

УДК 614.2

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ НОРМАТИВНО-МЕТОДИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

© 2023 г. М. В. Ковальчук¹, К. А. Сергунова¹, А. В. Водоватов², Ю. А. Дьякова¹,
Е. В. Завалева^{1,*}, М. Р. Рамазанова³, А. П. Трашков¹, Л. А. Чипига^{2,4},
С. Д. Бринкевич⁵, П. О. Румянцев⁵

¹Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. профессора П.В. Рамзаева
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
Санкт-Петербург, Россия

³ООО “Сайп Консалтинг”, Москва, Россия

⁴Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵ООО “Мой медицинский центр высокие технологии”, Всеволожск, Россия

*E-mail: Zavaleva_EV@nrcki.ru

Поступила в редакцию 15.03.2023 г.

После доработки 15.03.2023 г.

Принята к публикации 09.06.2023 г.

Ядерная медицина получила свое развитие в начале XX века, когда Джон Лоуренс впервые на людях апробировал терапию искусственно произведенными радиоизотопами. Изучение ядерно-физических методов позволило разработать прорывные технологии в диагностике и терапии различных заболеваний, тем самым увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов. Сегодня ядерная медицина представляет собой масштабное направление в клинической практике, требующее комплексного нормативно-методического регулирования. Представлена информация как по вопросам легитимизации данной отрасли в целом, так и по разработке нормативно-методической документации по качеству и безопасности применения ядерно-физических технологий, разработке радиофармацевтических лекарственных препаратов в части доклинических и клинических исследований.

DOI: 10.56304/S1992722323040106

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Нормативное регулирование в области ядерной медицины
2. Безопасность и контроль качества при проектировании и эксплуатации
3. Создание радиофармацевтических лекарственных препаратов – вопросы нормативно-методического сопровождения доклинических и клинических исследований
4. Гарантия качества и безопасности изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Ядерная медицина – междисциплинарная, стремительно развивающаяся отрасль, связанная

с применением радионуклидов и радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на их основе, а также использованием ядерно-физических технологий (ЯФТ) для диагностики и лечения различных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических, эндокринологических и других).

Применение передовых ЯФТ и создание перспективных таргетных РФЛП становятся особенно актуальными на фоне внедрения персонализированного подхода в медицине и активного развития нового направления – тераностики, предусматривающей использование для задач диагностики и терапии одного и того же нерадиоактивного предшественника (субстрата), но помеченного разными радиоизотопами одного и того же радионуклида.

Сдерживающими факторами в этом процессе выступают вопросы, связанные с производством парка отечественного оборудования для ядерной

медицины и лучевой терапии, созданием единой системы обеспечения качества производства РФЛП, необходимостью повышения эффективности межведомственного взаимодействия, обеспечения согласованности требований различных регуляторов, а также формирования высококвалифицированных междисциплинарных команд. Для скорейшего решения этих задач требуется государственная поддержка, которая позволит перейти на качественно новый уровень оказания высокотехнологичной помощи населению нашей страны.

Сегодня в России проводится активная государственная политика по обеспечению населения высокотехнологичными методами диагностики и терапии, в том числе в области ядерной медицины. Во исполнение Указа Президента Российской Федерации от 25.07.2019 № 356 в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 16.03.2020 № 287 “Об утверждении федеральной научно-технической программы развития синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструктуры на 2019–2027 годы” предусмотрено формирование научно-образовательного медицинского центра ядерной медицины с последующим тиражированием создаваемых ЯФТ, а также обеспечением научно-методологического, информационно-аналитического и экспертного сопровождения создания типовых центров ядерной медицины (ЦЯМ) в субъектах Российской Федерации.

В последнее время в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи все чаще используются комбинированные методы лечения и системный подход в терапии широкого спектра заболеваний, в том числе онкологического профиля, требующие синергизма ядерно-физических диагностических технологий и радиотерапии, а также применения для визуализации нескольких модальностей [1]. В связи с этим современные ЦЯМ не могут быть ограничены использованием только методов радионуклидной диагностики и терапии, как правило, они используют различные методы лучевой терапии и интервенционной радиологии, ионизирующие (компьютерная томография, рентгенологическое исследование) и неионизирующие (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) методы лучевой диагностики.

Таким образом, ЦЯМ – это организация, осуществляющая лечебно-диагностическую и (или) фармацевтическую деятельность и специализирующаяся на применении и (или) усовершенствовании передовых ЯФТ, используемых для диагностики и лечения различных заболеваний, в рамках своей деятельности (клинической, научной, образовательной) на основании междисциплинарного, системного и процессного подходов.

Ключевой задачей при создании подобных ЦЯМ является внедрение единой системы норма-

тивно-методического обеспечения их деятельности, представляющей собой комплекс положений законодательных актов, нормативов, методик, правил, регламентирующих создание и функционирование ЦЯМ, взаимодействие подразделений и лиц, входящих в структуру системы, а также статус органов, обеспечивающих функционирование ЦЯМ.

Цель настоящей работы – аналитический обзор отечественной нормативно-правовой базы, регламентирующей вопросы создания ЯФТ в медицине, обеспечения эффективности, качества и безопасности их применения для оказания высокотехнологичной медицинской помощи, а также формирование предложений по развитию нормативно-методического обеспечения деятельности ЦЯМ.

1. НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ В ОБЛАСТИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

В последние годы в России все большее применение в медицинской практике приобретают ЯФТ. Создание, эксплуатация инновационного высокотехнологичного отечественного оборудования, разработка и внедрение новых РФЛП являются базовыми компонентами для формирования ядерной медицины как крупномасштабного сектора экономики, имеющего социальный и экономический эффект и нуждающегося в отдельном правовом регулировании.

В настоящее время нормативное поле включает в себя ряд принятых актов, затрагивающих различные направления в области ядерной медицины: организационные вопросы (стандарты оснащения, штатные нормативы, правила организации работы профильных структурных подразделений), радиационная безопасность, разработка, регистрация и применение РФЛП, вопросы лицензирования деятельности, подготовки профильных специалистов и разработки профессиональных стандартов, системы контроля качества и другое.

Базовым законом в сфере российского здравоохранения является Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ “об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”. В ст. 1 перечислены основные направления регулирования данным нормативным актом, однако обращает на себя внимание отсутствие упоминания об особенностях ядерной медицины [2].

Сегодня государство прилагает значительные усилия для обеспечения необходимых условий для развития ЯФТ, создания передовых ЦЯМ [3]. В этой связи актуальным становится вопрос организации работы профильных структурных подразделений ЦЯМ. Основным нормативным документом, регламентирующим порядок деятельности, стандарт оснащения, штатные нормативы отделений радиологии (радионуклидной диагностики, радионуклидной терапии, радионуклид-

ной диагностики и терапии), радиотерапии, является приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н [4]. Однако данный правовой акт касается учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам онкологического профиля, в то время как ЯФТ применяются при диагностике и лечении сердечно-сосудистых [5], эндокринологических [6], психиатрических, неврологических [7] и других заболеваний.

Сегодня одним из современных направлений в диагностике и терапии онкологических заболеваний, занимающих лидирующие позиции среди основных причин смертности населения в Российской Федерации, является тераностика [8]. Это новый подход, в основе которого лежит применение пары РФЛП с одним и тем же вектором-носителем, являющимся одновременно и средством ранней диагностики, и терапевтическим агентом. Эти препараты обладают характерными особенностями (радиоактивность, период полураспада, массовые дозы препарата, влияние радиоактивности на живой организм и др.), нуждающимися в нормативном регулировании. Основными вопросами, требующими проработки и легитимного закрепления, являются:

– терминология (фармацевтическая субстанция радиофармацевтического лекарственного препарата, изготовление, реализация) [9];

– нормативное регулирование выполнения работ по доклиническим и клиническим исследованиям РФЛП [10];

– вопросы обеспечения качества радиофармпрепаратов, изготавливаемых в медицинских организациях и другое [11].

Наряду с разработкой, апробацией и регистрацией новых технологий в области ядерной медицины немаловажным является их легитимное внедрение в клиническую практику, а именно в стандартны оказания медицинской помощи и клинические рекомендации, с учетом и на основании которых организуется и оказывается медицинская помощь в России. Взаимосвязанным процессом является внесение медицинских услуг, оказываемых ядерно-физическими методами, в номенклатуру медицинских услуг с последующим формированием тарифов. Однако регламент, поэтапно описывающий процедуру внедрения разработанных ЯФТ в практическую медицину, сегодня отсутствует.

Применение инновационных методов ядерной медицины с диагностической и терапевтической целью предполагает использование источников ионизирующего облучения и радионуклидов. При этом необходимо обеспечить радиационную безопасность (РБ) пациентам, персоналу и окружающей среде. Действующая система обеспечения РБ нуждается в совершенствовании, так как в

нормативно-методической документации имеется целый ряд противоречий [12], отдельные акты устарели и не учитывают современных тенденций развития области ядерной медицины [13].

Кадровые ресурсы являются одним из основных компонентов в обеспечении качества, доступности и безопасности оказания медицинской помощи. В настоящее время ситуация с количественным и качественным составом специалистов для работы в уже функционирующих и вновь создаваемых ЦЯМ требует проведения анализа, формирования концепции развития кадровой политики в области ядерной медицины, регулирования и стандартизации требований системы образования как в рамках получения первичной специализации, так и повышения квалификации. В перечне профессиональных стандартов, включенных в реестр Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, отсутствуют утвержденные нормативные акты в отношении врача-радиолога, врача-радиотерапевта, медицинского физика. Согласно Общероссийскому классификатору специальностей по образованию (ОКСО), несмотря на актуальность и востребованность в связи с развитием лекарственной промышленности и проводимой государственной политикой в радиофарминдустрии, специальность “радиофармацевт” не регламентирована.

Изложенное выше свидетельствует о необходимости выделения ядерной медицины в отдельное направление с разработкой комплекса нормативно-методической документации, в том числе подготовкой изменений и дополнений в действующие правовые акты, что является закономерным явлением в праве.

