комитетом.

Первоначально препарат, еще не имевший названия, фигурировал в ранних документах как отечественный депо-нитроглицерин (т.е. нитроглицерин пролонгированного действия). Из «Материалов апробации антиангинального средства депо-нитроглицерина» можно составить представление о доклинических испытаниях препарата в ВКНЦ АМН СССР, которые, очевидно, были проведены в инициативном порядке в мае 1978 г. [2]. Исследование проводилось на враче-добровольце С. (из опубликованных воспоминаний В.И. Метелицы мы узнали, что этим добровольцем был Константин Лаврентьевич Савватеев) [1]. Дизайн исследования предполагал сравнительные испытания экспериментального отечественного препарата, описанного как «капсула на полимере НГ-14 и НГ-5» и близкого по показаниям к назначению импортного препарата Сустак. Доброволец принимал Сустак в до-

зировке 6,4 мг, после чего производились исследования фармакодинамики. На следующий день этот же доброволец принимал внутрь отечественный препарат нитроглицерина НГ-14 в более высокой дозе 9 мг, после чего проходил аналогичное исследование в течение более 6 ч с момента приема препарата, и еще через день тот же доброволец принимал аналогичный отечественный препарат НГ-5 в дозировке 6 мг с соответствующим контролем.

Второй этап исследования проходил уже на 6-ти добровольцах, в числе которых был С., и, как мы теперь знаем – Г.Л. Хромов и другие сотрудники А.Б. Давыдова и В.И. Метелицы. На этом этапе исследовался препарат НГ-9, который представлял собой будущий Тринитролонг в дозировке 2 мг, добровольцы принимали его посредством аппликации на десну. Исследование проводилось в сравнении с сублингвальной формой нитроглицерина в дозе 0,5 мг. В заключении по исследованию В.И. Метелица делал следующий вывод: «Новый препарат депо-нитроглицерина оказывает при приеме внутрь выраженный периферический и центральный гемодинамический эффект, такой же по характеру, как и Сустак [2]. Продолжительность фармакодинамических эффектов нового препарата и Сустака одинаковые. Аппликация на область десны препарата депо-нитроглицерина в виде полимерной пленки, содержащей 2 мг нитроглицерина, вызывала фармакодинамический эффект в 3 раза более продолжительный, чем после сублингвального применения таблетки нитроглицерина 0,5 мг. Переносимость препарата депо-нитроглицерина как при приеме внутрь, так и при аппликации на слизистую рта не отличалась от переносимости Сустака и таблеток нитроглицерина для сублингвального применения» [2]. Также было отмечено, что «дальнейшие клинические наблюдения могут уточнить эффективность нового отечественного препарата депо-нитроглицерина» [2]. Такие исследования не заставили себя ждать.

Уже 9 июня того же 1978 г. состоялось заседание Фармакологического комитета, на котором прошли слушания по вопросу о дальнейших исследованиях препарата. Результатом стало «разрешение клинического изучения препарата нитроглицерин-депо в качестве антиангинального средства у взрослых» [2]. Из протокола №14 Фармкомитета мы можем узнать, как проходили слушания по этому вопросу. Сообщение делала профессор Н.В. Каверина, которая отметила, что ВКНЦ АМН официально обратился в Фармкомитет с просьбой разрешить клиническое изучение препарата нитроглицерин-депо без проведения экспериментальных исследований на животных.

Нецелесообразность проведения экспериментов на животных обосновывалась литературными данными и предшествующими экспериментами, показавшими

практическую невозможность таких исследований в связи с «особенностями метаболизма нитроглицерина у животных в печени», чем оправдывалось проведение вышеописанного эксперимента на «врачах-добровольцах». Кроме того, в сообщении приводились убедительные аргументы кардиоцентра о том, что и полимер-носитель, и нитроглицерин в отдельности уже используются в клинической практике. При упоминании проведенных инициативных испытаний было отмечено, что переносимость опытного препарата заметно не отличалась от препарата Сустак. В связи с этим ВКНЦ АМН просит разрешить ограниченное фармакодинамическое исследование (I фазу) на 15-20 больных с однократным приемом препарата в терапевтической дозе и последующим постоянным наблюдением за добровольцами врачом в течение нескольких часов. Было отмечено, что для участия в эксперименте должны быть отобраны тщательно обследованные больные, которые прежде хорошо переносили нитроглицерин.

