

Выпуск №7(110)
июль 2010 г.
Издается с 2001 г.

Учредитель и издатель: Министерство
здравоохранения Республики Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы
лекарственных средств, изделий медицинского на-
значения и медицинской техники»

www.dari.kz

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Г.Д. Бердимуратова

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
А.А. Рахметова

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
С.М. Адекенов (Казахстан)
А.Т. Айдарханов (Казахстан)
А.А. Аканов (Казахстан)
В.Л. Багирова (Россия)
А.С. Бейсенбеков (Казахстан)
Т.А. Арыстанова (Казахстан)
С.А. Баймуканов (Казахстан)
Э.С. Габриелян (Армения)
Ж.А. Доскалиев (Казахстан)
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)
И.Р. Кулмагамбетов (Казахстан)
Л.Ю. Пак (Казахстан)
К.Д. Рахимов (Казахстан)
К.У. Ушбаев (Казахстан)
Т.Ш. Шарманов (Казахстан)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Р.С. Кузденбаева
В.Н. Локшин
Д.М. Сабденалиев
З.Н. Сыбанкулова
А.У. Тулегенова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Н.У. Пернебекова

КОРРЕСПОНДЕНТ

Н.В. Тодорова

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

Н. Раймкулова

Адрес редакции:
050004, РК, г. Алматы
пр. Абылай хана, 63, оф. 208
тел.: +7 (727) 273-03-73
факс: +7 (727) 273-55-00
E-mail: A.Rahmetova@dari.kz
pharmkaz@dari.kz

ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ
ТОО РПИК «Дауір»,
РК, г. Алматы, ул. Гагарина, 93
тел.: +7 (727) 394-39-22
Подписано к печати 12.07.2010 г.
Тираж 2100 экз.

ТЕРРИТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,
Кыргызстан, Армения.

Журнал зарегистрирован Министерством куль-
туры, информации и общественного согласия
Республики Казахстан.

Свидетельство об учетной регистрации
№3719-Ж от 19.03.2003 г.

Подписка и распространение
журнала тел.+7 (727) 273-35-84
ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС 75888

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	2
НОВОСТИ	4
Смагулова Б.Б. О взаимном признании регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов таможенного союза, произведенных в условиях надлежащей производственной практики (GMP)	6
АКТУАЛЬНО	
Бердимуратова Г.Д., Мамаева Т.В. Требования к государственной регистрации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники после принятия Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения»	8
Тулегенова А.У. Разработка новых лекарственных препаратов: общие методологические подходы	11
ГОСТЬ РЕДАКЦИИ	
Лариса Кузнецова: Реформы делаются ради людей	16
ФАРМАКОЭКОНОМИКА	
Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические и методологические основы фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа в системе государственного возмещения за лекарственные средства	19
ПОИСК-ИССЛЕДОВАНИЯ-ЭКСПЕРИМЕНТЫ	
Мурзагулова К.Б., Ким М.Е., Рустембеков Ж.И., Бекетов К.М., Пралиев К.Д. Физико-химические свойства и профили растворения комплекса рифампицина с β-циклодекстрином	23
Арыстанова Т.А., Шукирбекова А.Б., Шуиншалиев С.А., Оспанов Е.С., Сихимбаева Л.М., Ерсеитова Ж.Е. Перспективы получения модифицированных производных кислоты глицирризиновой и ее комбинированных препаратов	27
Толоконников Е.Г. Маркетинговое изучение регионального фармацевтического рынка адаптогенных лекарственных средств Буркутбаева Т.Н., Карымсакова С.Ж. Лечение хронического ринофарингита Беталейкином на фоне субатрофического ринита	34
Бактыбаева Л.К., Рахимов К.Д. Иммуностимулирующая активность соединений БИВ-3, БИВ-29, БИВ-30 и БИВ-54	36
Арзыкулов Ж.А., Чингисова Ж.К. Результаты комплексного лечения рака тела матки	40
ФАРМПРАКТИКУМ	
Телеушева А.Ж. Гипотензивная эффективность комбинированного применения Кандесартана и Дилтиазема у больных хроническим легочным сердцем в сочетании с артериальной гипертензией	42
Кудабаева Н.К. Влияние Розувастатина на липиды	45
Ионида Г.Ю., Дорофеева О.В. Применение препарата Атик при острых респираторных заболеваниях у детей	46
СЕРТИФИКАЦИЯ	47

Вниманию соискателей: журнал входит в Перечень научных изданий, рекомендованных
для публикации основных результатов диссертационных исследований (решение Коллегии
ВАК МОН РК от 17.04.2002 г.).

Мнение редакции и членов редакционного совета может не совпадать с точкой зрения авторов.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРІНІҢ

2009 жылғы 18 қарашадағы №736

БҰЙРЫҒЫ

Дәрілік заттарға, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техникаға сараптама өткізу ережесін бекіту туралы

ҚР ӘМ 26.11.2009 ж. №5926 тіркелген

«Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі кодексінің 63 және 71-баптарына сәйкес БҰЙЫРАМЫН:

1. Қоса беріліп отырған:
 - 1) Осы бұйрыққа 1-қосымшаға сәйкес дәрілік заттарға сараптама жүргізу ережесі;
 - 2) Осы бұйрыққа 2-қосымшаға сәйкес медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техникаға сараптама жүргізу ережесі бекітілсін.
2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы» шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медициналық техниканы мемлекеттік тіркеу, қайта тіркеу және тіркеу құжаттары жиынтығына өзгерістер енгізу кезінде сараптама жүргізу үшін дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдардың және медициналық техниканың айналысы саласындағы мемлекеттік сараптамалық ұйым болып белгіленсін.
3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті осы бұйрықтың Қазақстан Республикасының заңнамасында белгіленген тәртіпте Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркелуін қамтамасыз етсін.
4. Әкімшілік-құқықтық жұмыс департаменті (Ф.Б. Бисмилдин) осы бұйрықтың заңнамада белгіленген тәртіппен мемлекеттік тіркелгеннен кейін бұқаралық ақпарат құралдарында ресми жариялануын қамтамасыз етсін.
5. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау вице-министрі Е.А. Біртановқа жүктелсін.
6. Осы бұйрық алғаш ресми жарияланған күнінен кейін он күнтізбелік күн өткен соң қолданысқа енгізіледі.

Министр Ж. Досқалиев

ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

от 18 ноября 2009 года №736

Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

Зарегистрирован в МЮ РК 26.11.2009 г. №5926

В соответствии со статьями 63 и 71 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить прилагаемые:
 - 1) Правила проведения экспертизы лекарственных средств согласно приложению 1 к настоящему приказу;
 - 2) Правила проведения экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники согласно приложению 2 к настоящему приказу.
2. Определить Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан государственной экспертной организацией в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники для проведения экспертизы при государственной регистрации, перерегистрации и внесении изменений в регистрационное досье лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.
3. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан обеспечить в установленном законодательством Республики Казахстан порядке государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан.
4. Департаменту административно-правовой работы (Бисмилдин Ф.Б.) обеспечить в установленном законодательством порядке официальное опубликование настоящего приказа в средствах массовой информации после его государственной регистрации.
5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Биртанова Е.А.
6. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

Министр Ж. Досқалиев

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРІНІҢ
2009 жылғы 18 қарашадағы №737
БҰЙРЫҒЫ

Жарнамалауға рұқсат берудің кейбір мәселелері туралы
ҚР ӘМ 26.11.2009 ж. №5931 тіркелген

«Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі кодексіне сәйкес БҰЙЫРАМЫН:

1. Қоса беріліп отырған:
 - 1) Осы бұйрыққа 1-қосымшаға сәйкес медициналық қызметтерді, профилактиканың, диагностикалаудың, емдеу және медициналық оңалтудың әдістері мен құралдарын, сондай-ақ тағамға қосылатын биологиялық активті қоспаларды жарнамалауға рұқсат беру ережесі;
 - 2) Осы бұйрыққа 2-қосымшаға сәйкес дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы жарнамалауға рұқсат беру ережесі бекітілсін.
 2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті осы бұйрықты заңнамада белгіленген тәртіппен Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркеуді қамтамасыз етсін.
 3. Әкімшілік-құқықтық жұмыс департаменті (Ф.Б. Бисмилдин) осы бұйрық мемлекеттік тіркелгеннен кейін оны заңнамада белгіленген тәртіппен бұқаралық ақпарат құралдарында ресми жариялауды қамтамасыз етсін.
 4. Мынадай:
 - 1) «Қазақстан Республикасында дәрілік заттардың жарнамасына рұқсаттар беру ережесін бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2004 жылғы 18 тамыздағы №640 бұйрығының (Нормативтік құқықтық актілерін мемлекеттік тіркеу тізілімінде №3077 тіркелген, «Заң газеті» газетінде 2005 жылы 30 қарашада №158 (782) жарияланған);
 - 2) «Медициналық қызметтерді, алдын алудың, диагностиканың, емдеудің және медициналық оңалтудың жаңа әдістері мен құралдары жарнамасы және олардың жарнамасына рұқсат беру ережесін бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2006 жылғы 10 қазандағы №472 бұйрығының (Нормативтік құқықтық актілерін мемлекеттік тіркеу тізілімінде №4438 тіркелген, «Заң газеті» газетінде 2006 жылы 17 қарашада №201 (1181) жарияланған) күші жойылды деп танылсын.
 5. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау вице-министрі Е.А. Біртановқа жүктелсін.
 6. Осы бұйрық алғаш ресми жарияланған күнінен кейін он күнтізбелік күн өткен соң қолданысқа енгізіледі.

Министр Ж. Досқалиев

ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
от 18 ноября 2009 года № 737

О некоторых вопросах выдачи разрешения на рекламу
зарегистрирован в МЮ РК 26.11.2009 г. №5931

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения», ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить прилагаемые:
 - 1) Правила выдачи разрешения на рекламу медицинских услуг, методов и средств профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, а также биологически активных добавок к пище согласно приложению 1 к настоящему приказу;
 - 2) Правила выдачи разрешения на рекламу лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники согласно приложению 2 к настоящему приказу.
 2. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан обеспечить в установленном законодательством порядке государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан.
 3. Департаменту административно-правовой работы (Бисмилдин Ф.Б.) обеспечить в установленном законодательством порядке официальное опубликование настоящего приказа в средствах массовой информации после его государственной регистрации.
 4. Признать утратившими силу:
 - 1) приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 августа 2004 года №640 «Об утверждении Правил выдачи разрешений на рекламу лекарственных средств в Республике Казахстан» (зарегистрированный в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов № 3077, опубликованный в «Юридической газете» от 30 ноября 2005 года №222 (956));
 - 2) приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 октября 2006 года №472 «Об утверждении Правил рекламы медицинских услуг, новых методов и средств профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации и выдачи разрешений на их рекламу» (зарегистрированный в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов №4438, опубликованный в «Юридической газете» от 17 ноября 2006 года №201 (1181)).
 5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Биртанова Е.А.
 6. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после его первого официального опубликования.

Министр Ж. Досқалиев

Назначен глава Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Минздрава РК

Председателем Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Казахстана назначен Арман Айдарханов.

Айдарханов родился 8 ноября 1963 года в Алматы. Окончил лечебный факультет Алматинского государственного медицинского института в 1987 году, Евразийский гуманитарный институт в 2006 году. Доктор медицинских наук, профессор, бакалавр финансов. Ранее занимал должности начальника Управления здравоохранения Мангистауской области, заместителя председателя Агентства Республики Казахстан по делам здравоохранения, вице-министра здравоохранения, директора Департамента стратегии и развития здравоохранения Минздрава.

По материалам www.today.kz

Назначен новый руководитель ТОО «СК Фармация»

Постановлением Правительства Республики Казахстан назначен новый руководитель ТОО «Самрук-Казына Фармация». Им стал Сыздык Баймуқанов.

Председателем наблюдательного совета «СК Фармация» назначен вице-премьер Республики Казахстан Ербол Орынбаев.

Также Постановлением Правительства РК членом наблюдательного совета избран министр здравоохранения Республики Казахстан Жаксылык Доскалиев.

«СК Фармация» с 2009 года занимается обеспечением организаций здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Входит в состав Фонда национального благосостояния «Самрук-Казына».

www.zakon.kz

Минздрав РК создаст Национальный информационный лекарственный центр

Министерство здравоохранения Казахстана в рамках программы развития здравоохранения «Салауатты Қазақстан» на 2011–2015 годы создаст Национальный информационный лекарственный центр для обеспечения достоверной и своевременной информацией медицинских и фармацевтических работников и население страны, сообщила заместитель председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Минздрава Казахстана Лариса Пак.

«Единая информационная система даст нам возможность иметь постоянную статистику, (...) чтобы знать какое финансирование должно быть», – рассказала Пак.

В Казахстане функционирует Единый дистрибьютор по закупке и обеспечению лекарственными средствами в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи – «СК-Фармация».

«Единый дистрибьютор на сегодняшний день законодательно закреплён в Кодексе о здоровье, задача единого дистрибьютора – своевременно закупить лекарственные средства, обеспечить хранение, закуп и доставку до организации здравоохранения», – пояснила она.

По ее словам, создание Национального информационного лекарственного центра «с единым дистрибьютором никак не увязано».

По материалам www.today.kz

В г. Шымкенте состоялось региональное совещание по обсуждению проекта Государственной программы развития здравоохранения РК «Салауатты Қазақстан» на 2011–2015 годы. Министр здравоохранения РК Жаксылык Доскалиев представил указанный проект.

Основной целью госпрограммы является улучшение здоровья граждан Казахстана и формирование конкурентоспособной системы здравоохранения для обеспечения устойчивого социально-демографического развития страны. Это, в свою очередь, предполагает реализацию нескольких направлений. А именно: повышение эффективности межсекторального и межведомственного взаимодействия по вопросам охраны здоровья граждан; усиление профилактических мероприятий, скрининговых исследований, совершенствование диагностики, лечения и реабилитации основных социально значимых заболеваний; совершенствование санитарно-эпидемиологической службы. Кроме того, планируется совершенствование организации, управления и финансирования медицинской помощи в Единой национальной системе здравоохранения; совершенствование медицинского, фармацевтического образования; развитие и внедрение инновационных технологий в медицине, повышение доступности и качества лекарственных средств для населения. На реализацию госпрограммы из госбюджета запланировано выделить на 2011–2015 гг.: 552,3 млрд тенге.

По материалам www.mz.gov.kz

Вакцина от рака мозга показала свою эффективность

Мультиформная глиобластома – наиболее агрессивная форма опухоли, быстро распространяющаяся по всему мозгу. Даже полное хирургическое удаление новообразований и дальнейшее применение лекарственных препаратов не обеспечивают значительного увеличения продолжительности жизни пациента. Большинство умирает в течение 14 месяцев после диагностирования заболевания. В последние годы мультиформной глиобластомой болевают три американца из ста тысяч.

Испытание терапевтической вакцины от рака мозга показало, что через полтора года после диагностирования течение заболевания почти половины пациентов осталось прежним.

Экспериментальная вакцина ICT-107 разработана специалистами компании ImmunoCellular Therapeutics на основе дендритных клеток. В числе побочных эффектов применения вакцины ICT-107 – утомляемость пациентов и высыпания на коже.

По материалам www.mma.ru

Ortho создает качественный портфель фармпрепаратов против диабета

Фармкомпания Ortho-McNeil-Janssen заплатит шведской Diamyd Medical 45 млн долларов, плюс частично оплатит расходы на исследования – как часть нового договора развития, дающего Ortho исключительные права на результаты последних этапов клинических испытаний препаратов для предотвращения и лечения диабета 1-го типа, сообщает пресс-служба Химрар со ссылкой на burrillreport.com.

Дополнительные продажи и поэтапные платежи могут, в целом, принести Diamyd 580 млн долларов. Компания сейчас исследует в клинических испытаниях новый препарат для лечения диабета 1-го типа.

Базирующаяся в Калифорнии Metabolex получит до 330 млн долларов в виде поэтапных платежей за открытие и развитие препаратов против диабета 2-го типа. Подписанное соглашение предоставляет Ortho исключительные мировые права развить, произвести, и коммерциализировать продукты нескольких предклинических программ Metabolex, которая имеет также право на лицензионные платежи от международных продаж.

Как известно, Metabolex продала Sanofi-Aventis SA права на свой экспериментальный препарат MBX-2982 против сахарного диабета 2-го типа, проходящий фазу II клинических испытаний. Это принесет американцам примерно 375 млн долларов. Кроме того, Metabolex подписала соглашение с японской Takeda Pharmaceutical.

По материалам www.remedium.ru

В Актобе выпущен первый в Казахстане компьютерный томограф на 16 срезов

28 июня в рамках республиканского телемоста с участием Главы государства Нурсултана Назарбаева актюбинцы презентовали уникальный индустриально-инновационный проект – первый казахстанский компьютерный томограф на 16 срезов, выпущенный АО «Актюбрентген» в сотрудничестве с компанией «Дженерал электрик».

Президент РК Нурсултан Назарбаев высоко оценил вклад актюбинцев в индустриализацию страны.

По словам исполнительного директора АО «Актюбрентген» Марса Махмутова, первый компьютерный томограф прошел все испытания и тестирования на заводе совместно с зарубежными специалистами. Стоимость одного томографа оценивается в 145-170 млн тенге. В этом году для Министерства здравоохранения РК АО «Актюбрентген» произведет 3 компьютерных томографа

По материалам ru.government.kz

Минздрав РК предлагает ввести ваучерную систему при получении лекарственных средств бесплатно или по льготе



Министр здравоохранения Казахстана Жаксылык Доскалиев предложил ввести ваучерную систему при получении лекарственных средств бесплатно или по льготе. Такое предложение глава ведомства озвучил на расширенном совещании по вопросам обсуждения проекта Государственной программы развития здравоохранения на 2011–2015 годы «Салауатты Қазақстан».

«Предлагается введение ваучерной системы. То есть, скажем, некоему пациенту, который зарегистрирован как получатель бесплатной или льготной медицинской помощи или лекарственных средств, будет выдаваться ваучер. Он выбирает нужную аптеку, предоставляет свой ваучер и забирает лекарственные средства. Аптека расписывается о том, что на определенную сумму приобретены средства. После ваучер отправляется в облздрав. Облздрав оставляет у себя ваучер, денежные средства же перечисляет аптеке, – объяснил Ж. Доскалиев. – Я думаю, и это мнение рабочей группы, что это – наиболее целесообразный и необходимый механизм для того, чтобы мы получили высокую эффективность отложенных средств».

По его словам, на сегодня выделяется 12,5 млрд тенге на бесплатное или льготное обеспечение лекарственными средствами.

По материалам www.thenews.kz

Украинских фармацевтов подвели под «волчий закон»

Нынешний кризис в фармацевтической отрасли Украины создан искусственно.

По мнению председателя ассоциации предпринимателей Николаевской и Херсонской областей, члена Совета предпринимателей при Кабинете министров Украины Елены ПРУДНИКОВОЙ, кризис начался с того момента, когда правительство издало ряд постановлений, которые привели к разрушению четкой системы функционирования фармацевтической отрасли.

Новые распоряжения разрушили четкую систему контроля и качества медикаментов, которая признана ВОЗ и в Европе. Эти документы уже привели к дефициту лекарств, поставили под вопрос безопасность и качество медикаментов.

Представители фармакологической отрасли призвали правительство Украины остановить действие постановлений №827, №837 от 10.09.2008 г. и №955 от 17.10.2008 г. в частях, которые противоречат нормам Конституции Украины и действующему законодательству, а также прекратить незаконные, по их мнению, вмешательства в хозяйственную деятельность аптек и безосновательные проверки, которые дестабилизируют работу фармацевтической отрасли Украины.

По материалам www.unian.net

Концепция развития в Ярославской области кластера фармацевтической промышленности и инновационной медицины одобрена Владимиром Путиным

Председатель Правительства России Владимир Путин, посетивший Ярославскую область, ознакомился с концепцией регионального кластера фармацевтической индустрии и инновационной медицины. Инициатива создания кластера была поддержана Владимиром Путиным в июле 2008 года.

Сегодня ярославский фармкластер динамично развивается в рамках выполнения поручений Президента и Правительства РФ и национальной Стратегии по созданию в России современной высокотехнологичной промышленности «Фарма-2020».

Всего на организацию медицинской помощи внутри субъектов РФ, обеспечение высоких стандартов оказания медицинских услуг, информатизацию здравоохранения государство планирует с 2011 года направить 460 млрд рублей.

По материалам www.yarnovosti.com

О взаимном признании регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов Таможенного союза, произведенных в условиях надлежащей производственной практики (GMP)

Б.Б. СМАГУЛОВА

Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК, член рабочей группы по вопросу взаимного признания регистрационных удостоверений на лекарственные средства, г. Астана

Современная государственная политика развития рыночных отношений направлена на интеграцию в мировую экономику.

Гармонизация нормативных правовых актов, стандартов в сфере обращения лекарственных средств с международными требованиями европейскими требованиями является необходимым условием для динамичного развития фармацевтической отрасли, а также обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

Благодаря особенностям лекарственных средств, как товара, рынок лекарственных средств более других регулируется со стороны государства. При этом в различных странах государственное регулирование имеет свои особенности, что связано с национальным законодательством, государственным устройством, структурой государственных органов здравоохранения и фармацевтической службы, ресурсами и традициями каждой страны. Но, несмотря на это, можно выделить общий подход: государственная по-

литика направлена на обеспечение граждан эффективными, безопасными, качественными и доступными лекарственными средствами. Соответственно, при определении механизма взаимного признания регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов Таможенного союза данное положение являлось приоритетным.

В целях создания единого экономического пространства, устранения нетарифных барьеров взаимное признание регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов Таможенного союза может быть достигнуто путем совместной выработки новых, общих стандартов и их совместного использования взамен национальных. Но однозначно, все это может быть достигнуто при условии наличия в каждой стране эффективного механизма экспертной оценки лекарственных средств и условий для адаптации и внедрения международного опыта.