2. БЕЗОПАСНОСТЬ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОЕКТИРОВАНИИ И ЭКСПЛУАТАЦИИ

Требования по обеспечению РБ при медицинском облучении в Российской Федерации реализованы на двух уровнях: федеральном (федеральные законы и постановления правительства РФ) и ведомственном (санитарные правила и нормы и приравненные к ним документы Роспотребнадзора и Ростехнадзора). В свою очередь ведомственные документы можно разделить на две группы: обязательные требования (санитарные правила и нормы) и документы, носящие рекомендательный характер (методические указания, методические указания по контролю, методические рекомендации).

Ключевым для обеспечения РБ в Российской Федерации является ФЗ № 3 “О радиационной безопасности населения”. К сожалению, данный закон был разработан на основе опыта ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС,

т.е. основное внимание в нем уделено аварийному реагированию и преодолению последствий радиационных аварий. Конкретные требования к обеспечению радиационной защиты населения Российской Федерации от ионизирующего излучения при оказании медицинских услуг в нем практически отсутствуют, за исключением необходимости информировать пациентов и их законных представителей о возможных последствиях медицинского облучения.

Основные требования по обеспечению РБ (фактические, гигиенические нормативы и их производные) представлены в Нормах радиационной безопасности – НРБ 99/2009. Раздел по медицинскому облучению в данном документе представлен более полно по сравнению с ФЗ № 3; применительно к ядерной медицине в нем содержатся требования по ограничению годовых эффективных доз облучения для лиц, оказывающих уход и поддержку пациентов (не являющихся медицинским персоналом), а также лиц, проживающих вместе с пациентом, выписанным после курса радионуклидной или имплантационной терапии в 5 мЗв за год. Для обеспечения данных ограничений в НРБ 99/2009 представлены критерии выписки пациентов после прохождения радионуклидной/имплантационной терапии по мощности дозы γ -излучения и по остаточной активности радионуклида в теле. К сожалению, данные критерии выписки не учитывают весь спектр радионуклидов и РФЛП, применяющихся и планирующихся к применению в Российской Федерации, а также определены исключительно исходя из физического полураспада радионуклида (без учета выведения его из тела пациента). Таким образом, данные критерии являются предельно консервативными.

Базовые практические методы радиационной защиты представлены в “Основных правилах по обеспечению радиационной безопасности” – ОСПОРБ 99/2010, которые содержат единые для всех радиационных объектов требования к размещению и проектированию, радиационному контролю, радиационной защите персонала, обращению с твердыми и жидкими радиоактивными отходами. Существенным недостатком текущей версии ОСПОРБ является отсутствие учета специфики ЦЯМ в данных единых требованиях (например, при организации работы с радионуклидами, обращению с жидкими радиоактивными отходами и пр.). ОСПОРБ содержит отдельный раздел по медицинскому облучению, в котором представлены базовые требования к оптимизации и обоснованию проведения диагностических и терапевтических процедур с использованием источников ионизирующего излучения (ИИИ), проведению контроля качества (контроля эксплуатационных параметров) и обеспечения качества, контролю и учету доз облучения пациентов.

К сожалению, данные требования в ОСПОРБ не конкретизированы, в частности отсутствует ключевое определение сторон, ответственных за исполнение данных требований на радиационных объектах и ЦЯМ. Отметим, что представленные в ОСПОРБ требования не конкретизированы в соответствующих санитарных правилах и нормах по отдельным видам лучевой диагностики и терапии. Это связано с тем, что большинство санитарных правил и норм были составлены до разработки и утверждения ОСПОРБ 99/2010 и с тех пор не актуализировались (табл. 1).

Как следует из табл. 1, актуальными (т.е. соответствующими реальным условиям и методам применения технологий ядерной медицины) являются только нормативно-методические документы (НМД) по позитронно-эмиссионной томографии. Возраст всех остальных документов превышает 10 лет, часть из них была разработана еще до выхода актуальных версий НРБ и основных правил обеспечения РБ.

Общими недостатками всех НМД являются:

– отсутствие учета специфики обеспечения РБ при применении современных технологий ядерной медицины (например, методические указания по радионуклидной диагностике не содержат требований к гибридным аппаратам ОФЭКТ/КТ; СанПиН по радионуклидной терапии содержит требования, разработанные исключительно под терапию препаратами ^{131}I);

– ряд НМД по ключевым технологиям, применяемым в ЦЯМ (дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, радионуклидной диагностики), представлены в виде методических указаний, т.е. не имеют обязательного характера;

– ряд требований к отдельным аспектам РБ (обращения с жидкими радиоактивными отходами, необходимого набора помещений и их площадей) является чрезвычайно консервативным и препятствует эффективному развитию ядерной медицины в Российской Федерации;

– отсутствует гармонизация с НМД других федеральных органов исполнительной власти (например, клиническими рекомендациями и приказами Минздрава) и другими НМД Роспотребнадзора (например, с санитарными требованиями к медицинским организациям);

– ни в одном из рассмотренных НМД, за исключением СанПиН по ПЭТ, не поднимаются вопросы обеспечения качества (гарантий качества), контроля качества, дозиметрии пациентов и оценки радиационных рисков. Данные элементы являются ключевыми с точки зрения оптимизации радиационной защиты пациентов и обеспечения РБ при проведении процедур ядерной медицины;

Таблица 1. Действующие санитарные правила и нормы и приравненные к ним документы, регулирующие обеспечение радиационной безопасности пациентов, персонала и населения при проведении процедур ядерной медицины