Из протокола мы можем судить, что дискуссия по вопросу о клинических испытаниях между членами комитета носила исключительно формальный характер. Был задан единственный вопрос – о продолжительности действия нового лекарственного препарата. Можно сделать предположение, что сколько-нибудь большой дискуссии по этой теме не состоялось в связи с тем, что, как было отмечено одним из присутствующих, «препарат хорошо известен, а соответствующих экспериментальных моделей нет». Также в словах С.И. Золотухина прозвучало определение ВКНЦ АМН как «организации, в которой знают, как проводить такие исследования» [2], вот так без лишних обсуждений и дополнительных исследований лекарственный препарат был допущен к 1-й фазе клинических исследований.

В то же время в части решений комитета были четко обозначены совершенно определенные меры, которые заслуживают внимания:

1. Разрешить первую фазу клинического изучения у взрослых в качестве антиангинального средства препарата нитроглицерин-депо в лекарственной форме пленки и капсулы, содержащих 0,0005 г нитроглицерина в сравнении с Сустаком и с плацебо-контролем.
2. Изучение провести в Институте кардиологии АМН СССР (ВКНЦ АМН СССР).
3. Изучение провести не менее чем на 20 больных с каждой лекарственной формой.
4. Изучение провести в течение одного года после представления препарата в клинику.
5. Поручить разработчику препарата ВНИИИМТ МЗ СССР в течение 2 нед после получения протокола сообщить в Фармакологический комитет, какое подразделение будет набирать препарат.

6. Разработчикам изготовить не позднее 10 декабря 1978 г. препарат нитроглицерин-депо в лекарственной форме пленки и капсулы в количестве 100 пленок и 100 пленок плацебо и 300 капсул и 300 капсул плацебо, и направить в лечебное учреждение, назначенное Фармакологическим комитетом.

7. Поручить номенклатурной комиссии рассмотреть название препарата.

8. Поручить комиссии по инструкциям рассмотреть инструкцию по клиническому изучению препарата.

9. Поручить разработчику препарата обеспечить указанные клиники копией решения Фармакологического комитета, утвержденной инструкцией по изучению препарата, паспортом-спецификацией с указанием результатов контрольного анализа, номера серии, сроков изготовления и годности.

10. Данное решение теряет силу через 6 мес после утверждения протокола, если за указанный срок необходимое количество препарата не будет представлено назначенным для его изучения учреждениям [2].

Вскоре была составлена «временная инструкция по применению депо-нитроглицерина» и «листок-вкладыш», оба документа сохранились в деле с подписью В.И. Метелицы [2]. В свою очередь Г.Л. Хромовым и Г.А. Герасимовой было подготовлено заключение о «стабильности полимерных пленок с нитроглицерином в условиях ускоренного старения». Известно, что в советской системе важным критерием, который рассматривался Фармкомитетом при принятии решения о регистрации новых лекарственных средств, был их срок годности [3].

Очевидно, что клинические исследования не заставили себя ждать. О протоколе и результатах этого исследования мы можем узнать из «Отчета по результатам первого этапа клинического изучения фармакодинамики отечественного препарата депо-нитроглицерин» [2]. В данном отчете можно обнаружить ряд интересных фактов.

В целом исследование опиралось на рекомендации Фармкомитета. К ранее упомянутым положениям в эти рекомендации была добавлена группа пациентов, получавшая препарат сублингвально. Из раздела «материалы и методы» мы узнаем, что исследование проводилось на 23-х мужчинах в возрасте от 37 до 62 лет с ишемической болезнью сердца. В отчете приводится подробное описание клинической картины у наблюдаемых больных. Соответствующим образом описаны методы исследования, среди которых выделены: «тетраполярная реоплетизмография пальца (ТРП), импеданскардиография, ЭКГ-мониторирование с дозированной физической нагрузкой, велоэргометрия» [2]. Подробно описан протокол исследования, из которого можно сделать следующие выводы. Больные были протестированы на перено-

симость нитроглицерина и разделены на категории с низкой и высокой толерантностью к нитратам. В зависимости от этого показателя больные получали адекватную дозу препарата Сустак, отечественного аналога или соответствующего экспериментального препарата на биопленке в разной дозировке с уже известными нам названиями НГ-12 и НГ-14. Отмечено, что при велоэргометрии ни врач-исследователь, ни пациент не знали, осуществлялась ли аппликация на десну пациента пленки-носителя, т.е. плацебо, или препаратов НГ-12, НГ-14 – исследование проводилось «двойным слепым методом». В результатах исследования со ссылками на составленные графики и таблицы скрупулезно описана динамика гемодинамических показателей по каждому из исследуемых препаратов.