Рабочей группой по разра-

ботке предложений по вопросу взаимного признания регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов Таможенного союза, произведенных в условиях надлежащей производственной практики (GMP), состав которой утвержден решением Комиссии Таможенного союза от 26.02.2010 г. №182, определено, что процедуре взаимного признания регистрационных удостоверений на лекарственные средства предшествует проведение мероприятий, связанных с разработкой единых стандартов в сфере обращения лекарственных средств на основе законодательства ЕС, единых правил подтверждения соответствия производств лекарственных средств требованиям GMP, единых правил инспектирования и признания инспекций, гармонизацией национальных фармакопейных стандартов с Европейской фармакопеей, внедрением производителями стран-участниц Таможенного союза правил надлежащей производственной практики (GMP), созданием межгосударственного инспектората по сертификации производства, созданием единой регуляторной и информационной системы в сфере обращения лекарственных средств.

Реализация указанных мероприятий создаст условия для возникновения доверительных отношений между государственными органами, экспертными организациями стран-участниц Таможенного союза, позволяющих осуществить взаимное признание результатов контроля качества лекарственных средств, а также взаимное признание регистрационных удостоверений на лекарственные средства. При этом представляется важным использовать опыт регулирования лекарственных средств, накопленный странами Евросоюза, в частности, процедуры централизованной и децентрализованной регистрации лекарственных средств.

Рабочей группой разработан План мероприятий по вопросу взаимного признания реги-

страционных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов Таможенного союза, произведенных в условиях надлежащей производственной практики (GMP), в котором отражены вопросы:

- по гармонизации национальных законодательств в сфере обращения лекарственных средств;
- по созданию единой регуляторной и информационной системы в сфере обращения лекарственных средств;
- по процедуре взаимного

признания регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств Таможенного союза.

В соответствии с Протоколом №1 заседания Рабочей группы, проведенного 5–6 мая 2010 г. в Москве, был одобрен проект Плана мероприятий по взаимному признанию регистрационных удостоверений, разработанный казахстанской стороной.

На семнадцатом заседании КТС, которое состоялось 18 июня 2010 г. в Санкт-Петербурге, указанный План был утвержден.

Безусловно, взаимное признание регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов Таможенного союза будет способствовать улучшению взаимного доступа лекарственных средств, повышению конкурентоспособности, стимулированию развития фармацевтических отраслей государств-членов Таможенного союза, внедрению отечественными фармацевтическими производителями стандартов надлежащих производственных практик.

В МИНЗДРАВЕ

**УВЕДОМЛЕНИЕ О РАЗРАБОТКЕ ПРОЕКТА ТЕХНИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТА
ДЛЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
«ТРЕБОВАНИЯ К ТЕХНИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ РЕАБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ»**

Разработчик: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Орынбор, 8.
Ответственный орган: Комитет по техническому регулированию и метрологии Министерства индустрии и новых технологий Республики Казахстан.

Охватываемая продукция: технические средства реабилитации инвалидов.

Наименование документа: технический регламент «Требования к техническим средствам реабилитации инвалидов».

Цель и обоснование: технический регламент устанавливает обязательные минимальные требования к безопасности технических средств реабилитации инвалидов на всех этапах жизненного цикла с учетом степени риска для жизни и здоровья инвалидов.

Предполагаемая дата принятия (утверждения): 2010 год.

Предполагаемая дата введения в действие: не определено.

Прием замечаний по проекту осуществляется по адресу: 010000, г. Астана, ул. Орынбор, 8, Дом Министерств, 5 подъезд, Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Тел.: 8(7172) 74-32-34, 74-37-51, факс: 74-32-34. E-mail: u.gizatova@mz.gov.kz

Копию проекта технического регламента можно получить в Министерстве здравоохранения Республики Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Орынбор, 8, Дом Министерств, 5 подъезд, кабинет 1010.

Директор Департамента К. Нургазиев

ПАНОРАМА НОВОСТЕЙ



**18 ИЮНЯ 2010 Г. В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ СОСТОЯЛОСЬ СЕМНАДЦАТОЕ
ЗАСЕДАНИЕ КОМИССИИ ТАМОЖЕННОГО СОЮЗА**

Межгоссовет ЕврАзЭС на уровне глав правительств представляли члены Комиссии Таможенного союза: от Республики Беларусь – вице-премьер Андрей Кобяков, от Республики Казахстан – 1-й вице-премьер Умирзак Шукеев, от Российской Федерации – 1-й вице-премьер Игорь Шувалов.

Во время заседания члены Комиссии подписали ряд соглашений и обсудили ход выполнения Плана действий по формированию Единого экономического пространства (ЕЭП) Республики Беларусь, Республики Казахстан и Российской Федерации.

Участники заседания обсудили ряд вопросов, среди которых «О проекте Плана мероприятий по взаимному признанию регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов Таможенного союза, произведенных в условиях надлежащей производственной практики (GMP)».

Также члены Комиссии обсудили ряд вопросов таможенно-тарифного и нетарифного регулирования и о корректировке ставок Единого Таможенного тарифа Таможенного союза в отношении ряда товаров.

В работе заседания приняли участие Б.Б. Смагулова, главный эксперт Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан, член рабочей группы по вопросу взаимного признания регистрационных удостоверений на лекарственные средства и Д.М. Сабденалиев, заместитель генерального директора РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».

Соб. корр.

Требования к государственной регистрации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники после принятия Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения»

Т.В. МАМАЕВА

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», г. Алматы

Принятие Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» явилось знаменательной вехой 2009 г., давшей начало развитию и совершенствованию нормативной правовой базы в области здравоохранения. Более 140 приказов разработано и принято Министерством здравоохранения Республики Казахстан.

Основой деятельности любого государства, сообщества, органа, организации является наличие совершенной законодательной базы. Не случайно в республике разработана и принята Концепция правовой политики, определяющая развитие законодательства в стране.

Законодательство, регулирующее деятельность в области фармации многогранно и включает административное, трудовое, таможенное, налоговое и гражданское право. Вопросы обращения лекарственных средств от начала разработки лекарств до их поступления конечному потребителю, такие как требования к разработчикам, проведению различных видов испытаний, производству, критериям оценки качества, лицензированию систем и организаций, фармаконадзору, реализации, реклами-

рованию, защите окружающей среды и многие другие, должны регламентироваться нормативными правовыми актами различного уровня – от Кодекса до инструкций и методических рекомендаций. Законодательство Европейского союза состоит из многих сотен документов.

В преамбуле к директиве ЕС «О сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов» указывается, что «... главная цель любых правил, касающихся производства и распространения лекарственных препаратов – охрана здоровья населения» и, что «эта цель должна достигаться средствами, которые не будут препятствовать развитию фармацевтической промышленности и торговле лекарственными препаратами в пределах Сообщества». Этот принцип должен действовать при создании национального законодательства.

В Казахстане процедура допуска лекарственных препаратов на фармацевтический рынок законодательно регламентирована. В мае текущего года вступили в силу приказы министра здравоохранения РК №735 и №736 от 18

ноября 2009 г., регламентирующие процедуру государственной регистрации и проведение экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники. Данные приказы прошли публичное обсуждение с фармацевтическими компаниями и получили экспертное заключение фармацевтических Ассоциаций республики.

Приказы содержат принципиально новые требования к составлению регистрационного досье и проведению экспертизы. Установлены сроки выполнения определенной процедуры при государственной регистрации, такие как принятие решения о государственной регистрации, выдача итоговых документов заявителю, информация заявителя о принятых решениях государственного органа.

С мая 2011 г. зарубежным предприятиям-производителям, имеющим сертификат GMP, предстоит готовить регистрационное досье в формате общетехнического документа согласно требованиям Европейского союза. Данная норма является прогрессивным шагом к приведению национального законодательства к международным требованиям. Отечественные производители и производители стран СНГ, не имеющие в настоящее время GMP, перейдут на составление регистрационного досье в формате ОТД через 2–3 года после получения сертификата GMP.

В разделе втором приказа №735 регламентированы требования и указана комплектность документов регистрационного досье различных видов лекарственных средств – оригинальных, генерических, гомеопатических, орфанных, биосимиляров, лекарственных препаратов растительного происхождения.

Обязательным условием допуска на фармацевтический рынок страны является необходимость регистрации лекарственного препарата в стране-производителе. Такие условия регистрации предъявляются во многих странах мира.

В соответствии с Кодексом РК «О здоровье народа и системе здравоохранения», государственной регистрации не подлежат лекарственные субстанции, произведенные в условиях GMP. В связи с чем, при экспертизе готового фармацевти-

ческого продукта уделяется более пристальное внимание качеству исходных веществ, процессу и технологии их производства.

Процедура перерегистрации – это продление срока действия регистрационного удостоверения ранее зарегистрированного лекарственного средства, связанная с экспертизой документации регистрационного досье и лекарственного средства, а также анализом отчета о безопасности, предоставляемого с установленной периодичностью. В связи с чем, при процедуре перерегистрации лекарственного средства изменения в регистрационное досье не вносятся.

С целью ускорения выпуска на рынок необходимых лекарственных препаратов и поддержки отечественных производителей законодательно применяется ускоренная процедура государственной регистрации. Она осуществляется двумя путями: исключением отдельных этапов экспертизы и ускорением сроков проведения экспертизы. Но это не означает, что экспертиза лекарственного средства будет проведена по другим требованиям. Требования к безопасности, эффективности и качеству препарата остаются такими же, как и при обычной процедуре.

По ускоренной процедуре могут быть зарегистрированы:

- лекарственные средства, в том числе медицинские иммунобиологические препараты, предназначенные для предотвращения чрезвычайных ситуаций, а также в целях национальной безопасности;
- орфанные препараты;
- авторизованные генерики;
- лекарственные субстанции и балк-продукты;
- лекарственные препараты, произведенные из зарегистрированного в Республике Казахстан балк-продукта.

Экспертиза лекарственных средств, как и любой другой процесс, касающийся безопасности и здоровья людей, требует особого подхода, тщательного изучения материалов регистрационного досье. В случае необходимости подтверждения безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата дополнительными материалами или необходимости

предоставления недостающих материалов, предусмотренных настоящим приказом, экспертный орган вправе их запросить, заявитель обязан предоставить дополнительные материалы в течение 30 календарных дней или заявить необходимый срок предоставления, но не более 60 дней.

Со стороны государственного и экспертного органов идет жесткий контроль за исполнением сроков государственной регистрации, заявители также заинтересованы в скорейшей регистрации своих препаратов. Поэтому скорость и качество процесса государственной регистрации зависит от всех его участников. Составлять и предоставлять качественные и достоверные материалы, а также выполнять своевременно свои функциональные обязанности – взаимовыгодный процесс.

В отношении регистрации изделий медицинского назначения и медицинской техники введены принципиально новые подходы:

- разделены требования к регистрации медицинской техники и изделиям медицинского назначения;
- перечень документов регистрационного досье составлен в зависимости от класса безопасности изделия;
- установлен новый регламент проведения экспертизы, зависящий от класса безопасности изделия.

Настоящим приказом определен новый срок действия регистрационного удостоверения: на медицинскую технику – 7 лет, на изделия медицинского назначения – 5 лет.

При государственной регистрации медицинской техники и изделий медицинского назначения также может быть применена процедура ускоренной регистрации путем сокращения сроков экспертизы. При непредставлении полного комплекта документов и материалов, а также возникновении сомнений в качестве и достоверности представленных материалов, ускоренная процедура не применяется.

В приказе определены основания для отказа в государственной регистрации.

В приказе конкретизированы категории изделий медицинского назначения и медицинской техни-

ки, подлежащие и не подлежащие государственной регистрации, что исключает ряд вопросов, стоявших перед заявителем.

Тем не менее, в государственный и экспертный органы продолжает поступать большое количество запросов о принадлежности продукции к изделиям медицинского назначения и медицинской технике. В связи с этим Председателем Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности издан приказ от 28 декабря 2009 г. №110, определяющий порядок рассмотрения обращений физических и юридических лиц по данному вопросу. Для получения заключения необходимо представить в государственный орган (Департамент Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности по г. Алматы) пакет соответствующих документов, позволяющих провести экспертное заключение.

При государственной регистрации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники государственный орган в сфере обращения лекарственных средств утверждает нормативно-технический документ по контролю за безопасностью и качеством, инструкцию по медицинскому применению и макеты упаковок и этикеток. Общеизвестно, что маркировка продукции относится к категории безопасности, поэтому она должна соответствовать требованиям законодательства – быть на государственном и русском языках, содержать информацию о препарате или изделии, обеспечивающую потребителю безопасное их применение, а также иметь информацию о лице, принимающем претензии к качеству продукции в Республике Казахстан. Требования к маркировке лекарственных средств и изделиям медицинского назначения и медицинской технике утверждены приказом МЗ РК от 2 ноября 2009 г. №634. Требования по составлению, согласованию и экспертизе нормативно-технического документа по контролю за безопасностью и качеством лекарственных средств утверждены приказом МЗ РК от 19 ноября 2009 г. №754. Согласно данному приказу показатели качества лекарственного средства, заложенные в нормативном до-

кументе, должны соответствовать требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан, зарубежных фармакопей, признанных действующими на территории Республики Казахстан, государственных стандартов, технических регламентов и других нормативных документов по стандартизации, регламентирующих качество лекарственных средств, методики их испытаний, а также упаковку, маркировку и транспортирование.

Нормативный документ по качеству разрабатывается и утверждается организацией-производителем, проходит экспертизу при государственной регистрации лекарственного средства, при положительных результатах которой согласовывается с государственным органом. Каждый лист согласованного нормативного документа парафируется штампом экспертной организации «Экспертиза проведена». Документ носит конфиденциальный характер и охраняется в соответствии с законодательством в области охраны интеллектуальной собственности.

Формирование законодательной, правовой и нормативной базы – это живой, постоянный и непрерывный процесс. Согласно Закону «О нормативных правовых актах», нормативные правовые акты проходят научную экспертизу (правовую, экологическую, финансовую и др.) в зависимости от правоотношений, а также научную антикоррупционную. В ходе данных экспертиз вносятся соответствующие изменения в проекты нормативных актов и устраняются нормы, противоречащие законодательству.

Как бы законодательство не соответствовало сегодняшнему дню, завтра возникнут новые требования, новые условия, новые критерии. Правоприменительная практика нормативных правовых актов показывает их слабые стороны, которые впоследствии необходимо устранять. Так возникает необходимость внесения дополнений и изменений в действующие приказы.

Например, требуется доработка Приложения 5 к приказу №735 в части перечня документов со ссылками на общетехнический

документ, а также характер внесимых изменений. Не корректна формулировка пункта 57 приказа №735, в котором говорится, что при внесении изменений выдается новое регистрационное удостоверение. Имеются виды внесения изменений, при которых нет необходимости выписывать новое регистрационное удостоверение (изменения в процессе производства, изменение размера производственной партии, изменение спецификации наполнителей ЛС и др.).

Фармацевтические Ассоциации, вплотную работающие с данными приказами, вносят в государственный орган свои предложения, которые совместно обсуждаются и по ним принимаются управленческие решения.

Это относится не только к комментируемому в данной статье приказам, но и к другим, таким как приказы по рекламе, маркировке, запрещенным красителям, уничтожению лекарственных средств.

В настоящее время в Республике Казахстан создана регуляторная система в сфере обращения лекарственных средств, которая представляет собой Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности и государственную экспертную организацию в лице РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК. Обе эти структуры имеют свои подразделения в административных территориях республики.

Налаженные действия данной системы в вопросах государственного контроля, направленного на предупреждение, выявление и пресечение законодательства в сфере обращения лекарственных средств, а также осуществление экспертных работ по оценке безопасности, эффективности и качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники при их государственной регистрации позволяют добиваться эффективных результатов, что отражается на рынке лекарственных средств республики.

Прозрачность всех действий регуляторной системы поддерживается уже сложившейся в нашей

стране практикой широкого общественного обсуждения проблем, путей их решения, участием общественности в разработке проектов нормативных правовых актов.

Создание Таможенного союза трех государств Беларуси, Казахстана и России требует гармонизации национального законодательства во всех областях народного хозяйства в соответствии с законодательством Таможенного союза, в том числе и в области здравоохранения. Одним из вопросов, рассматриваемых и решаемых в области фармации, является вопрос взаимного признания регистрационных удостоверений лекарственных средств, произведенных в условиях GMP предприятиями-производителями государств-членов Таможенного союза. Данное предложение было инициировано Республикой Казахстан и поддержано всеми государствами.

Для решения этого вопроса необходимо привести все требования по государственной регистрации лекарственных средств к единому знаменателю: гармонизировать надлежащие практики GXP, национальные Фармакопеи, выработать единые требования к стандартизации, испытаниям лекарственных средств, требованиям к инструкциям, маркировке, разработать Соглашение о процедуре взаимного признания. Эта процедура будет осуществляться по аналогии взаимного признания регистрации Европейского союза. С этой целью разработан проект плана мероприятий, он состоит из 17 пунктов, выполнение которых позволит к 2014 г. осуществлять взаимное признание регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов Таможенного союза, произведенных в условиях надлежащей производственной практики.

В заключение можно сказать, что законодательство в области фармации, национальная лекарственная политика, адаптированная к внутренним условиям, способны регулировать и контролировать сферу обращения лекарственных средств, обеспечивая тем самым население страны безопасными, эффективными и качественными лекарственными средствами.

Разработка новых лекарственных препаратов: общие методологические подходы

А.У. ТУЛЕГЕНОВА

РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», г. Алматы

В настоящее время приоритетным направлением научных исследований в республике является разработка новых оригинальных лекарственных средств. Исследования проводятся как в существующих научных и образовательных учреждениях, так и во вновь созданных научных центрах в рамках проектов бюджетной и частной формы финансирования. Однако далеко не во всех случаях соблюдаются требования к проведению разработки новых продуктов. Основная причина заключается в том, что исследователями не достигается в полной мере **понимание качества** как определяющей характеристики лекарственного продукта и необходимости его обеспечения в первую очередь при разработке.

Наиболее общее определение качества рассматривает его как совокупность свойств и характеристик продукта, относящихся к его способности удовлетворять установленные и предполагаемые потребности. Согласно Руководству ICH Q8 /1/, понятие «качество» (quality) лекарственного средства (лекарственного вещества и лекарственного препарата) означает соответствие своему назначению, т.е. для профилактики, диагностики и лечения. **Важной особенностью качества лекарственного средства является то, что оно проявляется в двух формах – эффективности и безопасности.** Качество не может быть получено в результате испытаний лекарственного средства. Оно обеспечивается каждой фазой жизненного цикла лекарственного средства, начиная от разработки, нахождения на рынке и до прекращения его производства и медицинского применения. В

первую очередь, **качество должно быть заложено при разработке лекарственного средства.** Игнорирование данной аксиомы делает бессмысленной проверку качества на последующих фазах жизненного цикла, в частности, при производстве. Другими словами, **правильная разработка является необходимым условием обеспечения качества лекарственных средств при их производстве.**

Анализ отечественных исследований в области разработки новых лекарственных препаратов показывает, что наряду с исследованиями надлежащего уровня в ряде случаев выполняются работы, не соответствующие общепринятой схеме разработки новых лекарственных продуктов. Наиболее частой ошибкой исследователей является отсутствие общего методологического подхода к выполнению исследований, исключение из общепринятой схемы этапа фармацевтической разработки. Исследования переходят от химической разработки непосредственно к этапам доклинических и даже клинических испытаний. Нередки факты, когда исследования, необходимые на этапе фармацевтической разработки, выполняются далеко не в полном объеме. Как правило, не проводится установление свойств и характеристик разрабатываемого продукта, критических для его качества, на которых впоследствии должна быть основана стратегия контроля. Игнорируется стандартизация активных ингредиентов и фармакологических средств, разработка технологии опытно-промышленного производства. Не проводятся испытания их стабильности, в том числе исследования по

влиянию материалов первичной упаковки на стабильность разрабатываемого продукта. Клинические испытания фармакологических средств проводятся не на опытно-промышленных (пилотных) партиях, а на лабораторных образцах.

В качестве примеров подобного подхода следует привести разработку новых лекарственных средств на основе нанотехнологий. Принцип создания потенциального лекарственного препарата состоит в получении мицелл фосфатидилинозита, «загрузке» их известной активной субстанцией синтетического либо растительного происхождения /2; 3/. Образующиеся бионанокapsулы представляют собой средство доставки активных веществ к органу-мишени. Далее из мицеллярной формы активной субстанции получают лекарственные формы (например, мази), которые, по существу, являются трансдермальными терапевтическими системами. Процесс разработки в данном случае не включает исследования, осуществляемые в рамках фармацевтической разработки:

- обоснование выбранного вида лекарственной формы и состава с точки зрения соответствия предполагаемому клиническому назначению нового лекарственного препарата;
- установление свойств и характеристик разрабатываемого продукта, критических для его качества;
- разработку технологии получения и стандартизации мицелл фосфатидилинозита;
- разработку технологии получения и стандартизации активной субстанции в мицеллярном состоянии;
- разработку технологии получения и стандартизации лекарственной формы, содержащей активную субстанцию в мицеллярном состоянии.

Аналогичное нарушение общих методологических подходов имеет место при разработке других лекарственных форм, например в виде полимерных пленок, содержащих активные вещества флавоноидной природы /4/. Применение их (уже для лечения!) в терапевтической стоматологии осуществлено без всесторонних исследований в рамках фармацевтической разработки, с использованием образцов, полу-

ченных в условиях исследовательской лаборатории, и не позволяет надеяться на воспроизводимость результатов клинических испытаний опытно-промышленных партий разрабатываемого средства.

Изложенное выше обосновывает необходимость освещения общих методологических подходов к разработке новых лекарственных продуктов.

Разработка новых лекарственных препаратов должна быть основана на следующих требованиях /5/:

- общем методологическом подходе к проведению разработки;
- требованиях к качеству лекарственных препаратов;
- медико-биологических требованиях к лекарственному препарату;
- принципах и правилах обеспечения качества (стандарты Надежных практик);
- информации о лекарственной субстанции (Drug Master File);
- широком перечне вспомогательных веществ и научном подходе к их применению;
- современном уровне выполнения исследований (методы, оборудование, программное обеспечение).

Разработка как процесс создания нового (оригинального) лекарственного средства включает следующие этапы /6/:

- химическая разработка;
- фармацевтическая разработка;
- доклинические (неклинические) испытания;
- клинические испытания;
- файлинг (регуляторный этап).