Название документа	Год утверждения	Был ли актуализирован в рамках регуляторной гильотины, год актуализации	Область применения
МУ 2.6.1.1017-01 Обеспечение радиационной безопасности при внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) предстательной железы методом имплантации закрытого источника I-125, фиксированного на полимерной рассасывающейся нити “I-125 Rapid Strand”	2001	Не актуализировался, предложен к отмене	Брахитерапия
МУ 2.6.1.1892-04 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов	2004	Актуализировался в 2014 г., проект не согласован Минздравом	Радионуклидная диагностика <i>in vivo</i>
МУ 2.6.1.2135-06 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при лучевой терапии закрытыми радионуклидными источниками	2006	Не актуализировался	Дистанционная лучевая терапия с ⁶⁰ Co
СанПиН 2.6.1.2368-08 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников	2008	Не актуализировался	Радионуклидная терапия
МУ 2.6.1.2500-09 Организация надзора за обеспечением радиационной безопасности и проведение радиационного контроля в подразделении радионуклидной диагностики	2009	Не актуализировался	
МУ 2.1.6. 2712-10 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) методом имплантации закрытых радионуклидных источников	2010	Не актуализировался	Брахитерапия и имплантационная внутритканевая терапия
МУ 2.1.6.2808-10 Обеспечение радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики методами радиоиммунного анализа “ <i>in vitro</i> ”	2010	Не актуализировался, предложено вывести наборы <i>in vitro</i> из-под регулирующего контроля	Радионуклидная диагностика <i>in vitro</i>
СанПиН 2.6.1.2573-10 Гигиенические требования к размещению и эксплуатации ускорителей электронов с энергией до 100 МэВ	2010	Актуализировался в 2018 г., проект не утвержден	Дистанционная лучевая терапия пучками электронов
СанПиН 2.6.1.2891-11 Требования радиационной безопасности при производстве, эксплуатации и выводе из эксплуатации (утилизации) медицинской техники, содержащей источники ионизирующего излучения	2011	Не актуализировался, предложен к отмене с включением основных требований в соответствующие профильные санитарные и нормы	Вся медицинская техника с ИИИ, включая ядерную медицину

Таблица 1. Окончание

Название документа	Год утверждения	Был ли актуализирован в рамках регуляторной гильотины, год актуализации	Область применения
МУ 2.6.1.3151-13 Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований	2013	Методические указания МУ 2.6.1.3700-21 “Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований”, 2021	Радионуклидная диагностика <i>in vivo</i>
СанПиН 2.6.1.3288-15 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при подготовке и проведении позитронной эмиссионной томографии	2015		Позитронно-эмиссионная томография
МУК 2.6.7.3651-20 Методы контроля в ПЭТ-диагностике для оптимизации радиационной защиты	2020		Позитронно-эмиссионная томография

– только МУК 2.6.7.3651-20 разработан с учетом действующих требований международных организаций (МАГАТЭ).

Дополнительной проблемой для всех представленных НМД является отсутствие гармонизации с регулирующими документами международных организаций, в качестве которых, как правило, рассматриваются МАГАТЭ [14–24], МКРЗ [25–33] и МКРЕ [34–39]. Согласованность отсутствует как на уровне обязательных требований (не выполнен переход на систему ситуаций облучения), так и на уровне методических документов/принципов хорошей практики.

На основании проведенного анализа подготовлены основные предложения по усовершенствованию нормативно-методического обеспечения безопасности деятельности ЦЯМ в Российской Федерации.

1. Разработать обязательные требования по обеспечению РБ при проектировании и эксплуатации объектов ядерной медицины, в том числе актуализировать существующие документы и разработать документы для появляющихся объектов ядерной медицины (протонная терапия, фотонная терапия).

2. Разработать отдельные документы, устанавливающие требования к проведению процедур обеспечения качества (контроля качества) в ядерной медицине.

3. Обеспечить гармонизацию разрабатываемых и актуализируемых документов с регулирующими документами международных организаций.

4. Уделить особое внимание разработке документов по РБ при проведении дистанционной лу-

чевой терапии протонами, тяжелыми ионами и пучками нейтронов (нейтрон-захватная терапия).

5. Для радиационной защиты пациентов и персонала целесообразно создать математические модели взаимодействия излучения с органами и тканями человека или экспериментальных животных (разработка антропоморфных фантомов, алгоритмов взаимодействия и пр.) для каждой технологии ядерной медицины.

3. СОЗДАНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – ВОПРОСЫ НОРМАТИВНО- МЕТОДИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение безопасности и эффективности радиофармацевтических препаратов или кандидатов проводится в международной практике на основании следующих регламентирующих документов в зависимости от регулятора:

– European Medicinal Agency “Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals CHMP/SWP/686140;

– FDA Microdose Radiopharmaceuticals Diagnostic Drugs: Nonclinical study recommendations, Guide for Industry, FDA-2017-D-5297;

– FDA Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers, Guide for Industry, FDA-2013-S-0610.

Программа доклинических исследований (ДКИ) зависит от того, используется ли уже хорошо изу-

ченный РФЛП или кандидат в РФЛП. Предварительно при проведении исследований на животных необходимо провести скрининговые *in vitro*-исследования по рецепторному радиолигандсвязыванию.