Особую важность представляет раздел «обсуждение». В.И. Метелица делает вывод: «Объективными гемодинамическими измерениями показано, что отечественная форма депо-нитроглицерина для приема внутрь оказывает специфический фармакодинамический эффект в течение 4-4,5 часов, а Сустак – в течение 5 ч, но доза нитроглицерина в Сустаке была несколько выше (на 1,4 мг). Обращает на себя внимание более позднее наступление гемодинамического эффекта (через 30 мин) у отечественной формы, что может быть объяснено недостаточно быстрым рассасыванием в желудочно-кишечном тракте капсулы, в которую заключен препарат. Медленным высвобождением препарата из капсулы мы объясняем и очень слабый гемодинамический эффект препарата, который наблюдался в одном случае. При рассмотрении средних данных следует учитывать также и важную информацию об индивидуальных реакциях на терапию препаратами депо-нитроглицерина. Например, после приема Сустака в дозе 12,8 мг имел место большой разброс показателей, что связано с индивидуальными реакциями на препарат. В группах больных, получавших аппликацию депо-нитроглицерина на десну, были получены более однородные показатели. Непосредственное поступление нитроглицерина в системное кровообращение, минуя печень, позволяет получить хороший фармакодинамический эффект практически мгновенно, с продолжительностью 2,5-4 часа. Этот путь введения лекарства имеет несомненные достоинства: при значительно меньшей общей дозе нитроглицерина достигается достоверный и значительный гемодинамический эффект; больные не испытывают неудобств, легко привыкают к этой лекарственной форме; большим достоинством является возможность при необходимости регулировать поступление нитроглицерина; всегда имеется возможность удалить препарат, если в нем нет необходимости» [2]. Описанные аргументы конкретизируются в виде выводов: «Учитывая резуль-

таты клинико-фармакологического исследования, а также острую потребность в отечественной форме депо-нитроглицерина, представляющего собой уже разрешенную для клинического применения пленку и известный препарат, считается целесообразным, как исключение, разрешить клиническое применение и производство указанного препарата» [2].

Ответом на это заключение стало новое слушание по препарату на очередном 24-м заседании Фармакологического комитета 10 ноября 1978 г., на котором присутствовал В.И. Метелица, а докладчиком выступала Н.М. Савенкова. Дело было рассмотрено по существу, и в этот раз не обошлось без дискуссий. В выступлении отмечалось, что препарат положительно показал себя в сравнительном исследовании с Сустаком, протокол которого сам по себе получил высокую оценку специалиста. Было отмечено, что такая форма лекарственного средства заслуживает особого внимания, и не имеет аналога за рубежом. Вместе с тем докладчик настороженно, хотя и доброжелательно ответил на предложение зарегистрировать препарат без проведения 2-й фазы клинического изучения, вновь сославшись на то, что исследование было проведено на должном уровне, его действующее вещество хорошо изучено, а ВКНЦ АМН является ведущим в стране учреждением соответствующего профиля и всецело заслуживает доверия [2].

В прениях был задан вопрос о возможном раздражающем действии лекарственного средства на десну, на что В.И. Метелица дал развернутый ответ, начавшийся с упоминания того, что эти пленки уже используются в офтальмологии. В заключении председатель С.И. Золотухин отметил сложившуюся нестандартную ситуацию, заметив, что выборка из 23-х больных в одном учреждении является недостаточной, но, согласившись с аргументами сторон, предложил разрешить медицинское применение депо-нитроглицерина в указанных лекарственных формах и продолжить его изучение во время подготовки инструкции по применению и других необходимых документов [2]. Предложение председателя было одобрено членами комитета. Достаточно важной является часть «постановили», поскольку в ней закреплены решения комитета, имеющие организационно-правовые последствия:

1. Рекомендовать разрешить применение у взрослых в качестве антиангинального средства и промышленный выпуск в лекарственной форме сублингвальной капсулы и пленки.

2. Поручить комиссии по инструкции рассмотреть инструкцию по применению препарата.

3. Поручить разработчику препарата ВНИИИМТ предоставить в фармакопейный комитет проект ВФС.

4. Поручить комиссии по определению расчетного объема заказа новых лекарственных средств на первые

два года. Определить расчетный объем заказа, ежегодных объемов поставок.

5. Считать необходимым производить отпуск препарата из аптек по рецептам.