Каждый из перечисленных этапов имеет свои цели, задачи и методологию. Отдельные исследования, относящиеся к разным этапам разработки, могут накладываться и продолжаться вплоть до завершения разработки. Важно, чтобы дизайн исследований логически следовал из их целей и задач.

Химическая разработка – процесс создания лекарственной субстанции (активного фармацевтического ингредиента), включающий следующие исследования:

- доказательство структуры активного ингредиента;
- возможные изомеры;
- изучение физико-химических характеристик (растворимость,

кристаллическое/аморфное строение, размер частиц, точка плавления/точка кипения, полиморфизм, кислотно-основные характеристики рКа и рН, гигроскопичность, содержание воды и т.д.);

- определение профиля посторонних примесей;
- определение профиля остаточных растворителей;
- стандартизацию (разработку спецификации и валидированных методик контроля качества субстанции);
- испытания стабильности, установление периода повторного контроля (устойчивых субстанций) или срока хранения (неустойчивых субстанций) и условий хранения;
- разработку методов получения (синтеза, выделения, модификации и т.д.) и лабораторного регламента;
- разработку технологии опытно-промышленного производства (опытно-промышленной партии) и ее оптимизация.

Фармацевтическая разработка – процесс создания лекарственной формы, включающий следующие исследования:

- выбор рациональной лекарственной формы и ее научное обоснование;
- разработку состава и его обоснование;
- стандартизацию (разработку спецификации и валидированных методик контроля качества лекарственной формы);
- испытания стабильности, установление срока и условий хранения;
- разработку технологии опытно-промышленного производства, т.е. производства опытно-промышленной партии для клинических исследований и ее оптимизацию.

Доклинические (неклинические) испытания – фармакологические и токсикологические испытания биологически активных веществ на моделях *in vitro* и *in vivo*.

Клинические испытания – испытания фармакологических средств на людях, осуществляемые по следующим фазам:

- фаза I – изучение безопасности и переносимости на здоровых добровольцах в количестве 20–80 человек;
- фаза II – предварительное

изучение эффективности, безопасности (наличие побочных эффектов) и установление эффективной дозы и способа применения на выборке пациентов в количестве 100–300 человек;

- фаза III – подтверждение эффективности и безопасности, мониторинг побочных действий в период длительного применения, сравнительные исследования, фармакоэкономические исследования на выборке пациентов в количестве 1000–3000 человек.

Файлинг (регуляторный этап) – процедура регистрации нового лекарственного средства:

- подача регистрационного досье в регуляторный орган;
- экспертиза лекарственного средства государственной экспертной организацией;
- получение разрешения на реализацию (маркетинг) лекарственного средства;
- возможные дополнительные исследования.

Основные этапы создания новых лекарственных препаратов и последовательность проведения исследований отражена в работах /6; 7/.

В связи с тем что значительное число ошибок связано с проведением фармацевтической разработки, представляется целесообразным рассмотреть ее ключевых аспектов в настоящей работе.

Фармацевтическая разработка (pharmaceutical development) представляет собой необходимый этап в процессе разработки новых лекарственных препаратов, непосредственно влияющий на проявление их фармакологического действия. По этой причине **фармацевтическая разработка является структурным элементом регистрационного досье.**

Общие требования, предъявляемые к проведению фармацевтической разработки, освещены в Руководстве Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации медицинских продуктов для человека ICH Q8 /1/. Частные требования в зависимости от вида лекарственной формы разрабатываемых средств детализированы в специальных руководствах по качеству, например, в Руководстве по качеству препаратов с модифицированным высвобождением

(А: Оральные лекарственные формы, В: Трансдермальные лекарственные формы) /8/, Руководстве по качеству ингаляционных и назальных препаратов /9/, Руководстве по качеству лекарственных препаратов растительного происхождения /10/ и др. Методологическим подходам к фармацевтической разработке посвящена публикация /5/. Таким образом, проведение **фармацевтической разработки представляет собой стандартизированный процесс**, методология которого известна и всесторонне освещена в литературе.

Цель фармацевтической разработки состоит в создании лекарственного препарата заданного качества и технологии процесса производства, обеспечивающих его клиническое назначение. Выбор и обоснование лекарственной формы, состава, в том числе совместимости его ингредиентов, упаковочно-укупорочной системы для обеспечения стабильности нового продукта при хранении и транспортировании, разработка технологии его производства требуют выполнения обширных исследований. В процессе фармацевтической разработки должны быть определены те факторы и характеристики, которые являются критическими для качества продукта, в первую очередь, связанные с ингредиентами лекарственной формы (активная субстанция и вспомогательные вещества). Установление критических параметров необходимо в управлении рисками для его качества при серийном производстве и основано на использовании стандартных схем.

Активная субстанция. Физико-химические (растворимость, размер частиц, строение и свойства кристаллов, содержание влаги и др.) и биологические свойства (биологическая активность, проницаемость) активной субстанции, способные влиять на функциональные характеристики продукта и возможность его производства, должны быть установлены и обсуждены в обязательном порядке. Эти свойства могут быть взаимосвязаны, что требует их одновременного (параллельного) рассмотрения. Необходима оценка совместимости активной субстанции со вспомогательными веществами. Для продуктов, содержащих более одной

активной субстанции, должна быть проведена оценка совместимости всех субстанций.

Стандартная схема определения критичности параметров, например, полиморфизма активной субстанции может включать ряд типовых вопросов:

Является ли полиморфизм данной субстанции критическим для растворимости, скорости растворения, биодоступности, эффективности действия готового продукта?

Является ли полиморфизм данной субстанции критическим для технологических свойств готового продукта?

Является ли полиморфизм данной субстанции критическим для стабильности готового продукта?

Является ли полиморфизм данной субстанции критическим для сохранения внешнего вида готового продукта?

Аналогичные схемы для принятия решения о критичности существуют в отношении других характеристик активной субстанции (например, размера частиц).

В ряде случаев лекарственные субстанции, закупаемые отечественными производителями для производства лекарственных препаратов, не содержат в спецификациях качества параметров, являющихся критическими. Например, спецификация качества субстанции лоратадина должна включать требование (показатель «Описание»), регламентирующее ее кристаллическое строение в связи с наличием полиморфизма.

Избыток активной субстанции в препарате, используемый для компенсации разрушения ее в процессе производства, или хранения продукта, или продления срока годности, как правило, не рекомендуется. Любые избытки активного вещества при производстве, независимо от того, появляются ли они в готовом продукте или нет, должны быть обоснованы с точки зрения безопасности и эффективности продукта. В этом случае разработчиком должна быть представлена следующая информация:

- количество избытка;
- причины его использования (например, для восполнения производственных потерь);
- обоснование количества избытка.

Избыток следует включать в

производственную формулу продукта.

Вспомогательные вещества (эксципиенты) должны быть стандартизированы и соответствовать по качеству фармакопейным требованиям.

В основу выбора вспомогательных веществ должно быть положено в первую очередь их **функциональное назначение**. Ключевыми должны стать следующие вопросы:

- доказательство необходимости присутствия вспомогательных веществ в лекарственной форме для обеспечения предполагаемой функции и сохранения ее до истечения срока годности (например, антиоксидантов, веществ, увеличивающих всасывание, способствующих распадемости, контролирующим высвобождение и др.);

- обоснование количественного содержания и характеристик вспомогательных веществ, оказывающих влияние на стабильность, биодоступность, технологические и другие свойства разрабатываемого продукта с точки зрения их функционального назначения;

- установление (по возможности) совместимости вспомогательных веществ (например, в комбинации консервантов в системе двойной консервации);

- наличие информации об их безопасности и возможности использования в фармацевтическом производстве.

В процессе экспертизы при государственной регистрации лекарственных средств отечественного производства нами выявлены случаи необоснованного включения вспомогательных веществ. Например, имеет место необоснованное введение системы двойного изотонирования глазных капель с включением калия хлорида наряду с натрием хлоридом. При этом разработчики не учитывают, что в механизме возникновения осмоса определяющее значение имеет не природа (калий-ион или натрий-ион), а концентрация кинетически активных частиц. Концентрация таких частиц, обеспечивающая равенство осмотического давления глазных капель слезной жидкости, может быть создана применением лишь натрия хлорида. В связи с этим использование в целях изотонирования глазных капель калия хлорида является нецелесообразным. В

других случаях, наоборот, в составе глазных капель обнаружено отсутствие подходящих антимикробных консервантов, что создает риск микробной контаминации данной лекарственной формы до истечения их срока годности.

Система контейнер/укупорочный элемент. Выбор материалов первичной упаковки имеет исключительно важное значение и должен быть основан на следующих положениях:

- целостность контейнера и укупорочного элемента;
- безопасность материалов первичной упаковки;
- совместимость материалов первичной упаковки и компонентов препарата;
- отсутствие возможного взаимодействия между препаратом и контейнером (адсорбция активных и вспомогательных веществ пластическими материалами или экстрагирование веществ из материалов упаковки);
- защита препарата от влаги и света;
- сохранение качества препарата до истечения срока годности (стабильность).

Требования к упаковочным материалам и контейнерам регламентированы общей статьей Государственной фармакопеи Республики Казахстан, гармонизированной с Европейской фармакопеей, и должны быть положены наряду с другими требованиями в основу разработки новых лекарственных средств.

Во многих случаях при разработке новых продуктов не уделяется должного внимания предназначенной для них упаковочно-укупорочной системе. По этой причине жидкие лекарственные формы для перорального применения, содержащие этиловый спирт, размещаются в контейнеры, изготовленные из полимерных материалов. Не проводится изучение влияния материалов первичной упаковки при испытаниях стабильности разрабатываемых продуктов.

Разработка технологии производственного процесса. Исследования по разработке производственного процесса должны служить основой для последующего его усовершенствования, валидации, постоянной проверки и, при необходимости, обоснования процессно-аналитической техно-

логии. Полученные данные могут быть использованы для обоснования спецификации качества нового продукта.

В процессе разработки должны быть установлены критические параметры производственного процесса, которые требуют контроля и управления (например, окончание грануляции, покрытия таблеток оболочкой и др.). На их основании должна быть разработана спецификация контроля качества в процессе производства (промежуточного контроля). На этапе фармацевтической разработки необходимо осуществление так называемых провокационных испытаний (условия «наихудшего случая») для установления параметров процесса, при которых возможен сбой или качество продукта станет неприемлемым. Полученные результаты позволяют в дальнейшем осуществлять эффективное управление рисками в процессе производства.

Итоги выполненных исследований в процессе фармацевтической разработки должны быть отражены в следующих документах:

- лабораторном регламенте получения продукта;
- опытно-промышленном регламенте производства продукта;
- аналитическом нормативном документе по качеству и безопасности продукта.

В соответствии с *лабораторным регламентом* (в условиях исследовательской лаборатории) проводится получение лекарственной формы, предназначенной для доклинических испытаний.

На основании *опытно-промышленного регламента* осуществляют производство лекарственной формы, предназначенной для клинических испытаний. Такое производство в наибольшей степени приближено к промышленному масштабу и позволяет выпускать опытно-промышленные серии нового продукта, размер которых должен составлять не менее 1/10 промышленной серии.

Аналитический нормативный документ (АНД) составляется разработчиком по завершении процесса стандартизации, который охватывает следующие виды работ:

- а) разработку спецификации качества продукта;
- б) разработку валидированных методик испытаний;

в) проведение испытаний стабильности, установление срока и условий хранения продукта.

В процессе масштабирования производства возможна коррекция АНД путем внесения изменений как в методы и методики испытаний, так и в допустимые нормы отклонения показателей качества.

Как показывает существующий опыт разработки новых лекарственных средств, перспективные, на первый взгляд, средства, разработанные в рамках лаборатории и успешно выдержавшие доклинические и клинические испытания, при внедрении в серийное производство характеризуются большим числом проблем технического порядка. Их возникновение связано со следующими факторами /5/:

- недоработками на этапе создания препарата в лаборатории;
- невозможностью корректно масштабировать и валидировать процесс;
- применением неспециализированного оборудования, не позволяющего ни контролировать процесс, ни управлять им;
- использованием сырья и материалов другой квалификации, либо их заменой на альтернативные;
- отсутствием четко установленных методик и процедур для производственного персонала и др.

Важно подчеркнуть, что клинические испытания нового средства, проведенные на лабораторных образцах, трудно считать достоверными ввиду высокой вероятности получения невоспроизводимых результатов при последующем масштабировании производства и переходе на опытно-промышленные и, далее, промышленные серии. Поэтому при выдаче разрешения на клинические испытания разрабатываемого средства одним из ключевых вопросов должен стать вопрос о производственной площадке, на которой предполагается опытно-промышленный выпуск продукта.

Преодоление перечисленных выше сложностей возможно благодаря пониманию исследователями необходимости проведения разработки новых лекарственных средств в **тесной взаимосвязи со структурными модулями регистрационного досье и правилами обеспечения качества. Краеугольным камнем исследований в**

области разработки новых лекарственных средств должно стать глубокое понимание концепции качества как главного фактора, определяющего безопасность и эффективность лекарственного средства.

В противном случае проводимые научные исследования рискуют превратиться в бесплодные умозрительные проекты, оставаясь лишь предметом диссертационных работ соискателей ученых степеней.

Литература

1. Note for guidance on Pharmaceutical Development. – EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH (ICH Topic Q8). – May 2006. – P. 9.

2. Нуралин Р.Ш., Гильманов М.К., Даиров А.А., Калиева С.С. Нанотехнологии в лечении диабетической гнойной остеоартропатии нижних конечностей // Фармация Казахстана, 2008. – №7. – С. 39–41.

3. Токешева Л.Е., Идрисов А.С., Маншарипова А.Т. Разработка новой формы Нанофито «А-ДИАБЕТИН», перспективы ее использования в лечении сахарного диабета // Фармация Казахстана, 2009. – №8. – С. 31–32.

4. Зейнелова А.А., Зазулевская Л.Я., Жусупова Г.Е., Батырбеков Е.О. «Лимонидин» в лечении рецидивирующих афт полости рта // Фармация Казахстана, 2009. – №3. – С. 30–31.

5. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Бовтенко В.А. Методология фармацевтической разработки лекарственных

препаратов // Фармацевтическая промышленность, 2009. – №1. – С. 40–49.

6. Годовальников Г. Современное лекарствоведение. – Брест: ОАО «Брестская типография», 2008. – 520 с.

7. John E. Arrowsmith, Pfizer Central Research, 2002.

Note for guidance on Quality of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms. B: Transdermal Dosage Forms. Section I (Quality). – CPMP/QWP/604/96. – 1999.

8. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. – EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr. – London, 16 February 2005.

9. Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products. – CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00). – 30 March 2006.

КОНФЕРЕНЦИИ • СИМПОЗИУМЫ • СЕМИНАРЫ

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ

22 июня в г. Алматы состоялась конференция «Инновационные технологии в фармации», посвященная 70-летию юбилею профессора К.У. Ушбаева. На мероприятии присутствовали ученые, представители государственных и общественных фармацевтических организаций, сотрудники и студенты КазНМУ им. С. Асфендиярова, ученики К.У. Ушбаева.

С приветственным словом выступил ректор КазНМУ, профессор А.А. Аканов, и рассказал об основных этапах жизненного пути, о насыщенной научно-педагогической деятельности Кенеса Ушбаевича Ушбаева.

Академик Т.Ш. Шарманов поздравил юбиляра, поделился воспоминаниями о совместной работе в годы руководства Министерством здравоохранения КазССР, подчеркнул исключительные организаторские способности К.У. Ушбаева в период становления и развития фармацевтической отрасли Казахстана. В возрасте 30 лет К.У. Ушбаев возглавил Главное аптечное управление Казахстана.

И сегодня с уверенностью можно утверждать, что Кенес Ушбаевич по-прежнему «в строю» – будучи авторитетным представителем отечественной фармации, возглавляет крупнейшую казахстанскую фармкомпанию.

Гости и участники конференции тепло поздравили юбиляра со знаменательной датой.

Вторая половина конференции была посвящена проблеме реформирования фармообразования в Казахстане.

Обстоятельное рассмотрение перспектив фармотрасли невозможно без анализа ситуации с профессиональной подготовкой тех, кто, собственно, и призван определять особенности развития этой отрасли в будущем.

В условиях динамичных изменений «фармацевтической реальности» вопросы реформирования фармообразования в свете Болонского процесса (двухступенчатая система бакалавриат-магистратура), введение государственных образовательных стандартов, внедрение в обучение новых технологий (системы дистанционного общения, модульно-кредитной системы обучения, отработка практических навыков в учебно-производственной аптеке), постдипломная специализация выпускников служат предметом серьезных обсуждений.

Особый интерес вызвали доклады д.ф.н. Р.М. Абдуллабековой «Дополнительное фармацевтическое образование: современное состояние и перспективы развития» и профессора Б.А. Сагиндыковой «Фармацевтическое образование в Казахстане: проблемы и перспективы». Докладчики подчеркнули, что основной задачей реформирования фармообразования в Казахстане является гармонизация высшего образования с ориентацией на положения надлежущей практики фармообразования (FIP) с целью улучшения качества высшего образования. И, несмотря на существующие проблемы, профессорско-преподавательский состав намерен менять существующую методологию обучения, опираясь на опыт вузов России, Украины, стран Европы и дальше реализовывать принципы Болонской декларации. Разные страны должны говорить на одном языке в области образования, должны слышать и понимать друг друга.

«Вот так, реализуя намеченные в рамках инновационной образовательной программы проекты, мы надеемся в течение ближайшего времени внести в образовательное пространство новую идеологию» – на такой оптимистической ноте участники завершили конференцию.

А. Рахметова

Лариса КУЗНЕЦОВА: Реформы делаются ради людей

В опубликованном для обсуждения проекте Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Салауатты Қазақстан» на 2011–2015 годы» специальный блок отведен повышению доступности и качества лекарственных средств для населения. Перед казахстанским фармбизнесом поставлена амбициозная задача – достижение 50-процентного уровня удовлетворения потребности страны в лекарственных препаратах за счет отечественного производства.

О перспективах казахстанской фармацевтики и сегодняшних ее проблемах мы разговариваем с начальником отдела лекарственных средств, госзакупок и материально-технического обеспечения Управления здравоохранения г. Алматы Л. КУЗНЕЦОВОЙ.



– Лариса Андреевна, в последнее время система здравоохранения в целом и сфера лекарственного обращения в частности много и часто реформировались, и это должно было приблизить их к мировым стандартам. Что в итоге мы имеем на сегодняшний день?

– В сфере лекарственного обеспечения происходят те же процессы, что и в нашем обществе – поиск своего пути. Когда три года назад принималось решение о реформировании системы ЛО в части централизованной поставки лекарственных средств в наши лечебные учреждения, то в интервью, на встречах в пресс-клубах мы говорили о том, что эта система в принципе не нова. В 1995 году своим постановлением о реорганизации Государственной акционерной холдинговой компании Правительством в моем лице (я была тогда начальником Управления лекарственного обеспечения Минздрава) была «похоронена» старая система централизованной поставки ЛС. В той ситуации она действительно дальше существовать не могла, поскольку государство попросту не справлялось с этой задачей. Рынок, к тому времени очень агрессивный, должен был расставить все на свои места. Так и произошло. Сначала, конечно, была просто вакханалия, каждый действовал в силу своего разума. Тем не менее, только благодаря этому, мы, наконец, поняли, чего хотим. Плохо или хорошо, но было разработано и принято два новых Закона о лекар-

ственных средствах, что помогло придать системе обращения лекарственных средств цивилизованный характер.

И вот на этом, уже спокойном фоне, принимается решение вновь вернуться к централизованным закупкам ЛС. Опять те же грабли?... Переход не был подготовлен – ни условий, ни кадров, ни административного ресурса, ни соответствующей структуры, которая могла бы все это организовать и воплотить в жизнь. В итоге в обществе сложилось негативное отношение к этой системе закупок ЛС, хотя она имеет ряд преимуществ, и они очевидны.

Во-первых, существует единый списоккупаемых препаратов. Это хорошо, потому что Протоколы диагностики и лечения на территории нашей республики едины. И, действительно, почему одно и то же заболевание в Шымкенте должны лечить одними препаратами, а в Алматы – другими? Во-вторых, единые цены. Это тоже правильно. Потому что сегодня внедрение Единой национальной системы здравоохранения предполагает, что тарифы на одного пролеченного больного сравнялись, и на лечение больного в любом регионе государство будет выделять одинаковую сумму. А до недавнего времени она была разной, в зависимости от бюджетных возможностей того или иного региона. То же самое происходило с лекарствами. Так, лекарственная терапия одного пролеченного случая в Алматы составляет 30–40

процентов от бюджета, и больные лечатся здесь брендовыми супер-препаратами, а в другом регионе Казахстана – генериками, и тут лечение составляет 10–12 процентов.

– Это несправедливо!

– Это и на качестве оказания медицинской помощи отражается, и на бюджете здравоохранения. Положительные моменты теперь появились для поставщиков, которые участвуют в данной программе. Если они попали в эту обойму, у них есть возможность планировать свое производство на 5–7 лет, именно на такие сроки в настоящее время будут заключаться договоры с победителями тендеров через систему единого дистрибьютора. У нас будут постоянные, уже проверенные партнеры, прекратится чехарда с ценами, не придется проводить бесконечные процедуры закупок, что станет благом и для лечебных учреждений, и для больных, и для нас, чиновников.