Большинство исследований проводятся с уже хорошо известными РФЛП, так как они выступают в роли контроля при оценке терапевтической эффективности кандидата в РФЛП.

Выбор биологической тест-системы для проведения ДКИ должен основываться на особенностях механизма действий кандидата в РФЛП, а также с учетом метаболизма, так как известно, что грызуны отличаются более высоким уровнем метаболической активности, чем свиньи, обезьяны и люди.

Исследование дозозависимого биораспределения радиофармацевтического препарата или кандидата в органах и тканях является неотъемлемой частью программы ДКИ. Биораспределение может быть изучено на одном или двух видах животных, за исключением случаев, при которых препарат используется в клинической практике для лечения только мужчин или женщин. Дизайн исследования по биораспределению должен быть разработан с учетом предполагаемых к использованию в клинических исследованиях доз и путей введения, а также с учетом сопутствующей терапевтической нагрузки препаратами и таргетного воздействия на органы-мишени, особенно печень, почки и костный мозг. Дозиметрия каждого органа при исследовании должна быть выполнена как для самого радионуклида, так и для продуктов его распада, временные промежутки для забора биологического материала должны быть выбраны исходя из времени полураспада радионуклида и его продуктов. Данные, полученные при исследовании биораспределения на животных, могут быть использованы как доказательная база для клинических исследований, однако при клинических исследованиях рекомендуется проводить дозиметрический контроль.

При исследовании биораспределения РФЛП необходимо проводить клинический осмотр животных (измерение массы тела, гематологические и биохимические исследования крови).

Минимальный перечень органов должен включать в себя: печень, кишечник, желчный пузырь, желудок, почки, сердце, легкие, селезенку, головной мозг, щитовидную железу.

Исследование безопасности должно быть выполнено для радионуклида с носителем и самого носителя.

Изучение генотоксичности, репродуктивной токсичности и канцерогенности не требуется для β - и α -радионуклидов.

При выборе стартовых микродоз необходимо использовать следующие подходы.

1. Когда общая вводимая доза должна быть меньше или равна 100 мкг (общая доза $\leq 1/100$ от максимальной дозы, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (NOAEL)/ $\leq 1/100$ от фармакологически активной дозы на основе мг/кг для внутривенного введения и мг/м² для перорального введения). Данное исследование должно быть выполнено минимум на одном виде животных. Оценены должны быть следующие показатели: гематология, биохимия крови, патоморфологическая и гистологическая оценка минимум 10 животных каждого пола из группы от всех групп на второй день согласно рекомендациям ЕМА. На 14-й день должны быть эвтаназированы минимум по пять животных каждого пола из группы с дозой, планируемой для клинического использования.

По рекомендациям FDA при данном протоколе введения эвтаназия всех животных должна осуществляться на 14-й день, а гистологическая оценка должна быть проведена только у групп контроль и с максимальной дозой при отсутствии патологии.

2. Когда требуется многократное введение, то общая доза не должна быть суммарно меньше или равна 500 мкг, которая должна быть распределена максимум на пять введений до момента полураспада радионуклида, при этом каждая доза должна быть меньше или равна 100 мкг и каждая разделенная доза должна соответствовать калькуляции, приведенной в пункте выше. Данное исследование должно быть выполнено минимум на одном виде животных. Оценены должны быть следующие показатели: гематология, биохимия крови, патоморфологическая и гистологическая оценка минимум 10 животных каждого пола из группы от всех групп на седьмой день. На 14-й день должны быть эвтаназированы минимум по пять животных каждого пола из группы с дозой, планируемой для клинического использования.

При выборе стартовых доз, если не подходит вариант микродоз, следует использовать стандартный подход конвертации площади тела животного (табл. 2).

Исследование специфической активности должно проводиться на более чем одной *in vivo*-модели патологии.

Специфическая активность может быть проведена на следующих группах животных: животные со спонтанными заболеваниями (диабет, артрит и гипертензия), животные с индуцированной патологией, генетически модифицированные животные.

Используемые в исследованиях мыши и крысы могут быть как инбредные, так и аутбредные, в то время как инбредные животные более близки по всем показателям друг к другу, а показатели аутбредных животных более разрознены, что более приближено к человеческой популяции.

Таблица 2. Подход конвертации площади тела при выборе стартовых доз

Вид	Для конвертации дозы животного мг/кг в мг/м ² , × K_m	Для конвертации дозы животного мг/кг в дозу эквивалентную для человека мг/кг, × K_m /доза для животного
Человек (60 кг)	37	
Мышь	3	12.3
Крыса	6	6.2
Кролик	12	3.1

При моделировании онкологии наблюдение за животными и замеры опухоли и массы тела животного осуществляются 3 раза в неделю, до того, как размер опухоли достигнет 1 см³. При проведении такого рода исследований критериями для гуманного вывода животного из исследования будут являться: изъязвление поверхности опухоли, диаметр опухоли более 20 мм, потеря более 20% массы тела животного от начального и наличие признаков боли и страдания у животного. Максимальная длительность наблюдения за животными составляет 45 дней.

4. ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В Российской Федерации обращение РФЛП регулируется в соответствии с требованиями 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”, обеспечение качества и гарантия качества лекарственного препарата должны быть обеспечены на протяжении всего жизненного цикла РФЛП, начиная от разработки РФЛП до выпуска в гражданский оборот. Утвержденные правила надлежащей производственной практики Евразийского Экономического Союза, утвержденные Решением Совета ЕЭК № 77 от 03.11.2016 г. с изменениями от 21.11.2022 г., для производителей и Порядок изготовления РФЛП непосредственно в медицинских организациях (Приказ Минздрав РФ № 1218н от 12.11.2020 г. “Порядок изготовления РФЛП непосредственно в медицинских организациях”) регламентируют требования к процессам производства и контроля качества при выпуске РФЛП. Для изготовления РФЛП непосредственно в медицинских организациях возможно выделение подразделения “Производственной аптеки” с правом изготовления РФЛП (Приказ Минздрава РФ № 780н “Об утверждении видов аптечных организаций” от 31.07.2020 г.).

Сегодня РФЛП применяются для проведения диагностики методами позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной-эмиссионной томографии, лучевой терапии с использованием открытых радионуклидных источников. Развитие

технологий и расширение используемой линейки РФЛП позволили выделить отдельное направление – тераностика, которое совмещает в себе персонализированный подход при оказании помощи онкологическим пациентам. Тераностика (терапия + диагностика) – перспективное направление молекулярной медицины, сочетающее в себе диагностику и терапию, объединенные на основе одной технологии.

Тераностическими радиофармпрепаратами (тераностическая пара) являются пары РФЛП, которые определены одним типом молекулы (одним вектором) с различным типом радионуклида для использования в качестве терапевтического или диагностического лекарственного препарата в зависимости от поставленной задачи. Примером известной тераностической пары служит пара [⁶⁸Ga]-PSMA-617/ [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617.

Обеспечением качества любого лекарственного препарата, включая РФЛП, является подтверждение его качества на протяжении всего жизненного цикла. Для обеспечения качества при изготовлении (производстве) РФЛП в организации должна быть разработана действующая фармацевтическая система качества (ФСК), в процедурах которой должны быть описаны требования ко всем стадиям изготовления и контроля качества РФЛП, требования к помещениям, оборудованию, персоналу, основным и вспомогательным технологическим процессам. Более 80% изготавливаемых и производимых РФЛП являются стерильными лекарственными препаратами для внутривенного введения, при изготовлении таких препаратов предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. При этом многое зависит от квалификации производственного персонала, его обучения и отношения к работе. Важное значение имеет обеспечение качества. При производстве стерильных препаратов необходимо строго придерживаться тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур. Никакая конечная стадия производства или контроль готовой продукции не могут рассматриваться как единственное средство обеспечения стерильности или

других показателей качества продукции [40]. Все процессы и методики контроля должны быть валидированы и гарантировать, что в процессе производства (изготовления) и контроля качества используются стандарты, позволяющие гарантировать качество. Использование невалидированных процессов и методик приводит к высокому риску для качества лекарственного препарата и может влиять на воспроизводимость процессов, качество и чистоту лекарственного препарата.

Персонал, работающий в производстве или изготовлении РФЛП, должен быть квалифицирован для проведения данных работ, все работы должны проводиться обученным персоналом, проведение контроля качества РФЛП должно проводиться в соответствии с фармакопейными методами. В соответствии с общей фармакопейной статьей ГФ 14 ОФС.1.11.0001.15 Радиофармацевтические лекарственные препараты утверждены общие подходы для проведения контроля качества РФЛП, что позволяет определить перечень параметров, подлежащих контролю РФЛП при их выпуске, но не устанавливает частные критерии для контроля качества. В связи с отсутствием единых стандартов к качеству РФЛП медицинская организация при изготовлении РФЛП устанавливает свои критерии (параметры) качества для каждого наименования РФЛП. Контроль и границы данных параметров не регулируются, так как зачастую изготавливаемые РФЛП не зарегистрированы в соответствии с утвержденным действующим порядком. В соответствии с общей фармакопейной статьей ГФ 14 ОФС.1.11.0001.15 Радиофармацевтические лекарственные препараты утверждены общие подходы для проведения контроля качества РФЛП, например определение химических примесей как при изготовлении, так и при производстве является одним из контролируемых параметров. Химические примеси – примеси посторонних химических соединений и элементов, источниками которых являются исходные вещества и реактивы, а также побочные продукты неполно или параллельно протекающих реакций [41]. При составлении спецификации на РФЛП данный показатель является обязательным для контроля. Количественное содержание химических примесей для каждого РФЛП должно быть определено на стадии разработки лекарственного препарата, доказано и утверждено в нормативной документации на лекарственный препарат после прохождения стадии регистрации; в случае аптечного изготовления из известных зарегистрированных наборов информация о количественном составе химических примесей может предоставить производитель наборов и технологии, контроль таких препаратов должен осуществляться фармакопейными методами.