7. Поручить ВКНЦ АМН СССР провести разнарядку первых промышленных партий. Получить отчеты этих клиник и представить в Фармакологический комитет обобщенный отчет [2].

Дальнейшая судьба препарата в СССР на несколько лет теряется из нашего поля зрения, так как в деле Фармакологического комитета за этот период нет иных документов об этом препарате, но мы понимаем, что приведенная выше рекомендация Фармакологического комитета стала основанием для его регистрации Минздравом СССР и начала промышленного производства. Очевидно, что эти решения также запустили цепочку межведомственных взаимодействий, разнообразную переписку и другие процессы между различными организациями Минздрава, как фармакопейным комитетом, Всесоюзным центром по изучению побочных реакций лекарственных средств и др. В это время препарат получил свое современное название Тринитролонг, а вскоре начались клинические исследования Динитросорбилонга (аналогичная лекарственная форма изосорбида динитрата).

Продвижение Тринитролонга на Западе

По результатам клинических испытаний Тринитролонга было очевидно, что перспективной является лекарственная форма препарата для аппликации на десну, наиболее удобная для больного и фактически не имеющая аналогов на Западе. Но вскоре случились довольно неожиданные события, о которых В.И. Метелица оставил подробные воспоминания: в это время торгово-промышленная палата СССР занялась активным продвижением препарата в капиталистических странах, и вместе с представителями палаты и другими советскими служащими авторы препарата посетили Швейцарию и США. Американская компания братьев Сакс заинтересовалась советским лекарственным препаратом, и в 1982 г. купила у СССР лицензию на его производство. Однако для начала производства препарата в США требовалось разрешение патентного ведомства этой страны. Вооружившись поддержкой юристов заинтересованной компании, советские представители направились на встречу с экспертом патентного ведомства Роузом, но столкнулись с довольно необычным для советских граждан бюрократическим процессом. Американские эксперты были достаточно независимы и обладали широкими полномочиями, и Роуз отказался выдать необходимый патент на Тринитролонг, аргументируя свое решение различными весьма многочисленными и, как считали создатели

Тринитролонга, бессвязными доводами. Автор воспоминаний об этой истории не стал воспроизводить суть его аргументов, упомянув лишь диагноз, который он мысленно поставил эксперту: «маниакальное заболевание в запущенной форме» [1].

Трудности с получением патента совпали с еще одним неприятным обстоятельством. В это время в США в производство поступила лекарственная форма нитроглицерина в виде накожных пластырей, весьма активно продвигавшихся на западных рынках, в связи с чем у американских компаний интерес к Тринитролонгу резко снизился. Сам В.И. Метелица в своих работах настаивал на том, что такой путь был ошибочным, поскольку вследствие чрезмерно длительного нахождения нитратов в крови, порядка 20-24 час, вызванного постоянным использованием подобных пластырей, у пациентов стремительно возрастает толерантность к нитроглицерину, что снижает его эффективность для профилактики и купирования приступов стенокардии [1]. Впрочем, после длительной переписки с американским патентным ведомством к 1987 г. советская сторона получила патенты на Тринитролонг и Динитросорбилонг сроком на 15 лет.

Продолжение исследований и дальнейшая судьба Тринитролонга

Через 2 года в СССР были проведены дополнительные клинические исследования Тринитролонга с более высокой дозировкой нитроглицерина – 4 мг, если сравнивать с уже зарегистрированными препаратами с дозировкой 1 мг и 2 мг. Как и многими годами прежде, исследования начались с официального прошения, но теперь уже от Отдела профилактической фармакологии ВНИЦ профилактической медицины МЗ СССР к Фармакологическому комитету, который в это время возглавлял В.К. Лепяхин. Как видно из документов, в ответ Фармакологический комитет потребовал более проработанного обоснования для проведения таких исследований [2]. Необходимость внедрения препарата с большей дозировкой была обоснована появлением на западе буккальной формы нитроглицерина в виде таблетки под названием Сустабукал [4], и соответствующей необходимостью внедрения лекарственного средства подобного действия отечественного производства из-за наличия больных с высокой толерантностью к нитроглицерину.

Исследования проводились, как и прежде, в сравнении с импортным препаратом и плацебо-контролем на небольшой группе пациентов. Они носили рандомизированный перекрестный характер, с использованием актуальной методологии исследования, статистического анализа, и, по мнению самих исследователей, завершились достижением целевых показателей [5]. После рассмотрения препарата профильной

комиссией и его обсуждения на очередном заседании Фармакологического комитета он также был рекомендован к медицинскому применению, в чем, правда, усматривается несколько ускоренная и, очевидно, упрощенная процедура его регистрации.