Что отрицательного? Проблемы с доставкой ЛС из-за больших, просто огромных расстояний в нашей республике, неготовность всех составляющих новой структуры работать в таких условиях были очевидны с самого начала ее деятельности. Вероятно, стоило бы вначале обкатать ее на пилотном проекте. Взять те же республиканские трансферты, то есть те программы, которые обеспечиваются самим Минздравом, и отработать на них новую систему до мелочей. Там тоже огромные деньги, большие объемы, и была

возможность все эти шероховатости учесть, в конце концов, даже отношения наладить со всеми, кто в этом процессе участвует. Но этого не произошло, и сегодня у главного врача есть все основания «списать» на СК «Фармация» сложившуюся ситуацию – в лечебные учреждения республики до мая, а в Алматы до 16–17 апреля не было ни одной поставки лекарственных препаратов! Когда он был хозяином финансовых средств, руки у него были развязаны, и если поставщик по каким-то причинам отказывался от поставки, главврач делал свой протокол о локальном закупе, и препарат тут же закупался. Потому что лекарства можно у кого угодно найти – в республике свыше 150 дистрибьюторов. А сегодня правительство Постановление обязывает производить закуп только через СК «Фармация» и ни у кого больше, это наказуемо. И представьте себе положение того же главного врача, у которого в больнице отсутствует столь необходимый препарат? Сейчас обстановка более-менее нормализуется, хотя некоторые программы по-прежнему не работают, но в целом поезд тронулся и набирает обороты. Минздрав «вдогонку» вносит постоянные изменения в механизм централизованной закупки ЛС, издает приказы, правила, постановления, и это правильно, потому что такая система не может быть запущена в один миг.

– При запуске системы централизованной закупки лекарств обещали, что цены на них станут гораздо ниже...

– Да, Минздрав провел мониторинг цен на лекарственные средства по всей республике, вывел среднюю цену, но при этом не было учтено, появится ли у поставщиков желание продавать препараты по рекомендуемым ценам? В результате в республике невозможно было купить, к примеру, диазепам (седуксен, реланиум в ампулах, брызепам), так как по утвержденной приказом МЗ РК цене в 22 тенге найти препарат на рынке было невозможно. И только когда в приказ Минздрава были внесены изменения, и цена стала 86 тенге, появилась возможность закупить эти препараты. Таким же образом пришлось откорректировать цены почти на два десятка препаратов.

– А вообще это реально или

нет, чтобы цены на лекарства стали у нас дешевле?

– В настоящее время Минздравом установлено государственное регулирование цен на лекарства только на уровне больниц, и сделана заявка на розничную наценку – не более 25 процентов от оптовой цены для розничных аптек, но только тех, которые участвуют в бюджетных проектах. Речь идет об амбулаторно-лекарственном обеспечении, и здесь тоже много проблем возникло. Главная – где найти такого дистрибьютора, который сможет продать препарат по рекомендуемой цене? Как стало известно из интервью Ларисы Юн-Бойевны (*заместитель председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК – ред.*), в следующем году планируется внести изменения в амбулаторно-лекарственное обеспечение, чтобы любая аптека на территории нашего государства имела возможность отпускать лекарства по бесплатному рецепту. Это верное решение – опыт наших соседей и наш собственный подсказывает, что тут правильнее взять то, что мы имели в старом багаже. Перечень бесплатных препаратов однозначно должен быть за Минздравом, и цены он должен жестко регулировать. И третье – это механизм реализации республиканских программ, таких как «Диабет», «Гемофилия», «Онкология» и др. На мой взгляд, эти программы надо полностью отдать на амбулаторный уровень. Минздраву не надо проводить тендеры и закупать эти медикаменты, пускай они идут через СК «Фармация». Надо просто определить перечень препаратов, которые будут отпускаться бесплатно на амбулаторном уровне, четко профинансировать их закупку, подготовить дистрибьюторов, чтобы у них эти медикаменты были в течение года постоянно, и определить сеть аптек на территории любого региона, чтобы в них был этот ассортимент. И вот тогда все срастется – есть врач, есть пациент и есть нужное лекарство в ближайшей аптеке. Надо разработать и утвердить такие правила, которые были бы легитимны, выполнимы, и дали бы почувствовать пациенту, что лекарственное обеспечение качественно изменилось. Мы же реформы делаем не ради реформ, а чтобы народу было легче. А если вы приходите в

поликлинику, врач выписывает вам бесплатный рецепт, а в аптеке его нет, тут недолго до скандала. Именно это сегодня и происходит.

– Об эту проблему – обеспечение населения бесплатными лекарствами, ведь спотыкаемся не только мы, и россияне ни один год бьются над ней, и из скандалов не выбираются. Возникает извечный вопрос «Что делать?»

– Чтобы решить эту проблему, Минздрав должен определиться в своей лекарственной политике. Или же мы сегодня обеспечиваем все население аспирином, который недорого стоит, и может быть оплачен даже из небольших пенсий, или же государство берет на себя лечение тех заболеваний, которые пациент из своего кармана не может оплатить. Ведь у нас нет страховой медицины, и для таких больших бюджет – единственная возможность лечиться. Вот что очень важно.

– А как Вам идея по поводу введения ваучеров на лекарства, которая была озвучена в ходе обсуждения проекта нового Закона о здравоохранении?

– Да, эта идея сегодня обсуждается. Если это деньги, выделенные больному безлико, как дотация, то это уже было, когда в 1996 году инвалидам войны заменили льготы на денежную компенсацию к пенсии. Вначале они обрадовались, но затем перестали ездить в санатории-профилактории – надбавка не компенсировала стоимость путевки. Перестали покупать нужные лекарства – они тоже подорожали. И сейчас не факт, что тот же больной сахарным диабетом потратит выданную компенсацию на лечение, а не на ту же коврижку, которую ему есть нельзя. Значит, ваучер должен быть потрачен только на покупку лекарств. Но возникает вопрос – за счет каких бюджетных средств они будут выдаваться? И, в принципе, какая разница – ваучер или бесплатный рецепт? Просто модное слово...

Понятно, что ни одно государство сегодня не может справиться с оплатой буквально всех лекарств для населения, есть очень дорогие препараты. Наше государство сегодня гарантирует, что по утвержденному Перечню видов заболеваний и лекарственных средств больному будут выданы бесплатно определенные препараты по опре-

деленной цене. А если вы хотите лечиться брендовыми, которые стоят подороже, Бога ради, но вам государство вернет только ту часть суммы, которая указана в Перечне. У человека должен быть выбор – у нас есть пенсионеры, студенты, есть бюджетники со средним уровнем зарплаты, но есть и граждане с высоким заработком, готовые тратить заработанное на свое здоровье, почему мы всех равняем?

– **Лариса Андреевна, Вы наши ответы на те вопросы, которые вас волнуют, в проекте Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Салауатты Қазақстан»?**

– В проекте данной Программы достаточно много серьезных заделов для того, чтобы наше здравоохранение развивалось. Выделяются громадные финансовые средства, очень серьезные вложения идут на лекарственное обеспечение. Я согласна и с тем, что надо вкладывать больше средств в образование наших врачей. Научить врача слушать

больного, слышать, понимать, что с ним происходит, может только грамотный врач. Нам предстоит серьезная работа, как эту цепочку – производство хороших препаратов, их эффективность, стоимость, квалификация, профессиональная грамотность врача – объединить в одну работающую систему.

– **«Давайте платить врачу за то, что он вылечил больного, а не лечил его!» – сегодня этот призыв звучит все сильнее. Мы когда-нибудь к этому придем?**

– Это же и есть главная цель Единой национальной системы здравоохранения. И сегодня есть много прецедентов, когда Комитет по оплате медицинских услуг за летальные случаи, если их невозможно было избежать, и это подтверждается документами, не оплачивает клинике ее расходы.

– **Как Вы думаете, не случится ли так, что в следующем году наши клиники вновь будут сидеть да апреля-мая без препаратов?**

– Думаю, эти опасения беспочвенны, как говорится, на ошибках учатся. Тем более, что к руководству СК «Фармация» пришел «наш человек». С.А. Баймуханов – специалист, который знает не понаслышке фармацевтический рынок, и мы надеемся, что теперь-то уж все «срастется». Что не будет амбиций, кто кому подчиняться должен, а будет желание навести порядок, а это многое значит в нашем нелегком деле. Сегодня подписываются долгосрочные договоры с теми производителями фармпрепаратов, которые были неоднократными победителями конкурсов, уже показали себя в деле. С такими партнерами проблемы процедурного характера можно будет вообще исключить, с ними можно работать на доверии.

– **Спасибо за содержательный разговор!**

*Наталья ТОДОРОВА
Фото А. РАХМЕТОВОЙ*

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КОРИ, СВИНКИ, КРАСНУХИ И ВЕТРЯНКИ (MMRV)

США. 27 февраля 2008 г. в Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices/ ACIP) была представлена новая информация относительно риска развития судорог, обусловленных лихорадкой, у детей в возрасте 12–23 месяцев после прививок вакцины против кори, свинки, краснухи и ветрянки (MMRV) (ProGuad). Из обновленных инструкций ACIP изъято указание о предпочтительности введения комбинированной вакцины вместо отдельных инъекций эквивалентных компонентов вакцин (т.е. инъекций вакцины против кори, свинки и краснухи (MMR) и вакцины против ветрянки), которое было в предыдущих инструкциях.

Комбинированная тетравалентная вакцина MMRV была одобрена к применению у детей в возрасте 12 месяцев–12 лет Управлением по контролю пищи и лекарств (FDA) США 6 сентября 2005 г. MMRV вакцина могла быть использована вместо трехвалентной вакцины MMR и моновалентной вакцины против ветрянки с профилактической целью. Рекомендовалось вводить первую дозу вакцины в возрасте 12–15 месяцев, а вторую – в возрасте 4–6 лет.

В стадии клинических испытаний было установлено повышение частоты развития лихорадки, наблюдающееся в течение 5–12 или 0–42 дней, после вакцинации первой дозой MMRV вакцины по сравнению с введением MMR вакцины и отдельно вакцины от ветрянки во время того же визита.

В связи с тем, что при лихорадке возможно развитие судорожного синдрома, для лучшего понимания, каков же риск обусловленного вакцинацией судорожного симптома при лихорадке, Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и фармацевтическая фирма Merck начали постмаркетинговые исследования.

ACIP также рекомендует создание рабочей группы для проведения всесторонней оценки полученных данных о повышенном риске развития лихорадочного судорожного синдрома после введения первой дозы вакцины MMRV с целью выбора дальнейших стратегий. На основании проводимой оценки CDC, ACIP и FDA будут сообщать об обновлении данных и осуществлять необходимые меры.

WHO Drug Information, vol.22, N2, 2008

Теоретические и методологические основы фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа в системе государственного возмещения за лекарственные средства

Р.И. ЯГУДИНА, А.Ю. КУЛИКОВ
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Государственное регулирование сферы обращения лекарственных средств ставит перед собой задачу обеспечения безопасности, эффективности и качества лекарственных средств (ЛС), разрешенных к медицинской практике в Российской Федерации. Создание государственной системы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС), российского варианта системы государственного возмещения за лекарственные средства, отпускаемые отдельным категориям населения бесплатно, требует совершенствования формирования перечня ОНЛС с современных научно-методических позиций, принятых во всем мире. В связи с тем что расходы на лекарственное обеспечение населения увеличиваются ежегодно во всех индустриальных странах в результате появления более дорогостоящих и качественных методов и схем лечения, с одной стороны, и процесса старения населения (увеличение доли населения старше 60 лет в общей пропорции населения) – с другой, необходимы меры по совершенствованию моделей государственного возмещения за лекарственные средства за счет разработки теоретических основ и методологических подходов к оценке эффективности затрат на лекарственные средства.

Необходимость проведения фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа при формировании Перечня ЛС в системе государственного возме-

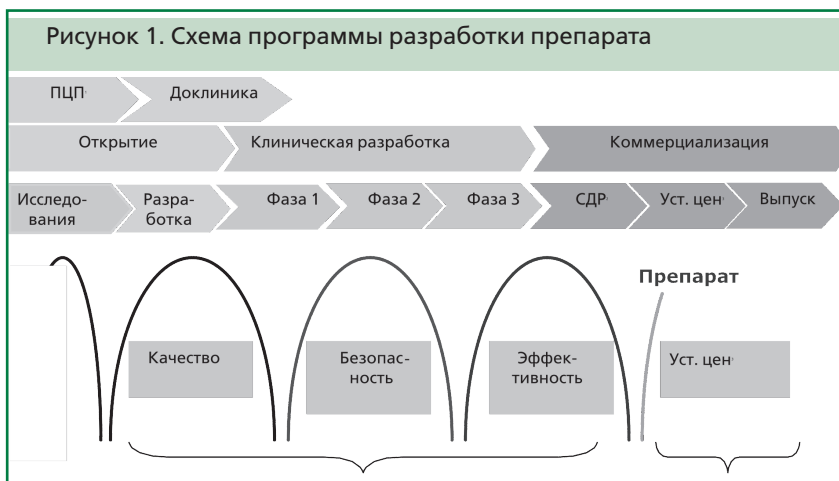
щения за лекарственные средства в Российской Федерации закреплена юридически. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №93 от 15 февраля 2006 г. «Об организации работы по формированию перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи» - первый в Российской Федерации документ, регламентирующий необходимость проведения и предоставления данных фармакоэкономических исследований при формировании Перечня лекарственных средств, входящих в программу обеспече-

ния необходимыми лекарственными средствами. Основной целью настоящей статьи является освещение теоретических основ и методологических подходов к формированию системы фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа в системе государственного возмещения за лекарственные средства.

Традиционно путь внедрения в клиническую практику, а затем и в списки льготных препаратов новых лекарственных средств осуществлялся методом предоставления оценок эффективности, безопасности и качества лекарственных средств, т.е. через «первый, второй и третий барьеры». (названия, принятые за рубежом). Почему именно «барьеры»? Потому что это – препятствия на пути к рынку лекарственных средств для фармацевтического производителя, который он должен преодолеть, если ставит перед собой цель получить государственное возмещение за лекарственные средства, отпускаемые населению бесплатно.

В наши дни этого уже недостаточно. Сейчас новому лекарственному средству необходимо показать и свою фармакоэкономическую эффективность – преодолеть так называемый «четвертый барьер» на пути к рынку. Впрочем, слово «барьер» носит негативный характер, поэтому его сейчас нередко стали заменять словом «требование», которое скорее указывает на обязательность исполнения данной процедуры (рис. 1.)

Фармакоэкономика – новая самостоятельная медико-



фармацевтическая дисциплина, в которой накоплена определенная совокупность знаний и создана собственная методология. Фармакоэкономика изучает в сравнительном плане соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при альтернативных схемах лечения (профилактики) заболевания. При этом главная цель фармакоэкономики – определить медицинскую технологию с оптимальным коэффициентом «затраты–эффективность» или «затраты–польза» для рационального использования ресурсов здравоохранения и оптимального удовлетворения потребностей населения в фармакотерапии. При этом фармакоэкономика базируется на экономических оценках, используемых в современной «экономике благополучия», цель которой – достижение большинством населения материальных благ при разумном вмешательстве государства в рыночную экономику.

До внедрения в жизнь программы ОНЛС система льготного обеспечения населения лекарственными средствами опиралась на региональные перечни, при формировании которых использовались простейшие элементы фармакоэкономического анализа (ABC-анализ и VEN-анализ). Кризис финансирования программы ДЛО в 2006 г. и последующие коррективы деятельности программы,

изменение ее структуры в ОНЛС, выделение отдельной программы по закупкам лекарственных средств для лечения семи дорогостоящих заболеваний (рис. 2) обязало организаторов здравоохранения подходить к формированию списка лекарственных средств с научно обоснованной точки зрения с участием специалистов в области фармакоэкономики.

В структуре государственного возмещения за лекарственные средства можно выделить основных потребителей получаемой информации в ходе фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований. Прежде всего, это:

– руководители и организаторы здравоохранения, ведущие специалисты, научные эксперты, умеющие находить информацию для принятия административных решений в фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследованиях при сравнении лекарственных средств в рамках одной фармакотерапевтической группы для включения/исключения их из списков льготного лекарственного обеспечения, когда плательщиком является государство;

– сотрудники региональных департаментов здравоохранения – для выбора оптимальных затрат на проведение региональных программ здравоохранения с применением местных фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических данных;

– сотрудники страховых компаний и фонда обязательного медицинского страхования, покрывающие затраты за лекарственные средства, отпущенные населению, которые должны учитывать показатели затратной эффективности;

– специалисты фармацевтических и дистрибьюторских компаний в процессе ценообразования на лекарственные средства на российском фармацевтическом рынке.

Интересным опытом использования фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии как методологии при принятии решений в области государственного возмещения за лекарственные средства может служить мировая практика. В ответ на все возрастающие затраты на лекарственные средства правительства стран Европы в течение последних двух десятилетий предприняли меры по рационализации и оптимизации стоимостной эффективности лекарственной терапии. Впервые официальные требования к фармацевтическим компаниям о предоставлении экономического обоснования использования их продуктов были введены в 1993 г. в Австралии и Новой Зеландии. С 1993 г. австралийский Совет по льготным фармацевтическим средствам (PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) начал использовать фармакоэкономическую эффективность в качестве критерия для принятия решения о государственных компенсационных выплатах за использование фармацевтических средств в соответствии с Реестром льготных лекарственных средств. В том же году в Новой Зеландии было учреждено Фармацевтическое управление (PHARMAC, Pharmaceutical Management Agency), в задачи которого входит администрирование Фармацевтического реестра. Рекомендации PHARMAC основываются на сравнении затрат/эффективности применения фармацевтических средств и других вариантов лечения. С 1995 г. в Канаде предоставление фармакоэкономических данных является необходимым условием включения новых лекарственных средств в местные списки рекомендованных лекарственных препаратов. Заявки на включение должны быть составлены в соответствии с нормативными документами Канадского координационного

Рисунок 2. Распоряжение Правительства РФ

Распоряжение Правительства РФ от 2 октября 2007 г. N 1328-р

ПЕРЕЧЕНЬ
централизованно закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей

- I. Лекарственные средства, которыми обеспечиваются больные гемофилией
 - Октоког альфа
 - Фактор свертывания VIII
 - Фактор свертывания IX
 - Эптаког альфа (активированный)
- II. Лекарственные средства, которыми обеспечиваются больные муковисцидозом
 - Дорназа альфа
- III. Лекарственные средства, которыми обеспечиваются больные гипофизарным нанизмом
 - Соматропин
- IV. Лекарственные средства, которыми обеспечиваются больные болезнью Гоше
 - Имиглюцераза
- V. Лекарственные средства, которыми обеспечиваются больные миелолейкозом
 - Бортезомиб
 - Иматиниб
 - Ритуксимаб
 - Флударабин
- VI. Лекарственные средства, которыми обеспечиваются больные рассеянным склерозом
 - Глатирамера ацетат
 - Интерферон бета-1a
 - Интерферон бета-1b
- VII. Лекарственные средства, которыми обеспечиваются пациенты после трансплантации органов и (или) тканей
 - Микофеноловая кислота
 - Микофенолата мофетил
 - Такролимус
 - Циклоспорин

33 млрд.
руб.

Таблица. Использование данных фармакоэкономических исследований при получении возмещения стоимости лекарственных средств в России и за рубежом			
Страна	Используются или нет	Комментарии	Тип исследований
Россия	Да	Обязательны при формировании списка ОНЛС	CEA, CUA, CMA, CBA
Украина	Да	Использование фармакоэкономических данных приветствуется	CEA, CUA, CMA
Бельгия	Да	Только для ЛС с доказанным улучшением терапевтических свойств	CBA, CEA
Чехия	Да	Использование фармакоэкономических данных приветствуется	CA, CEA
Дания	Да	В соответствии с рекомендациями, принятыми в стране	NA
Финляндия	Да	В соответствии с рекомендациями, принятыми в стране	CEA, CUA, CMA
Франция	Да	В соответствии с рекомендациями, принятыми в стране	CEA, CUA, CMA
Греция	Да	В соответствии с рекомендациями, принятыми в стране	CEA, CUA, CMA
Венгрия	Да	В соответствии с рекомендациями, принятыми в стране	CEA
Латвия	Да	В соответствии с рекомендациями ВОЗ	CEA, CUA, CMA
Литва	Да	В соответствии с рекомендациями ВОЗ	CEA, CUA, CMA
Нидерланды	Да	В соответствии с рекомендациями, принятыми в стране	CUA, CEA
Норвегия	Да	В соответствии с рекомендациями, принятыми в стране	CEA, CUA, CMA, CBA
Польша	Да	В соответствии с рекомендациями ВОЗ	CEA, CUA, CMA
Словакия	Да	Использование фармакоэкономических данных приветствуется	CA, CEA
Словения	Да	Использование фармакоэкономических данных приветствуется	CEA
Швеция	Да	В соответствии с рекомендациями, принятыми в стране	CEA, CUA, CMA, CBA
Турция	Только начинается	Могут быть предоставлены в соответствии с рекомендациями ВОЗ	NA
Великобритания	Да	В соответствии с рекомендациями NICE (National Institute for Clinical Excellence - Национального института клинического качества)	CUA, (CEA)

Примечания: CA=cost analysis (анализ стоимость болезни); CBA=cost benefit analysis (анализ стоимость – преимущества); CCS=cost-consequence study (изучение затрат и результатов); CEA=cost-effectiveness analysis (анализ стоимость – эффективность); CMA=cost-minimization analysis (анализ минимальной стоимости); CUA=cost-utility analysis (анализ стоимость – полезность); NA=not applicable (другое/не применимо).

управления по оценке технологий здравоохранения (ССОНТА, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment) или Министерства здравоохранения Канады.

В последующие 10 лет аналогичные требования были введены в большинстве европейских стран, в том числе в странах Восточной Европы и странах СНГ. В настоящее время своеобразным «стандартом» в проведении фармакоэкономических исследований является деятельность Национального института оценки клинического качества (NICE), основанного в Англии в 1999 г. Его задача – оценка клинических преимуществ и экономической эффективности средств лечения,

представляемых министром здравоохранения и Национальной ассамблеей. NICE не принимает решений непосредственно по компенсационным выплатам, но дает рекомендации по использованию лекарственных средств. После решения Министерства здравоохранения Великобритании препарат может назначаться абсолютно всем пациентам или только ограниченным группам пациентов по определенным показателям, либо его применение вовсе не рекомендуется /1–6/.

Литература

1. «The Guide to European Pharmaceutical Pricing & Reimbursement Systems», Urch Publishing Ltd, 2001.

2. «The Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Systems of Central and

Eastern Europe», Urch Publishing Ltd, 2002.

3. «Drug reimbursement systems in EU Member States, Iceland and Norway», Martikainen J, Rajaniemi S., Helsinki: The Social Insurance Institution, Finland, Social security and health reports 54, 2002.