Наличие единых технологий при изготовлении РФЛП не всегда гарантирует, что производи-

тель или изготовитель обеспечивают единый подход к показателям качества РФЛП. В этом случае имеем риски того, что РФЛП с одним и тем же наименованием, но изготовленные разными аптечными подразделениями не обладают полностью идентичными показателями качества, кроме того, могут иметь разные сроки годности. Например, РФЛП [^{18}F] Фтордезоксиглюкоза у разных производителей заявлен с разными сроками годности, которые составляют от 8 до 12 ч [42]. Подтверждение срока годности любого лекарственного препарата должно проводиться на протяжении установленного срока годности путем изучения его стабильности. В организации должна быть разработана программа изучения стабильности РФЛП. Значение стартовой активности в процессе производства и объемной активности РФЛП имеет важное значение, так как РФЛП в водных растворах подвергаются радиолизу, состав РФЛП может измениться к концу срока годности [43].

Данные риски можно минимизировать, если изготовитель использует зарегистрированные готовые наборы и идентичные технологии с учетом стартовой активности радионуклидов и объемной активности РФЛП. В случае использования технологий синтеза РФЛП из активной фармацевтической субстанции требуется придерживаться единого подхода в соответствии с утвержденными требованиями надлежащей производственной практики и регистрации лекарственных препаратов.

Процессы производства РФЛП относятся к мелкосерийному производству из дорогостоящих компонентов, обеспечение качества на всех этапах изготовления (производства) РФЛП позволит сократить издержки и увеличит гарантированный выпуск РФЛП:

- обеспечение и подтверждение качества сырья и материалов (использование зарегистрированных наборов, кассетных технологий и систем одноразового использования для проведения процессов розлива) являются одними из снижающих риски на данном этапе мероприятий;

- обеспечение качества и контроль критических параметров процесса при изготовлении и производстве РФЛП (использование современного оборудования, которое на протяжении производственного процесса обеспечивает прослеживаемость всех этапов изготовления и производства, контроль отклонений от стандартного производственного процесса, контроль параметров среды для асептического розлива, микробиологического контроля и контроля аэрозольных частиц в чистых зонах с возможностью установки встроенных датчиков для отслеживания) являются частью обеспечения качества для оценки всех технологических процессов, включая процессы синтеза и наиболее критичные параметры про-

цесса асептического розлива, укупорки и выгрузки флаконов с РФЛП;

– обеспечение и подтверждение качества при контроле качества РФЛП (обеспечение единого подхода к контролю качества РФЛП, изготавливаемых в условиях аптечного изготовления, гармонизация НМД с международными Фармакопеями и использование частных фармакопейных статей для РФЛП аптечного изготовления) позволят провести стандартизацию и обеспечение единства качества РФЛП в организациях, изготавливающих РФЛП.

При изготовлении РФЛП в действующих организациях основными проблемными вопросами являются:

– использование технологий изготовления РФЛП, трансфера технологий;

– ответственность медицинского и производственного персонала (персонала производственной аптеки) при выпуске и контроле качества нового РФЛП;

– отсутствие утвержденных стандартов качества или фармакопейных статей для каждого конкретного наименования РФЛП, допущенного для изготовления, параметров и критериев для проведения контроля качества, вновь изготавливаемого РФЛП без проведения регистрации;

– неоднозначность руководящих документов в части регистрации РФЛП при изготовлении непосредственно в медицинской организации.

Для обеспечения выпуска качественных и безопасных для пациента РФЛП с сохранением темпа развития отрасли актуальными задачами являются:

– разработка частных фармакопейных статей и утвержденных стандартов по технологии изготовления, содержащих конкретные количественные и качественные требования к показателям качества и проведению контроля качества для каждого конкретного наименования РФЛП, непосредственно в аптечных организациях;

– разработка НМД для общего подхода к созданию ФСК непосредственно в медицинских (аптечных) организациях;

– разработка регламентирующего документа, в котором будут установлены требования к минимальному объему исследования нового препарата перед началом изготовления, например биоэквивалентность/токсикологическая оценка и др.;

– установление порядка допуска организаций, имеющих право на изготовление новых/инновационных РФЛП, и перечня РФЛП, доступных для изготовления непосредственно в медорганизациях. Разработка новых и инновационных препаратов должна проводиться научно-исследовательскими отделами, выделенными R&D отделами – функциональными блоками в организации, объединяющими несколько подразделений и от-

вечающими за создание, выведение на рынок РФЛП. Внедрение новых инновационных радиофармпрепаратов должно быть возможным только после прохождения утвержденных этапов или циклов первичной регистрации [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня ядерная медицина в России занимает приоритетное направление в развитии системы здравоохранения. Сочетая возможности терапии и диагностики, обладая высокой специфичностью, целенаправленностью действия при минимизации побочных эффектов, ЯФТ приобретают все большее значение в клинической практике.

Нормативное и методическое регулирование вопросов, связанных с внедрением ЯФТ, созданием передовых ЦЯМ, является наиболее актуальным направлением для проведения системного анализа, выявления “болевых” точек и формирования комплекса предложений по унификации и оптимизации требований, предъявляемых к данной отрасли на современном этапе.