В изученном нами деле сохранился последний, но очень интересный и довольно тревожный документ, отчасти предвещавший будущую судьбу Тринитролонга. Из него мы узнаем, что 4 ноября 1988 г. было проведено рабочее совещание специалистов-кардиологов ВКНЦ АМН СССР, ведущих лечебных учреждений Москвы и экспертов Фармакологического комитета под председательством профессора Ю.Н. Беленкова. Во время совещания острой критике были подвергнуты многие кардиологические препараты производства СССР и некоторых других стран народной демократии, в первую очередь, за их очевидную для клиницистов низкую эффективность. Была отмечена ситуация острого дефицита ряда необходимых лекарственных средств, отдельной критике подверглось Министерство медицинской и микробиологической промышленности СССР за неспособность наладить выпуск эффективных отечественных препаратов. Так, согласно оценкам экспертов, потребность отечественной медицины в Нитрогранулонге была обеспечена на 25 %, в Тринитролонге, в зависимости от дозировки – от 2 до 4 %, потребность в Динитросорбилонге не была обеспечена вообще, поскольку его к тому времени не удалось запустить в промышленное производство [2]. Чем же была вызвана такая неутешительная ситуация? Очевидно, что, помимо общих проблем межведомственных взаимодействий и известных перегибов плановой системы, к этому времени производству Тринитролонга в СССР препятствовала агония экономики страны, все более усиливавшаяся к концу существования Советского Союза.

Увы, и при переходе к рыночным отношениям препарат ждала не слишком радостная судьба. После распада СССР его производство продолжалось в Литве и в России, хотя сами полимерные пленки производились в Болгарии. Трудности с их поставками, разрушение производственных объединений, стремительная инфляция, саботаж аптек, вызванный, по мнению В.И. Метелицы, низкой отпускной стоимостью Тринитролонга, стали основной причиной его невысокой популярности [1] и, соответственно, низкое распространение среди врачей и пациентов. Нельзя не отметить также и некоторого неудобства для пациентов буккальной формы, при которой необходимо регулярное нахождение препарата на десне в течение длительного времени (нескольких часов).

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-78-10016, «Между надежностью знаний и этической приемлемостью практик их получения: прошлое и настоящее клинических исследований лекарственных средств»)

Funded by the Russian Science Foundation (grant no. 18-78-10016, "Balancing knowledge reliability and ethical acceptability in clinical trials: from emergence of a randomized controlled trial to precision medicine")

References / Литература

1. Metelitsa V. I. Pages of life. Moscow: Raduga; 2001 (In Russ.) [Метелица В.И. Страницы жизни. М.: Радуга; 2001].
2. Russian State Archive of Scientific and Technical Documentation Fund 236 Inventory 1-1 File 2924 (In Russ.) [Российский государственный архив научно-технической документации Фонд 236 Опись 1-1 Дело 2924].
3. Babayan E. A. The main provisions of the approbation of medicines in the USSR and foreign countries. Moscow: Medicine; 1982 (In Russ.) [Бабаян Э.А. Основные положения апробации лекарственных средств в СССР и зарубежных странах. М.: Медицина; 1982].
4. Metelitsa V.I., Davydov A.B. Nitrate preparations in cardiology. Moscow: Medicine; 1989 (In Russ.) [Метелица В. И., Давыдов А. Б. Препараты нитратов в кардиологии. М.: Медицина, 1989].
5. Metelitsa V.I. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs. 3rd ed., revised and enlarged. Moscow: Medical information agency (MIA) 2005, p. 1536 (In Russ.) [Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд., переработанное и дополненное. М.: Медицинское информационное агентство (МИА); 2005].

About the Authors / Сведения об авторах:

Петренко Александр Николаевич [Alexander N. Petrenko]

eLibrary SPIN: 3212-8410. ORCID: 0000-0002-3481-1130

Васильев Павел Андреевич [Pavel A. Vasilyev]

eLibrary SPIN: 9272-6731. ORCID: 0000-0002-1572-2298

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN: 7908-9554. ORCID: 0000-0002-7717-4362

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN: 7893-9865. ORCID: 0000-0001-6395-2584

Звонарева Ольга Игоревна [Olga I. Zvonareva]

eLibrary SPIN: 9145-4513. ORCID: 0000-0001-5548-7491