4. «Examination of the UK, US and European for prescription pharmaceuticals Pricing & Reimbursement», Visiongain, 2002.

5. «Pharmaceutical Pricing Strategies: Optimizing returns throughout R&D and marketing», REUTERS BUSINESS INSIGHT HEALTHCARE, Steven Seget, Datamonitor, 2003.

6. «Optimizing pharmacoeconomic return on investment Benefits throughout the product lifecycle», DATAMONITOR, 2000 IMS Health, 2005.

Окончание в №8.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ОБНОВЛЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ОСЕЛТАМИВИРА

США. Пересмотрена инструкция Оселтамивира фосфата (Oseltamivir phosphate, Tamiflu), и в нее включено предостережение о возможном развитии нейropsychических нарушений. Обновленная инструкция основана на рекомендациях, разработанных на совещании Педиатрического Консультативного Комитета Управления по контролю продуктов питания и лекарственных средств (FDA) США в ноябре 2008 г.

В постмаркетинговых сообщениях отмечалось, что у некоторых пациентов с гриппом, получающих Оселтамивир, развивались бред и поведенческие нарушения, приводящие к травмам и смерти. Большинство случаев было зарегистрировано в Японии. Новая инструкция предупреждает клиницистов о необходимости наблюдения за больными, принимающими данный препарат, на предмет выявления нарушений в их поведении.

Physician's First Watch, 5 March 2008. WHO Drug Information, vol.22, N2, 2008

ТРАДИЦИОННЫЕ (ТИПИЧНЫЕ) АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВА. РИСК ПОВЫШЕНИЯ СМЕРТНОСТИ У ПОЖИЛЫХ

США. Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств (FDA) обязало всех производителей традиционных антипсихотических средств внести дополнительное предостережение в инструкции этих лекарств относительно повышенного риска смертности для пожилых пациентов, получающих данные препараты для лечения психозов, связанных с деменцией. Это требование основано на данных последних, а также более ранних исследований относительно атипичных нейролептиков, показавших, что препараты обеих групп (традиционные и атипичные нейролептики) повышают риск смерти у пожилых пациентов при лечении вызванных деменцией психозов.

Производителям антипсихотических препаратов предложено обновить инструкции с внесением аналогичных предостережений.

FDA предлагает врачам следующие рекомендации:

- антипсихотики не одобрены для лечения психозов, связанных с деменцией;
- если врач все же намерен назначить эти препараты, то необходимо предварительно обсудить с самим пациентом или с членами его семьи существование повышенного риска смертности.

WHO Pharmaceuticals Newsletter No 3, 2008

УДК 547.918

Физико-химические свойства и профили растворения комплекса рифампицина с β -циклодекстрином

К.Б. МУРЗАГУЛОВА, М.Е. КИМ, Ж.И. РУСТЕМБЕКОВ,
К.М. БЕКЕТОВ, К.Д. ПРАЛИЕВ
Фармацевтическая компания «Ромат», г. Павлодар;
Институт химических наук им. А.Б. Бектурова, г. Алматы

Жұмыста рифампициннің дайын дәрілік формаларын алу мақсатында сусымалы тығыздығы 0.56 полиморфты модификациясының β -циклодекстринмен олардың эквимолярлық физикалық қоспаларын ұнтақтап үгу жолымен кешен түзуі қарастырылған.

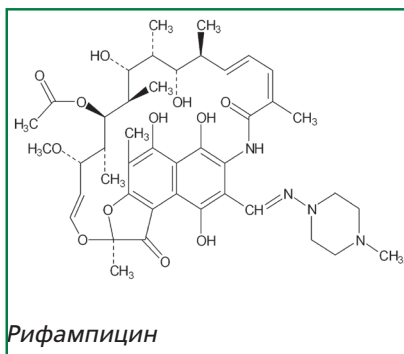
In the present study, we investigated the complexation polymorphic modification of rifampicin with bulk density of 0.56 with β -cyclodextrin by grinding their equimolar physical mixture in order to develop its finished drug forms.

Республика Казахстан по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относится к странам с неблагоприятной эпидемиологией туберкулеза. К 2007 г. заболеваемость и смертность от туберкулеза составили 127 и 20,2 на 100 тыс. населения страны /1/. В целях содействия борьбе с туберкулезом в развивающихся странах ВОЗ была разработана всемирная программа «Остановить туберкулез» /2/, в которой особое место было отведено созданию высококачественных лекарственных форм туберкулостатиков «первого ряда» – изониазида, рифампицина, пиперазида, этиambutола.

Рифампицин – полусинтетический антибиотик, применяемый в длительных курсах химиотерапии при лечении туберкулеза, является одним из самых нестабильных препаратов. При хранении в зависимости от влажности рифампицин (РИФ) подвергается различным химическим превращениям /3/. Несмотря на то что данный лекарственный препарат применяется в медицинской практике длительное время, он является недостаточно изученным и в технологии получения готовых лекарственных форм

(ГЛФ) существует немало спорных вопросов /4/. Многие исследователи отмечают, что РИФ с трудом подвергается стандартизации. Для субстанции РИФ известны две ее кристаллические полиморфные (I и II) и три аморфные формы /5/. Поэтому использование разных модификаций РИФ может стать причиной быстрой инактивации препаратов, изменения физических показателей готовых лекарств, химической несовместимости ингредиентов в одной и той же лекарственной форме.

В настоящее время в фармацевтической промышленности широко применяются природные циклодекстрины, в частности,



β -циклодекстрин (β -ЦД) промышленно доступный и сравнительно дешевый /6/. Они используются как вещества комплексоны при создании новых ГЛФ с улучшенными биофармацевтическими свойствами. Посредством комплексообразования лекарственных веществ с β -ЦД можно решить ряд технологических проблем. Например, улучшить водорастворимость, повысить стабильность, защитить от воздействий внешней среды и т.д. /7/.

В связи с этим нами были начаты работы по изучению кристаллических полиморфных модификаций РИФ и получению комплексов включения РИФ с β -ЦД с целью разработки его новых ГЛФ.

В настоящей работе нами изучено комплексообразование полиморфной модификации РИФ с насыпной плотностью 0.56 с β -ЦД путем перетирания их эквимолярной физической смеси.

Экспериментальная часть. В качестве объекта исследования нами были использованы коммерческие образцы субстанции рифампицина производства LUONE NANJIECUN PHARMACEUTICAL GROUP PHARMACY CO, LTD (Китай). Показатель «Растворимость» определяли по общепринятым методикам.

Дифрактограммы записаны на порошковом дифрактометре «ДРОН-3» с использованием Cu излучения с λ -1.54 Å.

ИК-спектры записаны на спектрометре NICOLET 5700 (Thermo Electron, USA). Для исследования методом ИК-спектроскопии 1 мг твердого образца измельчали с 250 мг KBr до порошкообразного состояния, затем таблетировали.

Дериватограммы получены на дифференциально сканирующем калориметре «STA 409 PC Luxx» (Германия) в потоке аргона 50 мл/мин со скоростью нагрева 5 К/мин в интервале температур от 20 до 500°C.

Результаты и их обсуждение. С целью разработки новой ГЛФ противотуберкулезного препарата рифампицина были проведены физико-химические исследования продукта комплексообразования РИФ с β -ЦД методами ИК-спектроскопии, термогравиметрии, порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Комплекс включения кристалли-

ческой полиморфной модификации РИФ с насыпной плотностью 0.56 с β -ЦД был получен методом растирания. Для этого в агатовой ступке смешивали 13.79 г (0,01М) β -ЦД и 10 г (0,01М) РИФ и непрерывно растирали в течение 6 час. Образование комплекса РИФ/ β -ЦД было подтверждено ИК-спектральными исследованиями.

На рисунке 1 приведены ИК-спектры РИФ, β -ЦД и полученного, как описано выше, комплекса РИФ/ β -ЦД. Из рисунка 1 видно, что полоса поглощения валентных колебаний

карбонильной группы РИФ наблюдается в области 1724 см^{-1} , тогда как в ИК-спектре комплекса РИФ/ β -ЦД полоса поглощения $\text{C}=\text{O}$ группы претерпевает значительное изменение. Так, полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ групп полученного комплекса сдвигаются в область 1732 см^{-1} , что свидетельствует об образовании комплекса включения, РИФ с β -ЦД.

Для более подробного изучения полученных комплексов были сняты порошковые рентгеновские дифрактограммы чистого РИФ, β -ЦД, комплекса включения и физической

Рисунок 1. ИК-спектры β -ЦД (а), РИФ (б) и комплекса РИФ/ β -ЦД (в)

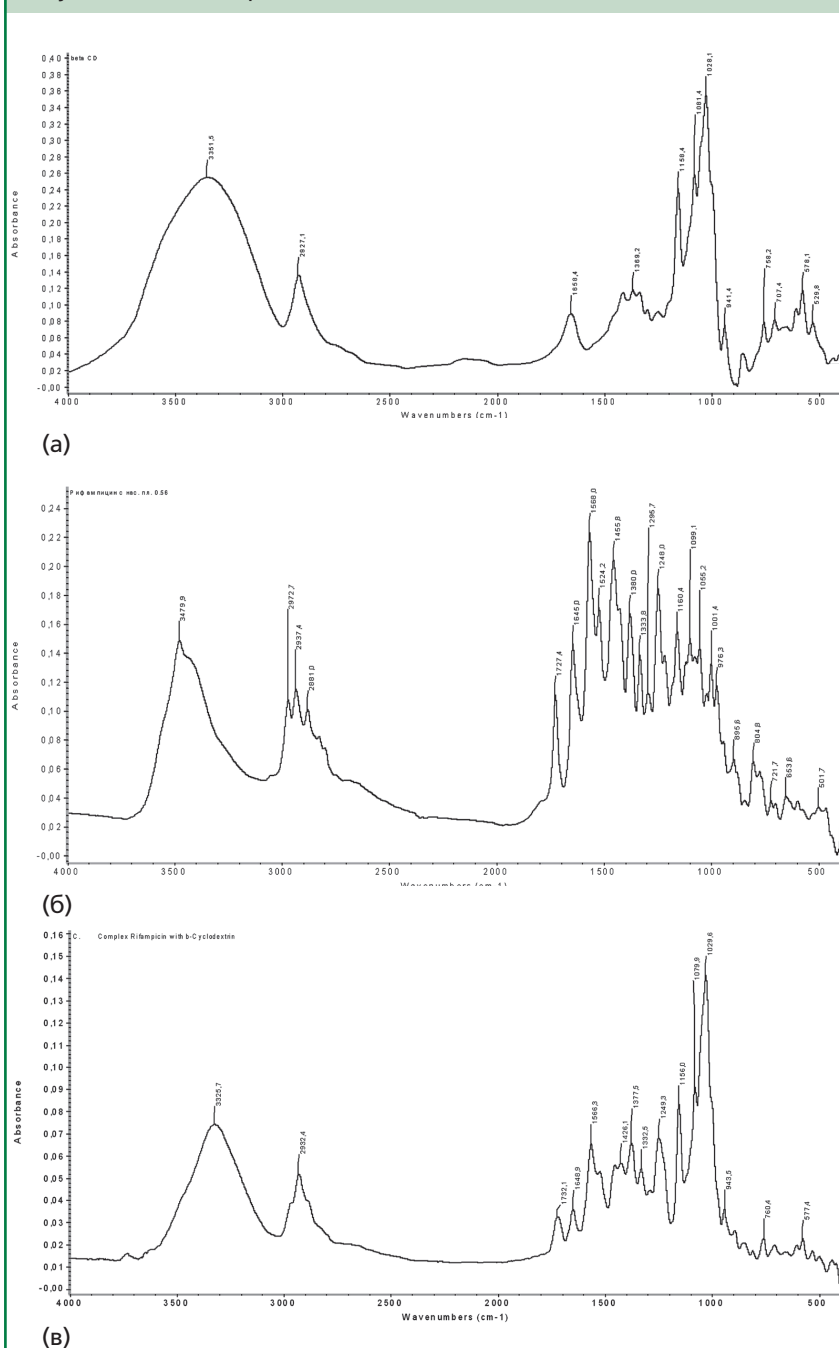
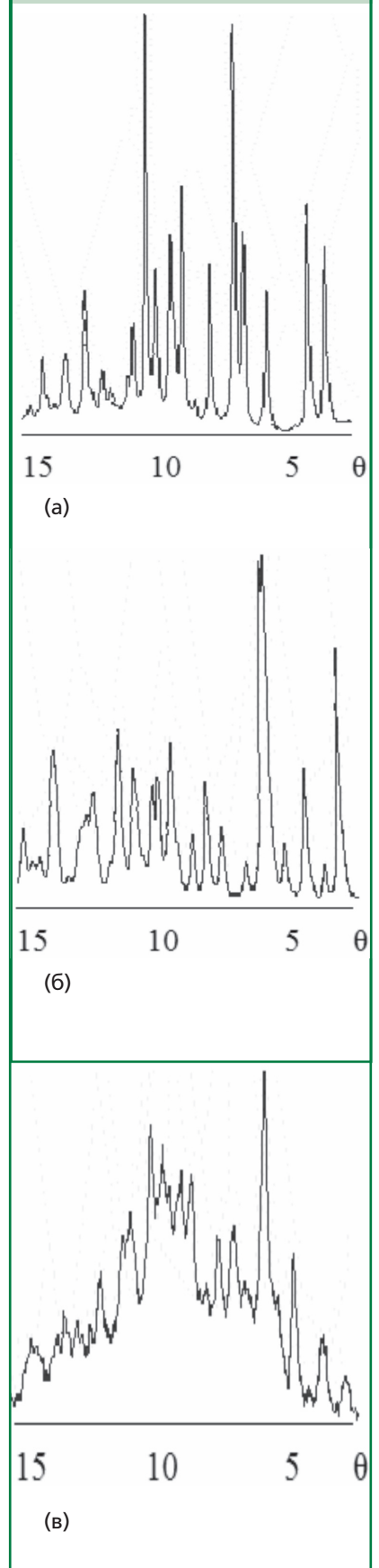


Рисунок 2. Дифрактограмма РИФ (а), β -ЦД (б) и комплекса РИФ/ β -ЦД (в)



смеси РИФ и β-ЦД состава 1:1 (рис. 2). Из дифрактограмм видно, что все вещества находятся в кристаллической форме. Для полученного комплекса были рассчитаны межплоскостные расстояния (табл. 1). На дифрактограмме комплекса РИФ/β-ЦД наблюдаются новые пики, отличающиеся для исходных компонентов. Некоторые пики исчезают, вместо них появляются новые. В случае физических смесей все пики, характерные для исходных веществ, не изменяются.

термическому разложению РИФ.

Для β-ЦД термическое разложение протекает в три ступени. На первой от 50 до 100°C происходит дегидратация молекул воды, включенной в кристаллическую структуру β-ЦД, и затем в интервалах 300–340 и 340–500°C наблюдается полное термическое разложение β-ЦД. При температурах 92 и 301°C отмечаются эндотермические пики, ответственные за дегидратацию и термическое разложение, соответственно.

На рисунке 5 представлены данные термогравиметрического и микрокалориметрического анализа для физической смеси РИФ и β-ЦД состава 1:1. Для физической смеси характерно термическое разложение в четыре ступени. Первая ступень в интервале температур 50–100°C, вторая – 250–260°C, третья – 305–320°C и четвертая с 320°C до полного разложения. При температуре 89°C наблюдается эндотермический пик, характерный для дегидратации молекулы воды из β-ЦД. При 255°C отмечается экзотермический пик, который соответствует термическому разложению РИФ. При 308°C происходит эндотермический пик, соответствующий разложению β-ЦД. При 320°C наблюдается экзотермический пик, который вероятно происходит в результате совместного термического разложения β-ЦД и РИФ. Таким образом, поведение физической смеси при термическом разложении соответствует разложению каждой компоненты.

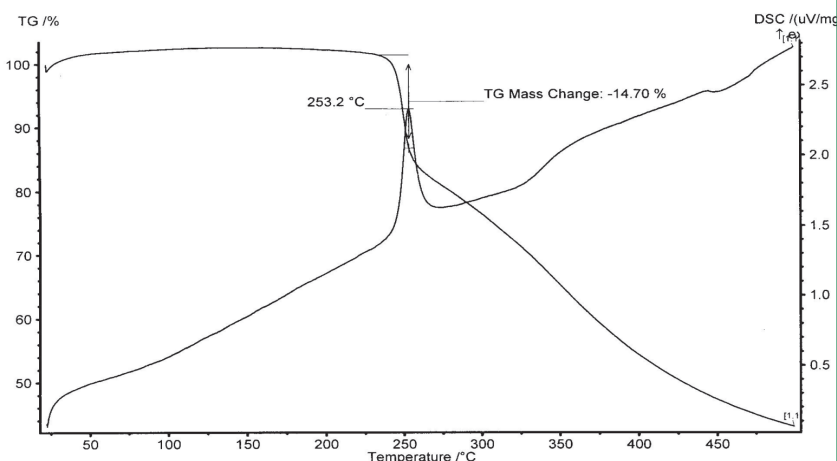
На рисунке 6 представлены данные термогравиметрического и микрокалориметрического анализа для перетертой физической смеси РИФ и β-ЦД состава 1:1. Полученные данные отличаются от наблюдаемых для обычной физической смеси. Для перетертой физической смеси характерно термическое разложение в четыре ступени, но практически не наблюдаются тепловые эффекты. Таким образом показано, что в результате перетирания образуется комплексное соединение β-ЦД с РИФ.

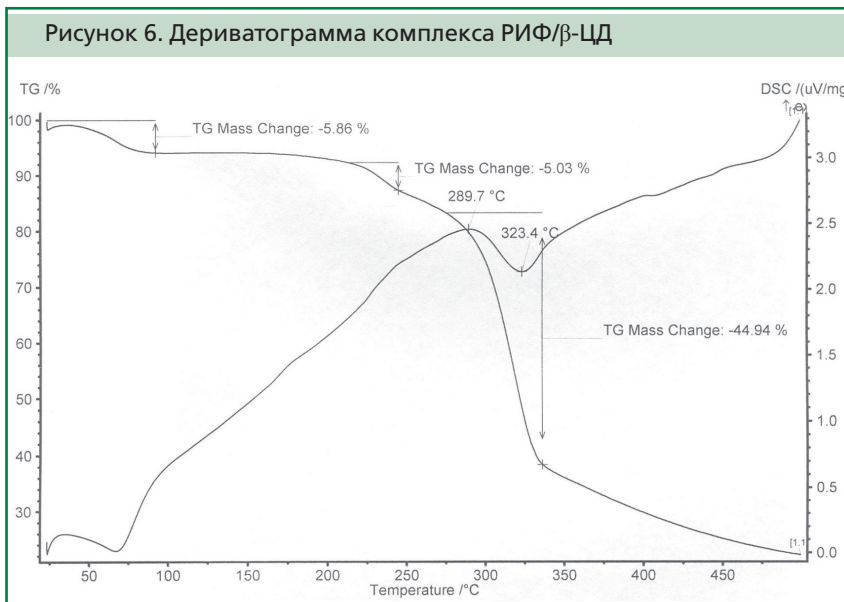
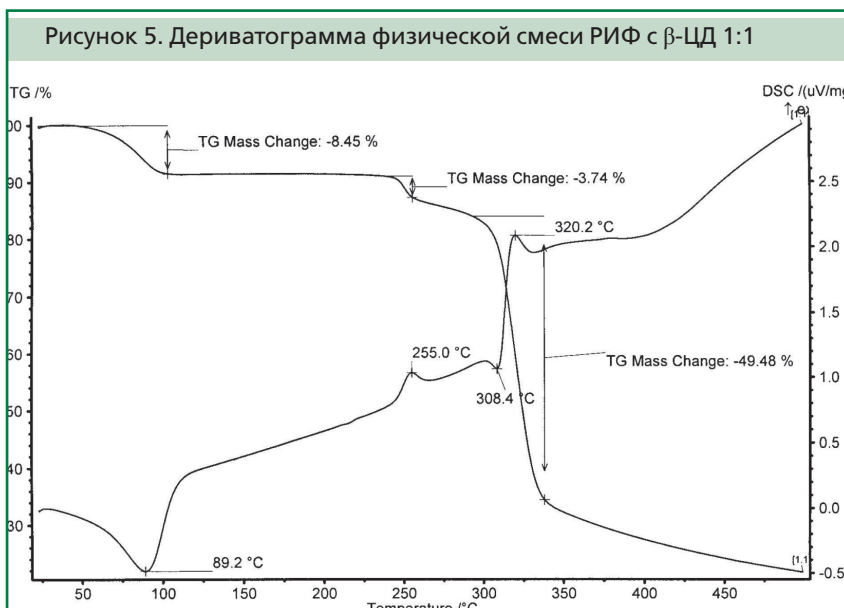
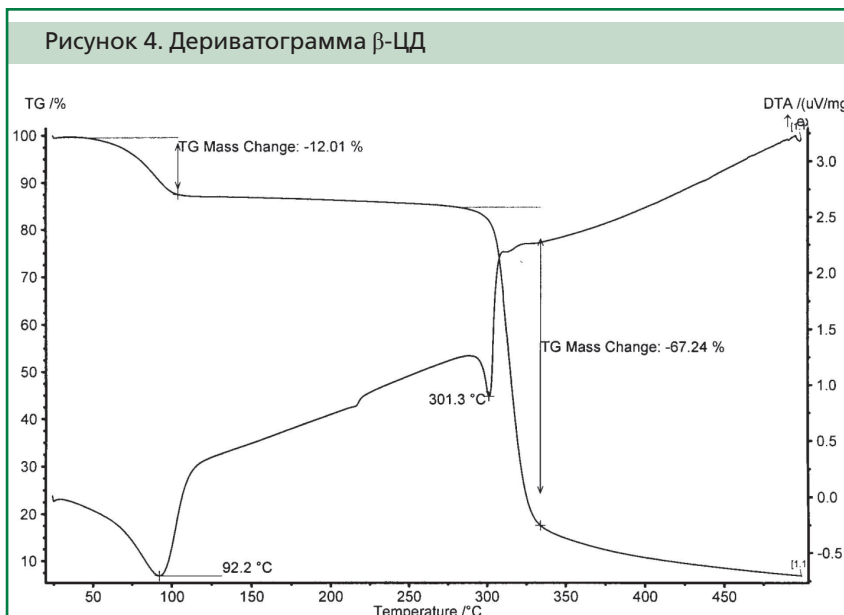
Таблица 1. Значения углов и межплоскостных расстояний РИФ (а), β-ЦД (б) и комплекса РИФ/β-ЦД (в)

№	Угол θ (°)			Межплоскостные расстояния (Å)		
	а	б	в	а	б	в
1	3.1	2.4	3.6	14.24	18.39	12.26
2	3.7	4.5	4.3	11.93	9.81	10.27
3	4.4	5.3	5.9	10.04	8.33	7.49
4	5.3	6.2	6.8	8.33	7.13	6.50
5	6.2	7.7	7.2	7.13	5.74	6.14
6	7.2	8.5	8.1	6.14	5.21	5.46
7	7.7	8.9	9.2	5.74	4.97	4.81
8	8.5	9.4	9.7	5.21	4.71	4.57
9	8.8	9.8	10.3	5.03	4.52	4.30
10	9.5	10.4	10.7	4.66	4.26	4.14
11	9.8	11.4	11.1	4.52	3.89	4.00
12	10.4	13.6	12.4	4.26	3.27	3.58
13	10.6		13.0	4.18		3.34
14	11.4		13.8	3.89		3.22
15	12.1		14.7	3.67		3.03
16	12.6			3.53		
17	13.6			3.27		

Для изучения термической стабильности комплекса включения РИФ/β-ЦД были проведены дериватографические исследования. На рисунках 3 и 4 представлены данные термогравиметрического и микрокалориметрического анализа для чистого РИФ и β-ЦД. Для субстанции РИФ характерно термическое разложение в две ступени. Первая ступень в интервале температур 247–253°C и вторая ступень начинается с 253°C и заканчивается полным разложением, в нашем эксперименте 500°C. При температуре 253°C наблюдается экзотермический пик, который соответствует

Рисунок 3. Дериватограмма РИФ





Для дальнейшей фармацевтической разработки новой лекарственной формы РИФ нами исследован профиль высвобождения действующего вещества (ДВ) из полученного комплекса РИФ/β-ЦД.