Проведенный анализ нормативно-методического регулирования в области ядерной медицины, в частности безопасности и контроля качества при проектировании современных ЦЯМ, разработки и применения РФЛП в рамках проведения доклинических и клинических исследований, а также качества и безопасности изготовления РФЛП, позволил сформировать основные направления развития нормотворческой деятельности в рамках внедрения ЯФТ:

– устранение ряда противоречий в существующих правовых актах;

– разработка нормативных документов, отражающих современные тенденции развития ядерной медицины;

– разработка стандартов по технологиям изготовления и контроля качества РФЛП в медицинских организациях, проведения доклинических исследований;

– утверждение профессиональных стандартов в отношении врача-радиолога, врача-радиотерапевта, медицинского физика;

– легитимизация вопроса организации работы ЦЯМ, включая положение о структурных подразделениях, стандарт оснащения, рекомендуемую штатную численность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Modzelewski R., Gensanne D., Hapdey S. et al. // Cancer Radiother.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.02.011>
2. *Романовский Г.Б. // Наука. Общество. Государство.* 2017. Т. 5. № 1.

3. Постановление Правительства Российской Федерации от 16 марта 2020 г. № 287 “Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструктуры на 2019–2027 годы”.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях”.
5. *Аншелес А.А., Сергиенко В.Б.* Ядерная кардиология. М.: Изд-во ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, 2021. 516 с.
6. *Румянцев П.О.* // Проблемы эндокринологии. 2021. № 67 (1). С. 8.
<https://doi.org/10.14341/probl12731>
7. *Гранов А.М., Тютин Л.А., Станжевский А.А.* // Вестник РАМН. 2012. № 9. С. 13.
8. *Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А.* // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2022. Т. 12. № 4. С. 425.
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-425-443>
9. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”.
10. *Кодина Г.Е., Мальшева А.О.* // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2019. Т. 9. № 4. С. 216.
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-216-230>
11. *Кодина Г.Е., Мальшева А.О.* // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 1. С. 88.
12. *Наркевич Б.Я.* // Онкологический журнал. 2018. Т. 1. № 1. С. 80.
13. *Чипига Л.А.* // Формулы фармации. 2021. Т. 3. № 1. С. 16.
<https://doi.org/10.17816/phf71770/2713-157X-2021-1S-3-16-20>
14. Applying Radiation Safety Standards in Radiotherapy, Safety Reports Series № 38, IAEA, Vienna. 2006.
15. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series № 398, IAEA, Vienna. 2000.
16. Radiation Protection in the Design of Radiotherapy Facilities, Safety Reports Series № 47, IAEA, Vienna. 2006.
17. Regulatory Control of the Safety of Ion Radiotherapy Facilities, IAEA-TECDOC-1891, IAEA, Vienna. 2020.
18. Record and Verify Systems for Radiation Treatment of Cancer: Acceptance Testing, Commissioning and Quality Control, IAEA Human Health Reports № 7, IAEA, Vienna. 2013.
19. Release of Patients After Radionuclide Therapy, Safety Reports Series № 63, IAEA, Vienna. 2009.
20. Applying Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine, Safety Reports Series № 40, IAEA, Vienna. 2005.
21. Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series № 483, IAEA, Vienna. 2017.
22. *Compendium of Neutron Spectra and Detector Responses for Radiation Protection Purposes*, Technical Reports Series № 403, IAEA, Vienna. 2002.
23. Comparative Evaluation of Therapeutic Radiopharmaceuticals, Technical Reports Series № 458, IAEA, Vienna. 2007.
24. Требования к точности и факторы неопределенности в лучевой терапии. МАГАТЭ. 2022.
25. ICRP. Occupational radiological protection in brachytherapy. ICRP Publication 149. 2021.
26. ICRP. Radiation Safety Aspects of Brachytherapy for Prostate Cancer using Permanently Implanted Sources. ICRP Publication 98. 2005.
27. ICRP. Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy. ICRP Publication 127. 2014.
28. ICRP. Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides. ICRP Publication 94. 2004.
29. ICRP. Radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. ICRP Publication 140. 2019.
30. ICRP. Protection of the Patient in Radiation Therapy. ICRP Publication 44. 1985.
31. ICRP. Conversion Coefficients for use in Radiological Protection against External Radiation. ICRP Publication 74. 1996.
32. ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. (+ICRP 53). 2015.
33. ICRP. Preventing Accidental Exposures from New External Beam Radiation Therapy Technologies. ICRP Publication 112. 2009.
34. ICRU Report 96, Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. 2021.
35. ICRU Report 78, Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. 2007.
36. ICRU Report 71, Prescribing, Recording, and Reporting Electron Beam Therapy. 2004.
37. ICRU Report 50, Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. 1993.
38. ICRU Report 91, Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. 2014.
39. ICRU Report 89, Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. 2016.
40. Решение Совета Евразийского экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 “Правила надлежащей производственной практики Евразийского Экономического Союза”.
41. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. 2018.
42. Государственный реестр лекарственных средств РФ <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. 05.01.2023г
43. *Тугай О.В., Бринкевич С.Д. и др.* // Сб. тез. докл. III Междунар. научно-практической конф. “Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов – РАДИОФАРМА-2019”. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2019. 96 с.
44. *Рамазанова М.Р., Кодина Г.Е.* // Сб. тез. Всероссийского конгресса “Ядерная медицина-2022”. Санкт-Петербург: ФГБУ РНЦРХТ им. А.М. Гранова Минздрава России, 2022. 30 с.