Ранее было установлено /8/, что полиморфная кристаллическая модификация субстанции РИФ с насыпной плотностью 0.56 растворяется за 45 мин в кислой среде 0,1М НСІ на 100%, при рН 6,8 – 38–40%, рН 7,4 – 70–72%.

Исследование профиля высвобождения рифампицина из комплекса РИФ/β-ЦД в средах, моделирующих различные участки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), показало устойчивость комплекса при рН 6,8 и 7,4. Высвобождение РИФ из комплекса за 45 мин при рН 6,8 составляет не более 10%, при рН 7,4 – не более 14%.

Таблица 2. Профиль растворения комплекса РИФ/β-ЦД (1:1)

Время растворения, мин	Процент выхода РИФ из комплекса в средах растворения		
	0,1М НСІ	буферный раствор с рН 6,8	буферный раствор с рН 7,4
5	63,1	3,4	3,96
10	82,4	5,7	7,74
15	89,7	7,4	12,45
20	93,4	8,4	11,14
30	95,5	8,9	14,65
45	95,2	9,9	13,76

Полученные результаты исследований по высвобождению ДВ из комплекса РИФ/β-ЦД свидетельствуют о стабильности комплекса в водной среде и перспективах создания ГЛФ рифампицина не только в твердых, но и жидких пероральных формах для приема внутрь.

Список использованной литературы можно запросить в редакции.

УДК 615.014:615.32

Перспективы получения модифицированных производных кислоты глицирризиновой и ее комбинированных препаратов

Т.А. АРЫСТАНОВА, А.Б. ШУКИРБЕКОВА, С.А. ШУИНШАЛИЕВ,
Е.С. ОСПАНОВ, Л.М. СИХИМБАЕВА, Ж.Е. ЕРСЕИТОВА
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент; Медицинский университет, г. Астана

Кислота глицирризиновая (КГ) и кислота глицирретовая (КГЛ) – основные компоненты корня солодки – являются перспективным природным субстратом для получения новых лекарственных препаратов направленного фармакологического действия. Молекула КГ состоит из агликона КГЛ и двух молекул глюкуроновой кислоты.

Химическая модификация КГ происходит благодаря реакционной способности трех карбоксильных групп и карбонильной группы у С11 агликона, а также карбоксильных и гидроксильных групп диглюкуронидного остатка.

Г.А. Толстиком впервые показано, что довольно простые превращения структуры КГ и КГЛ дают чрезвычайно интересные в биологическом плане препараты. Были предложены различные варианты этерификации КГ по карбоксильным или по гидроксильным группам /1–5/.

Синтезированы эфирные производные КГ с салициловой, ацетилсалициловой, 4-нитробензойной, циннаминовой, никотиновой, изоникотиновой кислотами. Полученные соединения обладают выраженной противовоспалительной и антиульцерогенной активностью /2; 6/.

Одним из широко рекомендуемых эфирных производных КГЛ является динатриевая соль сукцината КГЛ карбеноксолон, который входит в состав внедренных в медицину противовоспалительных и антиязвенных лекарственных препаратов /7; 8/.

Ряд кислых эфиров КГЛ получен японскими и английскими учеными – малеаты и фумараты, дигемифталаты, обладающие противовоспалительной и иммуностимулирующей активностью /9; 11/.

Получены производные три-терпеновых гликопептидов монометилового эфира КГ, обладающие мощным противовоспалительным действием, подобным преднизолону, но в отличие от него, стимулирующие иммунологическую реакцию организма. Иммуностимулирующий эффект полученных соединений по ряду тестов превосходит аналогичный эффект метилурацила /12–14/.

Установлены гипополипидемические свойства солей КГ и КГЛ – глицирама, глицирризината натрия, глицирризината ацетата, триаминпроизводного КГЛ, натриевой соли КГЛ (глициррената). Глицирренат рекомендован как эффективное противовоспалительное и антиатеросклеротическое средство /15–20/.

Получены одно-, двух-, тризамещенные соли КГ и 3-ацетил-18β-глицирретовой кислоты с щелочными и редкоземельными металлами, обладающие противовоспалительной, противоязвенной, антацидной активностью. Соли КГЛ с щелочными металлами, обладающие кровоостанавливающим и коагулирующим действием, рекомендованы для лечения болезни Аддисона /21–25/.

Английскими и французскими химиками получено большое количество солей КГЛ с органическими

основаниями (пиперидином, изо-ниазидом, диметаноламином, метаноламином, холином), которые обладают противовоспалительным, анальгетическим, антипиретическим, седативным, противокашлевым действием /26–28/.

С целью создания биоактивных производных получены продукты восстановления КГ по карбоксильным группам и по С11. Установлена высокая противовоспалительная и противоязвенная активность двух модифицированных производных КГ: β-D-глюкопиранозил-(1n2)-β-D-глюкопиранозидов метилового эфира КГЛ и 18β-олеанан-9 (11),12 (13)-диен-3β-ола. Показано, что изменение состава углеводной цепи КГ и восстановление С11 кето-группы агликона усиливает противовоспалительный эффект тритерпеновых гликозидов на модели каррагенинового воспаления, но не приводит к существенному изменению их противоязвенных свойств по сравнению с действием КГ /29; 30/.

Введение в молекулу КГЛ фрагментов ароматических аминов, аминокислот усиливает ее биологическую активность. Синтезированные ароматические амиды КГЛ обладают выраженной противоязвенной активностью, сопоставимой с признанным карбеноксолоном /31–34/.

Высокую противовоспалительную активность на формалиновом тесте проявляет производное КГЛ, содержащее фрагмент D, L-метионина, которое по силе действия превосходит ортофен. Пептиды КГЛ синтезированы с глицином, таурином и некоторыми аминокислотами /35/.

В ИХН МОН РК под руководством академика М.И. Горяева в поисках соединений с противовоспалительной активностью получен ряд гетероциклических веществ на основе эпимерных глицирретовых кислот, близких по своему действию кортизону и гидрокортизону /36, 37/.

Синтезированы производные КГЛ с пиразолами, изоксазолами, тиазолами, пиримидинами, индолами. В процессе изучения физиологической активности оказалось, что ряд стероидных пиразолонов обладают анаболическими, диуретическими, противовоспалительными свойствами /38/.

Полусинтетическое производное КГЛ – глидеринин (18-дегидроглицирретовая кислота) – впервые получен в Институте химических наук МОН РК, который внедрен в медицинскую практику как лекарственное средство, обладающее широким спектром фармакологического действия: противовоспалительным, бактерицидным, противоопухолевым, противоязвенным, антиатеросклеротическим и др. /39/.

Получены производные глидеринина в виде амидов, сложных эфиров с многоатомными спиртами, цитратов и их водорастворимых калиевых солей. Практический интерес для медицины представляет 17-ацетокси-6-диметиламино-метил-21-фтор-3-этокси-3,5-прегнадиен-20-он, являющийся мощным анальгетиком /40/.

В целях коррекции общей токсичности, формируемой туберкулезной инфекцией, и нивелирования побочных реакций изониазида (гидразид изоникотиновой кислоты – ГИНК) получено новое комплексное соединение. В качестве реакционного синтона использовано полусинтетическое производное КГЛ – глидеринин (18-дегидроглицирретовая кислота). Предклинические испытания комплекса изониазид-глидеринин показали высокую туберкулостатическую эффективность, низкую токсичность по сравнению с изониазидом /41; 42/.

Проводятся исследования по синтезу гетероциклических производных 18-дегидроглицирретовой кислоты с целью усиления активности и селективности препаратов, представляющих интерес для медицины /43; 44/.

В последнее время появились работы, связанные с явлением мицеллообразования (так называемые, ассоциаты) глицирризиновой кислоты, т.е. получение межмолекулярных образований молекул КГ за счет водородных связей, образующихся в концевых карбоксильных группах молекулы глюкуроновой кислоты одной молекулы КГ с другой молекулой КГ у С30. Это придает ассоциату клатратные свойства для включения различных молекул, например, лекарственных веществ – природных (флавоноидных) и синтетических. Части молекулы КГ

обладают отличительными свойствами: гликозидная часть – гидрофильными за счет глюкуроновой кислоты, а агликон (Гк) гидрофобными. Поэтому обе молекулы КГ и Гк обладают большими потенциальными возможностями при образовании молекулярных комплексов с различными молекулами и служат источником получения модифицированных лекарственных препаратов /45; 46/.

Комплексы являются стабильными, их растворы можно хранить при комнатной температуре продолжительное время, кроме того, комплексообразование с КГ приводит к повышению растворимости исходных препаратов, что делает эти соединения биодоступными и пригодными для приготовления инъекционных лекарственных форм. Так, в присутствии моноаммонийной соли КГ практически нерастворимые в воде гидрокортизон, урацил, нистатин, преднизолон и другие лекарственные препараты переходят в водные растворы /46/.

В Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова совместно с Институтом органической химии Уфимского НЦ РАН и Институтом технической химии УрО РАН для уменьшения токсического действия лекарственных средств использовано свойство КГ образовывать супрамолекулярные комплексы с различными кардио- и психотропными фармаконами. В опытах на животных установлено, что терапевтические дозы для кардиотропных агентов лаптаконитина и нифедипина уменьшаются от 20 до 120 раз, а для антидепрессанта флуоксетина – в 17. Применение нового подхода (снижение доз в десятки и сотни раз) позволит снизить токсический эффект применяемых лекарств, и что существенно, уменьшит стоимость препаратов и лечения /47/.

Синтезированы комплексы КГ с НПВП: ортофеном, бутадиином, которые значительно превосходят исходные лекарственные вещества по широте терапевтического действия в 2–4 раза. В то же время, они обладают менее раздражающим действием на слизистую желудка, снижают токсичность исходных НПВП в 2–14 раз /48–50/. Молекулярные комплексы КГ с НПВП – ацетилсалициловой кислотой и ортофеном в мольных отношениях 1:1

и 2:1 образуются в результате двухминутной механической обработки в шаровой мельнице. Комплексы этого типа обеспечивают перенос активных компонентов в живых организмах. Учитывая иммунодепрессивные свойства НПВП, актуально получение таких комплексов, не угнетающих иммунную систему организма /51/.

Получены быстрорастворимые твердые дисперсные системы на основе кислоты ацетилсалициловой, карбоната натрия и ряда биологически активных соединений солодки. В качестве последних использованы КГ и ее моноаммонийная соль, фенольные соединения (флавоноиды, кумарины), выделенные из растительного сырья. Основной целью получения таких форм является снижение частоты желудочно-кишечных осложнений, вызванных приемом салицилатов. Исследование ульцерогенных свойств полученных систем показало, что число язвенных поражений желудка достоверно меньше у соединений аспирина с КГ, чем с моноаммонийной солью КГ и фенольными соединениями /52/.

Комплексы экстракта солодки с урацилами по силе дезинтоксикационного действия превышают известные средства, такие как цистамин-антидот токсической метгемоглобинемии в 2,5–12,7 раза /53/.

Комплексы КГ с канцеростатическими хиноногликозидами (доксорубин, адриамицин), сохраняя исходную активность, имеют пониженную кардио- и гепатотоксичность, что открывает путь к повышению эффективности терапии онкологических заболеваний /54/.

Изучена противоопухолевая активность комплексного соединения β-глицирризиновой кислоты с 5-фторурацилом, при этом показано повышение противоопухолевой активности и снижение токсичности последнего /55/.

Осуществлен целенаправленный синтез молекулярных комплексов КГ с аминокислотами (аланином, триптофаном, тирозином, пролином, аспарагином, фенилаланином) /56–57/.

Синтезирован ряд комплексов КГ с производными пиримидина – антагонистами метгемоглобинообразующих ядов. Высокая антидотная активность полученных

комплексов сочетается с антирадикальными свойствами, что делает их перспективными для дальнейших исследований с целью разработки новых лекарственных препаратов, эффективных при токсических метгемоглобинемиях /58/.

И.А. Муравьевым с сотр. получены комплексы на основе взаимодействия КГ с органическими основаниями (алкалоидами – папаверин, резерпин, зметин, берберин), которые обеспечивают пролонгированное действие последних и уменьшают их токсичность /59/.

С целью снижения токсичности противомикробных препаратов получен ряд молекулярных комплексов КГ состава 1:1 с производными сульфаниламидов, нитрофенилалкиламинов, тетрациклинов, фенолов, фурана /60/.

Комплексное соединение КГ с левомицетином в дозе 50 мг/кг повышает резистентность животных к экспериментальным инфекциям, вызванным *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*. Наибольший антибактериальный эффект комплекс обнаружил в отношении *Staphylococcus aureus* (эффективность 90%). Комплекс в дозе 50 мг/кг повышает эффективность лечения экспериментальных инфекций и превосходит по своему антибактериальному действию левомицетин. Высокая эффективность лечения комплексом экспериментальных инфекций у мышей, видимо, связана со стимуляцией клеточного и гуморального звеньев иммунитета /61; 62/.

Исследовано влияние КГ и ее комплекса со свинцом (РbГК2) на респираторный «взрыв» нейтрофилов. В качестве активирующих агентов использовали ФМА (синтетический аналог DAG, вызывающий необратимую активацию протеинкиназы С) и хемотаксический пептид ФМЛФ, вызывающий рецептор-опосредованную оксидазную активность нейтрофилов. Установлено, что действие КГ и РbГК2 реализуется на уровне передачи сигнала с рецептора на NADPH-оксидазу. Возможной мишенью их действия является протеинкиназа С, свинец в комплексе с КГ не оказывает токсического действия на нейтрофилы /63/.

Разработан способ получения и стандартизирована как лекар-

ственная субстанция глауциновая соль 18-дегидроглицирретовой кислоты. Глауциновая соль 18-дегидроглицирретовой кислоты получена из глауцина гидробромида и глидерина натрия на основании их химического взаимодействия. Сочетанием глауцина с глидеринином достигается снижение токсичности глауцина и усиление его противовоспалительного и противокашлевого эффекта /64; 65/.

Перспективным направлением является создание комбинированных лекарственных препаратов на основе сочетания производных глицирризиновой кислоты с препаратами различных фармакологических групп. Оптимальная комбинация природных и синтетических лекарственных препаратов обеспечит синергизм и многонаправленность фармакологического действия и снижение побочных реакций последних.

Разработанный в Институте Биомедицинской химии РАМН новый комплексный препарат Фосфоглив, содержит компоненты растительного происхождения: фосфатидилхолин из сои и соль глицирризиновой кислоты из корня солодки. Фосфоглив – гепатопротектор, по эффективности и биодоступности значительно превосходящий терапевтический аналог Эссенциале-Н (Aventis, Франция – Германия). Соль глицирризиновой кислоты, входящая в его состав, расширяет область применения препарата, в том числе при лечении вирусных гепатитов /66; 67/.

Известно, что с глубокой древности корень солодки в народной и традиционной медицине применяется для лечения туберкулеза, в качестве туберкулостатического и иммунокорректирующего средства. Современные исследования ученых показали, что экстракт корня солодки способствует быстрому заживлению каверн при легочных формах туберкулеза /68; 69/.

В ряде работ показано создание новых безопасных и эффективных противотуберкулезных лекарственных средств. Особое внимание уделено разработке препаратов на основе продуктов природного происхождения, в частности, лекарственных растений для профилактики и лечения туберкулеза /70–72/.

Впервые разработаны новые комбинированные противотуберкулезные препараты (ПТП) с применением отечественного лекарственного средства биосластилина – суммарного препарата корня солодки с содержанием КГ не менее 80%, полученного в Институте химических наук МОН РК и внедренного в медицинскую практику в качестве гепатопротектора, иммуномодулятора. Препараты созданы в виде таблеток Глицирразид В6, содержащие в качестве активных компонентов изониазид, биосластин и пиридоксина гидрохлорид /73/; капсул Глицирриф, включающих изониазид, рифампицин и биосластин /74/; сиропа Глицирразид РР для детей, содержащего изониазид, биосластин, пиридоксина гидрохлорид и кислоту никотиновую /75/. Доклинические исследования созданных комбинированных ПТП показали значительное снижение острой токсичности, гепатотоксичности изониазида и рифампицина при полном сохранении их туберкулостатической активности.

Разработаны комбинированные лекарственные препараты в виде капсул Глиаспин и таблеток Глиаспин+, основанные на сочетании препарата корня солодки глидерина с кислотой ацетилсалициловой и кислотой аскорбиновой. Сочетание стандартной дозы глидерина (0,1 г) с аспирином (0,15 г) придает препарату направленную и более выраженную противовоспалительную, противоревматическую активность. Комбинация стандартной дозы глидерина (0,1 г) с более низкой дозой аспирина (0,05 г) обеспечивает антиагрегантную активность препарата, который может успешно применяться в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца. Кислота аскорбиновая, введенная в состав лекарственных препаратов в профилактической дозе (0,05 г), восполняет дефицит витамина С, вызванного аспирином /76/.

Исследование специфической активности капсул Глиаспин и таблеток Глиаспин+ в эксперименте показало значительное подавление воспаления, вызванного формалином и гистамином и более выраженную противовоспалительную активность разработанных препаратов, превосходящую глидеринин

в 1,5 раза и гидрокортизон 2–2,5 раза /77/.

В результате исследования острой токсичности выявлено, что разработанные препараты не обладают острым токсическим действием и не представляют опасности для организма. Исследование ulcerогенных свойств разработанных комбинированных препаратов показало отсутствие таковых у капсул и снижение у таблеток Глиаспин в сравнении с таблетками кислоты ацетилсалициловой по 0,25 на 66,7% /78; 79/.

Разработаны новые комбинированные лекарственные препараты в виде сиропа для детей Вирустат и капсул для взрослых Вирустат Е, содержащие одновременно несколько активных веществ – анти-вирусный компонент биосластин, микроэлемент цинка сульфат, аминокислоту глицин, витамины:

С, В6, В12, фолиевую кислоту, кальция пантотенат. В отличие от сиропа, капсулы содержат дополнительно витамин Е /80–82/.

Впервые разработаны состав и технология комбинированных лекарственных препаратов на основе сочетания производных КГ с левомицетином: Биофениколь таблетки, покрытые оболочкой, содержащие биосластин и левомицетин; мази Глифениколь на полиэтиленоксидной основе, содержащей глицерин натрия и левомицетин. Отсутствие местно-раздражающего и алергизирующего действия и выраженная противовоспалительная, антимикробная и ранозаживляющая активность мази Глифениколь, превышающей таковые мази Левомеколь, позволяют рекомендовать его для лечения гнойных ран различной этиологии /82–84/.

Разработаны комбинированные

лекарственные препараты компонента КС для лечения заболеваний пародонта в виде мази, содержащей глицерин, кислоту аскорбиновую и рутин и аппликационные пленки с глицеринином натрия. Введенные в препараты антиоксиданты снижают проницаемость стенок сосудов, стимулируют активность остеобластов, расширяют сосуды, нормализуют реологические свойства крови /82; 85/.

Список использованной литературы можно запросить в редакции.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ЭПОЕТИНЫ. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Европа. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) рекомендовало обновить инструкции всех эпоетин-содержащих продуктов с внесением нового предостережения о том, что для коррекции анемии у онкологических больных предпочтительнее переливание крови, чем применение этих препаратов.

Препараты, содержащие эпоетин, показаны пациентам с хронической почечной недостаточностью и для симптоматического лечения анемии у пациентов немиелоидным лейкозом, получающих химиотерапию. Новые данные клинических исследований показали увеличение риска прогрессирования опухоли, венозной тромбоэмболии и снижение выживаемости онкологических больных, получающих эпоетины, по сравнению с больными, не получающими эти препараты.

www.emea.europa.eu
WHO Pharmaceuticals Newsletter No 3, 2008

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Австралия. Растет число пациентов, принимающих химиотерапию, у которых развиваются нейрокогнитивные нарушения.

Несмотря на то что симптомы обычно стерты и проходят после отмены препаратов, у некоторых больных они сохраняются и могут значительно ухудшить качество их жизни. Некоторые исследования показали, что у 15–50% пациентов имеются когнитивные нарушения после химиотерапии опухолей. Наиболее часто наблюдались нарушения внимания, памяти, вербальной и зрительной памяти и скорости мыслительных процессов.

В исследованиях, опубликованных в течение последних нескольких лет, показано, что до 30% пациентов с опухолями могут иметь когнитивные нарушения еще до получения химиотерапии. Вероятнее всего, что режим назначения, дозировка и длительность терапии влияют на частоту и степень тяжести когнитивных расстройств. Исследования выявили более высокий уровень когнитивной дисфункции у пациентов, получающих высокие дозы препаратов, по сравнению с больными, получающими стандартные дозы. Пока еще не существует рекомендаций по предотвращению этих нарушений, а основной терапией считается лечение любых депрессивных и тревожных состояний.

www.tga.gov.au

УДК 615.32:339.13

Маркетинговое изучение регионального фармацевтического рынка адаптогенных лекарственных средств

Е.Г. ТОЛОКОННИКОВ

АО «Международный научно-производственный холдинг «ФИТО-ХИМИЯ», ТОО «Карагандинский фармацевтический завод», г. Караганда

Экдифит бірегей отандық фитопрепаратын нарыққа шығару стратегиясын жасау мақсатымен адаптогендік дәрілік заттардың аймақтық фармацевтикалық нарығын маркетингтік зерттеу жүргізілді.

Marketing study of the regional pharmaceutical market of adaptogenic drugs with purpose of strategy development of market entry of the original domestic phytopreparation Ecdyphyt was carried out.

В отличие от большинства других потребительских рынков Казахстана, фармацевтический рынок уже в конце 90-х годов характеризовался в высокой степени развитым рынком предложений. Помимо отечественных производителей, на казахстанском фармацевтическом рынке действует также большое количество фирм из разных стран мира, производящих дженериковые лекарственные средства. Рынок имеет развитую инфраструктуру и характеризуется нарастающим уровнем конкуренции. Сложная конкурентная среда повышает роль стратегического маркетинга и заставляет отечественные компании усиливать маркетинговую ориентацию своей деятельности.

Цель данного исследования – проведение маркетингового изучения регионального фармацевтического рынка с целью формирования маркетинговой стратегии вывода на рынок нового адаптогенного фитопрепарата Экдифит.

В задачи исследования входит:

- определение макроэкономических факторов формирования фармацевтического рынка;
- выявление емкости регионального рынка адаптогенных фитопрепаратов;

- проведение сегментирования рынка адаптогенных фитопрепаратов;
- проведение позиционирования адаптогенных фитопрепаратов с учетом экспертных оценок;
- проведение фармакоэкономического анализа использования адаптогенных фитопрепаратов в лечении различных заболеваний;
- проведение SWOT-анализа оригинального лекарственного средства Экдифит;
- разработка маркетинговой стратегии вывода на рынок оригинального отечественного фитопрепарата Экдифит.

нального отечественного фитопрепарата Экдифит.

Данное маркетинговое исследование базируется на достижениях фармацевтической науки, современной макро- и микроэкономической теории, теоретических основах маркетинга и маркетинговых исследований.

Согласно методологическим основам исследования факторами, влияющими на динамику развития фармацевтического рынка того или иного региона, являются:

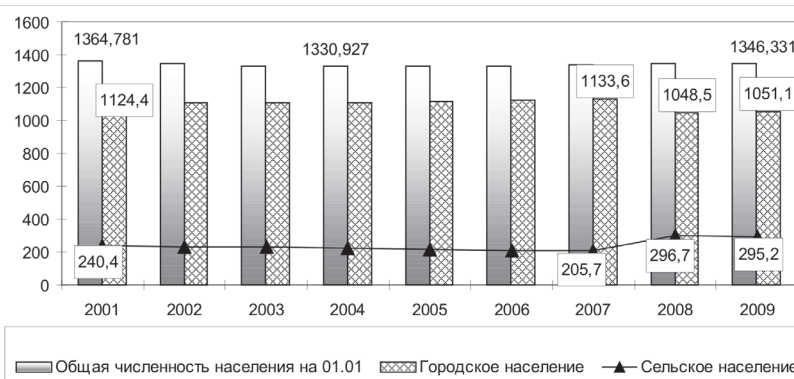
- 1) численность населения и территориальная структура региона;
- 2) уровень доходов и расходов населения, т.е. уровень платежеспособного спроса;
- 3) доля экспорта в общем объеме потребления лекарственных средств в целом по стране;
- 4) количество хронических и впервые выявленных больных.

На рисунке 1 представлены данные территориального распределения населения по Карагандинской области.

Как видно из рисунка 1, население Карагандинской области увеличивалось в среднем за период с 2005 по 2007 г. на 0,8% в год. При этом необходимо отметить, что если в 2006–2007 гг. прирост населения в целом по Карагандинской области приходился на сельские округа, то с 2008 г. численность населения села сократилась, а прирост наблюдался за счет повышения численности городского населения, что положительно сказывается на покупательской способности населения лекарственных средств.

Основными показателями, характеризующими емкость регио-

Рисунок 1. Динамика численности населения региона за 2001–2009 годы, тыс. чел.



нального фармацевтического рынка адаптогенных лекарственных средств, являются:

– количество потенциальных потребителей (впервые выявленные и хронические больные);

– показатели розничных и госпитальных продаж лекарственных средств данной фармакологической группы.

Объект исследования – новый адаптогенный препарат Экдифит, разработанный в АО «Международный научно-производственный

емкости рынка по показателю «первичные больные».

В отношении хронических больных также наблюдается постоянное снижение их числа. Так, за 2006–2008 гг. в среднем численность хронических больных туберкулезом снизилась на 25,5%.

Таким образом, несмотря на постоянное уменьшение числа больных туберкулезом (как впервые выявленных, так и хронических), темпы снижения их численности и, следовательно, сокращение

потенциальной емкости рынка в отношении адаптогенного препарата Экдифит имеют позитивные тенденции. При этом необходимо отметить, что потенциальными целевыми сегментами потребителей могут быть не только больные туберкулезом. Из общей численности населения можно выделить достаточно большое количество сегментов – люди, ведущие здоровый образ жизни и использующие иммуномодуляторы и адаптогены для поддержания здоровья, спортсмены, люди с ослабленным иммунитетом и др. Исходя из этого, можно сделать заключение, что количество целевых потребителей препарата Экдифит может быть значительно шире, нежели только больные туберкулезом.

На основе результатов проведенного исследования с привлечением промежуточных экспертов-потребителей (врачи, провизоры) и конечных потребителей был составлен SWOT-анализ с целью четкого определения сильных и слабых сторон, угроз и возможностей лекарственного средства Экдифит для разработки маркетинговой стратегии выведения его на региональный рынок адаптогенных препаратов.

Таблица 1. Количество больных в разрезе заболеваний туберкулезом в Карагандинской области, (человек)

период кате- гория больных	2006 г.	При- рост к пред. году, %	2007 г.	Прирост к пред. году, %	2008 г.	При- рост к пред. году, %
Впервые выявленные	1947	-12,65	1833	-5,86	1764	-3,76
Хронические больные (запущенные случаи)	42	-36,36	28	-33,33	26,00	-7,14

холдинг «Фитохимия» и производимый ТОО «Карагандинский фармацевтический завод». В силу того что основным направлением использования данного препарата является повышение эффективности лечения больных туберкулезом наряду с традиционной терапией, то для определения емкости рынка по показателю числа больных необходимо рассмотреть динамику роста/снижения хронических и первичных больных туберкулезом.

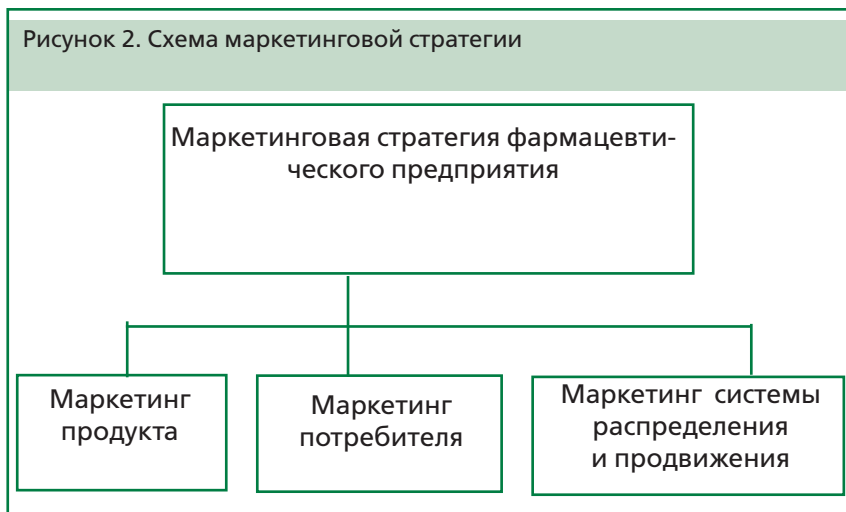
В таблице 1 представлены данные по количеству больных туберкулезом в Карагандинской области /1/.

Как видно из представленной таблицы, количество больных туберкулезом из года в год уменьшается. Темпы снижения числа первичных больных за анализируемый период составили в среднем 7,3%. При этом необходимо отметить, что на фоне общего снижения числа больных туберкулезом темпы прироста за 2006–2008 гг. имеют устойчивую тенденцию к уменьшению, что дает нам возможность сделать вывод о снижении темпов сокращения

Таблица 2. SWOT-анализ оригинального фитопрепарата Экдифит

	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ	ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ
ВНУТРЕННИЕ	<p><i>Сильные стороны</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Эффективное лекарственное средство 2. Безопасное лекарственное средство 3. Основой для производства лекарственного средства является растительное сырье 4. Широкий спектр применения лекарственного средства 	<p><i>Слабые стороны</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Малоизвестное лекарственное средство 2. Отсутствие маркетинговой стратегии продвижения лекарственного средства на рынок
ВНЕШНИЕ	<p><i>Возможности</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Естественный прирост населения 2. Увеличение уровня доходов населения 3. Включение препарата в республиканский лекарственный формуляр 4. Формирование системы (стратегии) эффективного продвижения лекарственного средства на фармацевтический рынок 	<p><i>Угрозы</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Высокий уровень конкуренции на продуктовых фармацевтических рынках (рынках БАД)

Рисунок 2. Схема маркетинговой стратегии



В таблице 2 представлен сводный SWOT-анализ оригинального фитопрепарата Экдифит на Карагандинском фармацевтическом рынке.

На основании полученных данных были определены основные направления в реализации маркетинговой стратегии выведе-

ния на фармацевтический рынок оригинального адаптогенного лекарственного средства Экдифит (рис. 2).

Как видно из представленной схемы, основу маркетинговой стратегии составляют три основных направления. Для каждого из указанных направлений разрабо-

таны соответствующие задачи и положения стратегии действий.

Таким образом, в результате проведенного исследования определены макроэкономические факторы формирования фармацевтического рынка, выявлена емкость регионального рынка адаптогенных фитопрепаратов, проведен фармакоэкономический анализ использования адаптогенных фитопрепаратов в лечении различных заболеваний, составлен SWOT-анализ оригинального лекарственного средства Экдифит и разработана маркетинговая стратегия выведения его на фармацевтический рынок.

Литература

Статистические данные по численности заболевших в разрезе определенных заболеваний // Данные Управления здравоохранения Карагандинской области, 2009 г.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

МОКСИФЛОКСАЦИН. ЗАПРЕТ НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЕЧЕНЬ

Европа. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) пришло к заключению, что все препараты Моксифлоксацина для приема внутрь (per os) должны назначаться только при невозможности применения других антибиотиков или снижении их эффективности и только для лечения острых бактериальных синуситов, обострения хронических бронхитов или внебольничной пневмонии.

Комитет по медицинским продуктам для использования у людей (Committee for medicinal Products for Human Use – CHMP) ЕМЕА изучил всю имеющуюся информацию относительно безопасности пероральных форм Моксифлоксацина в аспекте их влияния на печень при лечении синуситов, обострений хронических бронхитов или внебольничной пневмонии и пришел к заключению, что польза перорального Моксифлоксацина продолжает превалировать над риском. Однако, в связи с повышенным риском развития печеночных побочных реакций, Комитет рекомендует ограничить применение препарата только этими показаниями.

CHMP также считает, что нужно ужесточить предостережения относительно пероральных форм моксифлоксацина с указанием возможности развития диареи, сердечной недостаточности у женщин и пожилых пациентов, серьезных кожных реакций и поражения печени со смертельным исходом.

В базе данных ВОЗ имеются сообщения о нарушениях функции печени, связанных с использованием Моксифлоксацина:

Повышение активности печеночных ферментов	57	
Повышение SGOT (сывороточная аспартат аминотрансфераза)	26	
Повышение активности SGPT (сывороточная аланин аминотрансфераза)	25	
Печеночная недостаточность	18	
Гепатит	32	
Нарушения функции печени	35	
Холестатический гепатит	17	
Повреждение печеночных клеток	18	
Билирубинемия	23	
Желтуха	54	

www.emea.europa.eu

WHO Pharmaceuticals Newsletter No 3, 2008

УДК 616.216.1-002-036.12-08:616.211-002.37

Лечение хронического гнойного гайморита Беталейкином на фоне субатрофического ринита

Т.Н. БУРКУТБАЕВА, С.Ж. КАРЫМСАКОВА
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Созылмалы іріңді гайморитпен ауратын 20 жас өспірімге Беталейкин мен Пиносол кремді біріктірілген емдеу бойынша клиникалық нәтижелеріне баға беру өткізілді. Осы емдеу әдісі кезінде аурудың қайталану саны азайғаны байқалды.

The evaluation of clinical results of therapy Betaleukin combined with cream Pinosol in 20 adolescents with chronic suppurative maxillary sinusitis. It is noted that this method of treatment reduces the number of relapses.

По данным литературы, распространенность воспалительных заболеваний ЛОР-органов с годами возрастает, что связано с неблагоприятными экологическими воздействиями. Так в настоящее время в России острый риносинусит ежегодно диагностируется у 10 млн человек /1/, а удельный вес больных риносинуситом среди пациентов, госпитализированных по поводу патологии ЛОР-органов, составляет 40–50% /2/.

В последнее время наметилась негативная тенденция к хронизации, затяжному течению и рецидивированию воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Изучая патофизиологию ЛОР-органов, все больший удельный вес приобретают научные взгляды на систему иммунитета как ключевое звено патогенеза /3/.

Все более распространенным и принятым становится лечение ЛОР-патологии с использованием иммунокорректирующих препаратов. У большинства больных гнойным риносинуситом отмечается функциональная несостоятельность иммунной системы, выраженная в недостаточности продукции интерлейкина – 1 β. Антибактериальная терапия не решает проблему иммунных дисфункций и, как следствие, проблему лечения хронического гнойного риносинусита.

Локальное введение препарата показано всем больным хроническим гнойным риносинуситом,

получающим антибактериальную терапию /4/.

Цель исследования. Изучить эффективность рекомбинантного интерлейкина – 1 β в комплексе с кремом Пиносол в терапии хронического гнойного гайморита на фоне хронического субатрофического ринита.

Материал и методы исследования. На базе ГКБ №5 амбулаторно проведено лечение 30 подростков с хроническим гнойным гайморитом на фоне хронического субатрофического ринита. Из общего числа обследованных подростков 12 мальчиков и 18 девочек в возрасте от 15 до 18 лет. Группа сравнения насчитывала 20 больных, которые получали лечение Беталейкином в комплексе с кремом Пиносол, контрольную группу составили 10 подростков, которым проводилось лечение Беталейкином в виде монотерапии – непосредственно в воспаленную пазуху через трансназальный катетер, в концентрации 20 нг/мл, в объеме 5 мл ежедневно, до исчезновения клинических симптомов заболевания, в среднем 5–8 дней. Наблюдение за пациентами осуществлялось до 10 дней. Наличие гнойного отделяемого в околоносовых пазухах определялось классическим пункционным методом и по данным компьютерного томографического исследования в динамике. Иммунологические

методы исследования проводились по общепринятой методике.

Результаты исследования. Полученные результаты клинического контроля свидетельствовали о высокой эффективности местного способа введения препарата Беталейкин больным с хроническим гнойным гайморитом на фоне хронического субатрофического ринита. Группа сравнения насчитывала 20 больных, которые получали лечение следующим способом: после промывания полости носа методом перемещения по Проетцу ежедневно больным проводили промывание верхнечелюстной пазухи физиологическим раствором через дренажи с последующим внутрипазушным введением Беталейкина в дозе 20 нг/мл 1 раз в день в течение 5 дней. Ежедневно проводилась объективная оценка патологического отделяемого. В случае отсутствия гнойного субстрата при очередном контрольном промывании в пазухе не наблюдалось гнойного, последующие введения Беталейкина не производились. Комплекс лечебных мероприятий также включал: противоотечную, антигистаминовую терапию, витаминотерапию, применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию, анемизацию слизистой полости носа. Применение крема Пиносол осуществлялось путем введения его при помощи турунд, пропитанных кремом Пиносол, с последующим их извлечением через 20 мин в течение 7 дней. Далее применение крема Пиносол осуществлялось 3–4 раза в сутки путем введения в преддверие полости носа при помощи тампона с последующим прижатием крыльев носа к носовой перегородке для равномерного распределения крема по слизистой. Наблюдение за больными осуществлялось в течение 7 дней с применением эндоскопических методов. При осмотре полости носа на первые сутки отмечалось гнойное отделяемое в области остиомеатального комплекса.

На вторые сутки после однократного введения Беталейкина отделяемое из верхнечелюстной пазухи меняло свой цвет, консистенцию и объем. Следует отметить, что цвет слизистой оболочки полости носа после первичного введения препарата менялся от застойного гиперемизированного до розового. После второго и третьего введения Беталейкина слизистое отделяемое приобретало у большинства больных жидкую консистенцию с небольшим количеством гнойного отделяемого. К седьмому дню лечения слизистая носовых

ходов практически не отличалась от слизистой оболочки у здоровых лиц. В группе сравнения, получавших терапию иммуностимулирующим препаратом Беталейкин с Пиносолом, ко второму дню лечения отмечалось усиление слизистого отделяемого из носа. Однако слизисто-гнойное отделяемое оставалось у достаточно большого процента больных.

Динамика отделяемого из полости носа у больных хроническим гнойным гайморитом на фоне субатрофического ринита, получавших препарат БЛ с Пиносолом, уменьшилась ко второму дню исследования и практически не отличалась на седьмые сутки лечения. В контрольной группе также наблюдалось снижение показателей патологического отделяемого.

На седьмые сутки исследования больные контрольной группы отмечали уменьшение отделяемого из носа, однако не полное его исчезновение. У 20% больных гнойное отделяемое в пазухе сохранялось до седьмого дня лечения и расценивалось как отрицательный результат.

В контрольной группе по сравнению с основной отмечалась медленная динамика санации верхнечелюстных пазух. К третьему дню лечения у 35% больных отмечалось гнойное отделяемое. К седьмым суткам у 20% больных оставался некупированный воспалительный процесс в верхнечелюстных пазухах. Больные отмечали чувство стекания по задней стенке глотки,

умеренное затруднение носового дыхания и гнойное отделяемое из носа, наличие корок в полости носа. Характер гнойного отделяемого менялся по цвету, консистенции и объему, однако все же оставался в пазухах.

По результатам клинического наблюдения отмечено, что в основной группе, получавших терапию Беталейкином в комплексе с кремом Пиносол, динамика исчезновения клинических симптомов более интенсивна, чем в контрольной группе, получавших терапию только Беталейкином.

Результаты рентгенологического исследования больных хроническим гнойным гайморитом.

Контрольная КТ-ППН выполнялась больным хроническим гнойным гайморитом на десятые сутки после проведенного курса лечения (табл.).

На серии компьютерных снимков у всех исследуемых групп пациентов отмечается ряд изменений, которые указывают на уменьшение воспалительных изменений в верхнечелюстных и этмоидальных клетках придаточных пазух носа.

У больных хроническим гнойным гайморитом после курса терапии отек слизистой верхнечелюстных пазух сохранялся у 32,6% больных основной группы и у 64,5% контрольной группы соответственно. Отек этмоидальных клеток к 10 дню сохранялся в основной группе – 79,5% и в контрольной группе у 95% соответственно.

Наличие жидкости в придаточных пазухах является клиническим критерием диагностики синуситов в целом. Патологическое отделяемое сохранялось к концу курса лечения в верхнечелюстных пазухах в основной группе – 0% и в контрольной группе у 4% больных хроническим гнойным гайморитом.

В процессе исследования выявлены различия в динамике санации придаточных пазух носа у больных хроническим гнойным гайморитом, получавших различную терапию. При сравнении данных воспалительные изменения в виде отека слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, а также наличие патологического отделяемого регрессировали интенсивнее в основной группе, получавших иммунокорректирующую терапию в комплексе с кремом Пиносол.

Эффективность лечения оценивалась на основании данных риноскопии, эндоскопии, рентгенологических методов исследований, количества рецидивов в первый год после проведенного лечения.

Анализ показал, что в контрольной группе рецидивы заболевания наблюдались у 30% больных, в основной группе – до 15%. Таким образом, рецидивирование в исследуемой группе наблюдалось в 2 раза реже.

Выводы:

Местный способ введения препарата Беталейкина в дозе 20 нг/мл высокоэффективен и показан больным с хроническим гнойным гайморитом.

Применение у пациентов крема Пиносол в сочетании с Беталейкином при хроническом гнойном гайморите, развившимся на фоне хронического субатрофического ринита, способствовало более быстрому купированию симптоматики и уменьшению количества рецидивов.

Литература

1. Козлов В.С., Шиленкова В.В. // Consilium Medicum, 2003;5:4:212-219.
2. Морозов С.А., Казначеева С.В., Новикова Н.В. Рос. ринология, 2002; 2: 105-108.
3. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б. Основные принципы иммунокорректирующей терапии в оториноларингологии // Вестник оториноларингологии, 2008. – №4. – С. 38–44.
4. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Рязанцев С.В. и др. Иммуноterapia Беталейкином в комплексном лечении больных гнойным риносинуситом с затяжным и хроническим течением // Метод. рекомендации. – СПб., 2008. – С. 22.

Таблица. Изменения КТ-ППН коронарная проекция с шагом 0,5 см у больных хроническим гнойным гайморитом на 10-е сутки после проведенного лечения

Изменения КТ	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=10)
Отек слизистой верхнечелюстных пазух	32,6%	64,5
Отек слизистой этмоидальных клеток	79,5%	95%
Наличие жидкости в верхнечелюстных пазухах	0	4%
Наличие жидкости в этмоидальных клетках	6%	8%
Concha bullosa	-	-
Искривление носовой перегородки (без нарушения функции дыхания)	-	-
Утолщение слизистой оболочки полости носа	23%	21%
Гипертрофия задних концов нижних носовых раковин	24%	19%

УДК615.276.2/4.015.44

Иммуностимулирующая активность соединений БИВ-3, БИВ-29, БИВ-30 и БИВ-54

Л.К. БАКТЫБАЕВА, К.Д. РАХИМОВ

НИИ «Проблем биологии и биотехнологии»

при Казахском национальном университете им. аль-Фараби,

НИИ «Фармакологии и токсикологии» НАН РК, г. Алматы

Бұл зерттеулердің мақсаты ағзаның қорғасын ацетатымен күшті улану кезінде жаңа пиперидин қосылыстар БИВ-3, БИВ-29, БИВ-30 және БИВ-54-тің қан лейкопоэзіне дем беруші әсері болды. Түйіршікті лейкоциттер мен Т-лимфоциттер субпопуляциясына БИВ – 3 1-(3-бутоксипропил)-3-метилпиперидин-4-спиро-5'-имидизолидин-2',4'-дион қосылысы айрықша жоғары гемостимулдаушы активтілігін көрсетті.

The purpose of the given researches was to study stimulating action new piperidine chemical substance BIV-3, BIV-29, BIV-30 and BIV-54 on leucopoiesis blood on a background of a sharp intoxication of an organism acetate of lead. It is significant distinguishable high hemostimulated activity concerning leucopoiesis granulocytic leukocytes and subpopulations T-lymphocytic has shown chemical substance BIV-3 1-(3-butoxypropyl)-3-methylpiperidine-4-spiro-5'-imidizolidine-2',4'-dion.

В лаборатории химии лекарственных веществ Института химических наук им. А.Б. Бектурова накоплен огромный опыт в области синтеза 4-оксипиперидинов. Получены новые данные, позволяющие сделать важные выводы о взаимосвязи тонкой химической структуры синтезированных соединений с их реакционной способностью, спектральными характеристиками и биологической активностью. Найдены препараты с высокой местноанестезирующей, противоаритмической и другими видами активности, имеющие ряд фармакокинетических и фармакодинамических преимуществ перед применяемыми в медицинской практике медицинскими препаратами. Кроме того, сотрудниками лаборатории экологической физиологии исследована иммуностимулирующая активность ряда пиперидиновых соединений.

Цель данных исследований – изучение стимулирующего действия новых пиперидиновых соединений

БИВ-3, БИВ-29, БИВ-30 и БИВ-54 на лейкопоэз крови на фоне острой интоксикации организма ацетатом свинца.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на 56 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 210–260 г. Исследования осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием лабораторных животных». Интоксикацию животных проводили пероральным введением раствора ацетата свинца (растворитель дистиллированная вода) в дозе 10 мг/кг объемом 10 мл в течение 10 дней. Животных разделили на 7 групп по 8 особей. Лечение проводили после завершения 10-дневного отравления в течение 3 дней с внутримышечным введением, растворителем являлся физиологический раствор: 1-ой группе вводили соединение БИВ-3; 2-й группе – соединение БИВ-29; 3-ей группе – соединение БИВ-30; 4-ой группе – соединение БИВ-54, 6-ой группе – растворитель физио-

логический раствор в объеме 0,5 мл; 7-ой группе – левамизол в дозе 0,4 мг/кг в объеме 0,5 мл; 5-я группа являлась интактной (не вводили ацетат свинца и исследуемые соединения). Все исследуемые соединения вводили в дозе 2,5 мг/кг в объеме 0,5 мл.

Забор периферической крови осуществляли из хвостовой вены животных с 1-го дня введения соединений и последующие 3, 6, 10, 20, 30-е сутки наблюдения. С помощью камеры Горяева по общепринятой методике определяли общий лейкоцитарный показатель. Также делали мазки для подсчета лейкограммы крови. Мазки крови окрашивали по Романовскому-Гимза, подсчитывали на микроскопе SA3300C под иммерсией (увеличение 7×100) по 100 клеток на каждой мазке, затем относительное количество каждого типа клеток пересчитывали в абсолютное /1/. Кроме того, забор периферической крови проводили из орбитального синуса крыс на 1, 10, 30-е сутки наблюдения под слабым эфирным наркозом, в объеме 1,5 мл и немедленно гепаринизировали 25 ЕД/мл. Из крови получали лимфоцитарно-моноцитарную клеточную суспензию путем наплаивания на градиент фиколаверографина (1,5 мл фикола на 3 мл разведенной крови). Для оценки субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови использовали метод типирования мембранных молекул с помощью моноклональных антител ИКО 111(СД3⁺), ИКО 101(СД4⁺), ИКО 31(СД8⁺), ИКО 180(СД20⁺), ИКО 105(СД25⁺) (НПЦ МедБиоСпектр, Москва) /2/. Результаты реакции СД-типирования оценивали с помощью люминесцентного микроскопа ЛЮАМ-ИЗ при увеличении 10×90. При этом в каждом препарате подсчитывали 300 клеток. При статистической обработке результатов исследований проводили сравнение выборок по t критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Среди исследованных пиперидиновых производных на сопоставление активности по способности стимулировать лейкопоэз крови были взяты соединения, проявившие высокую активность и имеющие одинаковое структурное ядро. Активные соединения были синтезированы в лаборатории лекарственных соединений НИИ

«Химических наук им. А.Б. Бектурова». БИВ-3 1-(3-бутоксипропил)-3-метилпиперидин-4-спиро-5'-имидизолидин-2',4'-дион; БИВ-29 1-(2-этоксизтил)пиперидин-4-спиро-5'-имидизолидин-2',4'-дион; БИВ-30 1-(2-этоксизтил)-3-метилпиперидин-4-спиро-5'-имидизолидин-2',4'-дион, БИВ-54 1-(2-бутоксизтил)-3-метилпиперидин-4-спиро-5'-имидизолидин-2',4'-дион. Препаратом сравнения являлся левамизол, широко применяемый в практике 2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазол[2,1-б]тиазола гидрохлорид /3/.

После 10-дневного перорального введения ацетата свинца у крыс наблюдался иммунодепрессивный синдром с падением общего лейкоцитарного показателя до $1900,06 \pm 2440,61$ кл/мкл. По лейкограмме крови отмечалась выраженная нейтропения с содержанием зрелых нейтрофилов $30,4 \pm 44,1\%$, незрелых нейтрофилов $22,4 \pm 28,2\%$, лимфопения $11,1 \pm 19,1\%$. Количество активных лимфоцитов упало до $6,7 \pm 9,4\%$, Т-лимфоцитов до $18,4 \pm 20,4\%$, В-лимфоцитов до $6,7 \pm 10,4\%$, Т-хелперов до $7,8 \pm 10,4\%$ и Т-супрессоров до $2,2 \pm 9,4\%$.

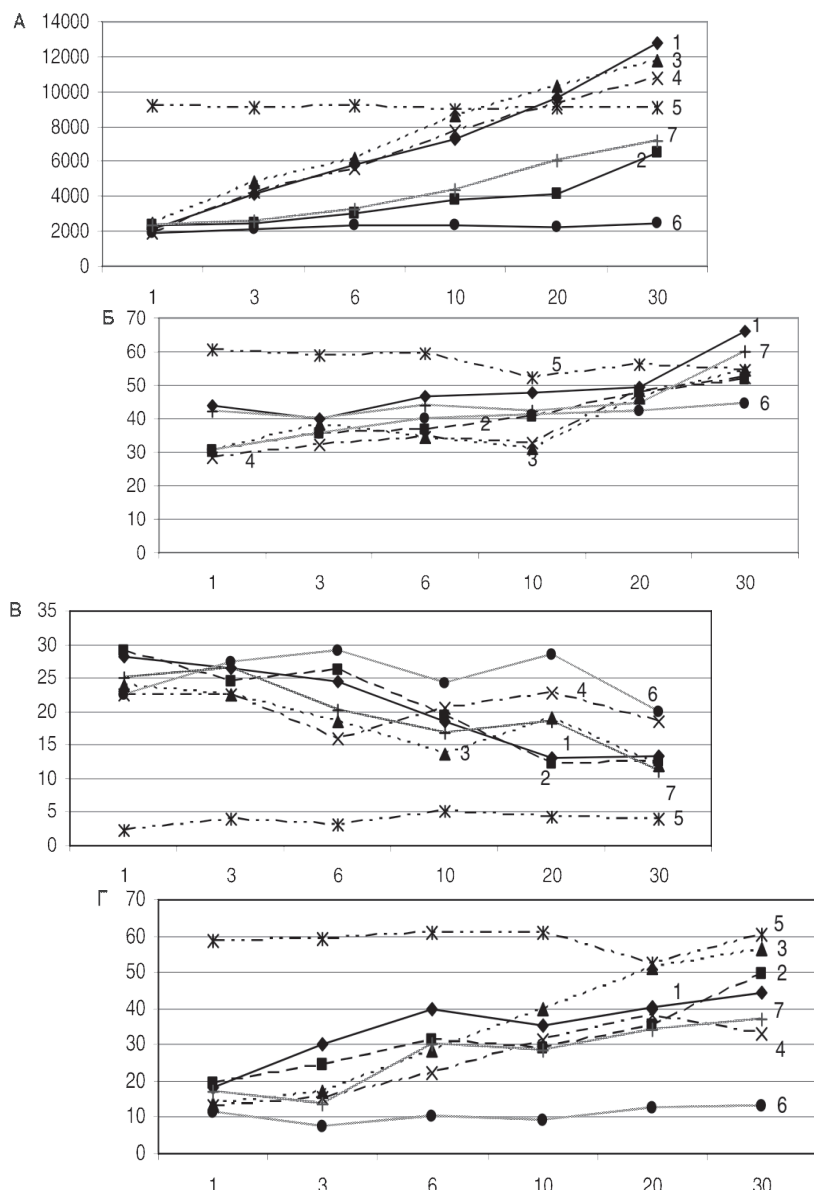
После проведенного лечения исследуемыми соединениями БИВ-3, БИВ-29, БИВ-30, БИВ-54 и препаратом сравнения Левамизолом были получены следующие результаты. Общий лейкоцитарный показатель у соединения БИВ-30, последовательно увеличиваясь на 30 сутки наблюдения, превышал показатель 1-ых суток наблюдения в 4,81 раза, составляя $11800,09 \pm 2100,01$ кл/мкл против контроля $2450,06 \pm 1200,50$ ($p < 0,05$) (рис. 1, А). Соединение БИВ-30 незначительно уступало по активности соединению БИВ-3. Препарат сравнения Левамизол увеличил за 30 суток наблюдения общий лейкоцитарный показатель в 3,13 раза, но уступал соединению БИВ-30 в 1,64 раза. Сопоставимо низкой активностью обладало соединение БИВ-54, уступая соединениям БИВ-3 и БИВ-30. Но минимальной стимулирующей активностью обладало соединение БИВ-29, уступая Левамизолу в 1,11 раза (рис. 1, А).

По лейкограмме крови на сравнительную характеристику были взяты клетки, по которым наблюдались значимые изменения. В отношении сегментоядерных нейтрофилов максимальный показатель на 30 сутки наблюдения был у соединения БИВ-3, составив $66,6 \pm 3,41\%$ против контроля $44,4 \pm 2,21\%$ ($p < 0,05$), пре-

восходя БИВ-54, БИВ-30 и БИВ-29. Левамизол по данному показателю был сопоставим с показателями БИВ-54, БИВ-30 и БИВ-29 (рис 1, Б). Пролиферативный пул незрелых нейтрофилов в первые сутки наблюдения был наиболее высоким у соединения БИВ-3 (рис. 1, В). Но в процессе наблюдения шло плавное снижение показателя палочкоядерных нейтрофилов с конечным созреванием основного пула полинуклеаров до сегментоядерных нейтрофилов. Стойко высокий показатель незрелых нейтрофи-

лов был у животных, пролеченных соединением БИВ-54, лишь на 2% ниже, чем в контрольной группе. Соединение БИВ-30, последовательно повышая лимфоцитарный показатель, на 30 сутки наблюдения составило $56,4 \pm 2,81\%$ против контроля $13,1 \pm 0,54\%$ ($p < 0,05$). Соединения БИВ-3 и БИВ-29 также поддерживали высокий уровень лимфоцитов. Лишь соединение БИВ-54 значительно уступало соединениям БИВ-30 в 1,7 раза и БИВ-29 в 1,49 раза незначительно Левамизолу (рис. 1, Г).

Рисунок 1. Общий лейкоцитарный показатель (А), сегментоядерные нейтрофилы (Б), палочкоядерные нейтрофилы (В) и лимфоциты (Г) в периферической крови крыс после введения соединения БИВ-3 (1), соединения БИВ-29 (2), соединения БИВ-30 (3), соединения БИВ-54 (4), интактные животные (5), после введения физиологического раствора (плацебо) (6), левамизола (7)



Примечание: По осям абсцисс – время (в сут); по осям ординат – число кл/мкл (А), % (Б, В, Г).

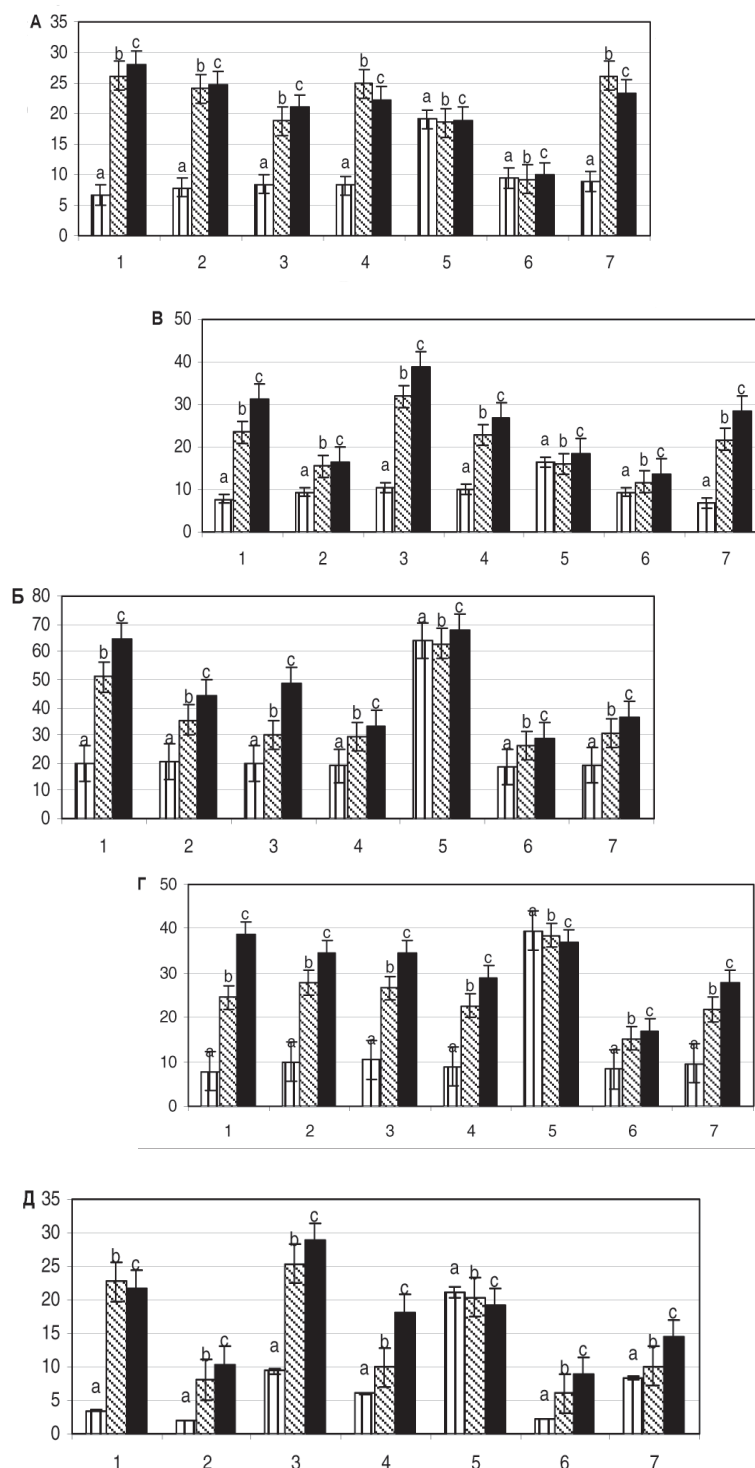
Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов. По активации лимфоцитов соединение БИВ-3 превосходило все другие соединения, составив $28,0 \pm 1,44\%$ против контроля $9,99 \pm 2,02\%$ ($p < 0,05$) (рис. 2, А). Практически сопоставимую активность проявили Левамизол и соединения БИВ-30, БИВ-29 и БИВ-54. БИВ-30 отличалось низкой активностью, но превышало контроль в 2,12 раза.

По Т-лимфоцитам сопоставимо высокую активность проявило соединение БИВ-3, составив $64,4 \pm 3,21\%$ против контроля $28,9 \pm 1,51\%$ ($p < 0,05$), превосходя Левамизол в 1,76 раза и соединения БИВ-54, БИВ-29 и БИВ-30. Его значения на 30 сутки наблюдения были сопоставимы со значениями интактной группы животных (рис. 2, Б). В отношении В-лимфоцитов соединение БИВ-30 несколько превосходило по показателю другие исследуемые соединения. Соединение БИВ-29 значительно уступало другим соединениям и даже левамизолу (рис. 2, В). Все исследуемые соединения, исключая соединение БИВ-29, значительно стимулировали пролиферацию В-лимфоцитов, превышая показатель интактной группы животных.

Одним из важнейших показателей зрелости Т-клеточного звена иммунитета является содержание хелперной (CD4⁺) и цитотоксической (CD8⁺) фракции Т-лимфоцитов. Показатели по CD4-позитивным Т-лимфоцитам были идентичны на 30 сутки наблюдения у соединений БИВ-29, БИВ-30, превосходя препарат сравнения. Но наиболее высокий показатель отмечался у соединения БИВ-3, составляя $38,9 \pm 1,72\%$ против контроля $16,9 \pm 1,22$ ($p < 0,05$), превышая его более чем в 2,3 раза (рис. 2, Г).

Цитотоксические Т-лимфоциты были наиболее чувствительны к токсическому действию ацетата свинца, в 1-ые сутки наблюдения показатель CD8-позитивных Т-лимфоцитов упал до 2%. В группе введения соединения БИВ-30 шло планомерное повышение цитотоксических Т-лимфоцитов до $28,8 \pm 1,51$ против контроля $8,81 \pm 1,54$ ($p < 0,05$), превосходя Левамизол в 2,0 раза, БИВ-29 в 2,77 раза, БИВ-54 в 1,59 раза и незначительно БИВ-3 (рис. 2, Д).

Рисунок 2. Активные лимфоциты (А), Т-лимфоциты (Б), В-лимфоциты (В), Т-хелперы (Г), Т-супрессоры (Д) в периферической крови крыс на 1 сутки наблюдения (а) столбцы с продольной штриховкой; на 10 сутки наблюдения (б) столбцы с косой штриховкой; на 30 сутки наблюдения (с) столбцы без штриховки



Примечание: По осям абсцисс – соединение БИВ-3 (1), соединение БИВ-29 (2), соединение БИВ-30 (3), соединение БИВ-54 (4), интактные животные (5), плацебо (6), левамизол (7); по осям ординат – содержание клеток в % (M ± m).

Таким образом, меньшей активностью в отношении стимуляции пролиферативной активности лейкоцитарных клеток обладало соединение БИВ-29. Оно сравнительно слабо стимулировало восстановление гранулоцитарных и агранулоцитарных лейкоцитов, практически не восстанавливало показатель цитотоксических Т-клеток. По химической структуре соединение БИВ-29 отличалось от БИВ-3, БИВ-30, БИВ-54 отсутствием метилового радикала в 3-ем положении пиперидинового кольца. Однако это отличие значительно повлияло на активность соединения БИВ-29 и БИВ-30. Структурное отличие соединения БИВ-30 от соединения БИВ-29 заключалось лишь в наличии метилового радикала в третьем положении пиперидинового кольца. БИВ-30

отличалось высокой гемостимулирующей активностью в отношении гранулоцитарных и агранулоцитарных лейкоцитов. Также значимо стимулировало пролиферацию и дифференцировку CD8-позитивных Т-лимфоцитов. Соединение БИВ-3 аналогично соединению БИВ-30 в 3-ем положении пиперидинового кольца обладало метиловым радикалом. Но у соединения БИВ-3 в 1-ом положении пиперидинового кольца 3-бутоксипропил в отличие от БИВ-30, у которого в 1-ом положении 3-этоксипропил. Соединение БИВ-3 несколько превышало по активности соединения БИВ-30. Сопоставимо эффективно стимулировало лейкопоз гранулоцитарных лейкоцитов, пролиферацию и активность Т-лимфоцитарного пула. Значимо отличимую высокую гемостимулирующую активность в

отношении лейкопоза гранулоцитарных лейкоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов проявило соединение БИВ-3 1 – (3 – бутоксипропил) – 3 – метилпиперидин – 4 – спиро – 5' – имидизолидин – 2' , 4' – дион.

Литература

1. Большой практикум по физиологии человека и животных. Т.2 «Физиология висцеральных систем»/ Под ред. проф. А. Д. Ноздрачева. – М.: Изд. центр «Академия», 2007.
2. Федосов А.А., Брюхин Г.В. Сравнительный анализ субпопуляционного состава тимоцитов и Т-лимфоцитов периферической крови потомства самок крыс с хроническим экспериментальным поражением печени различного генеза//Иммунология, 2004. №2. – С. 83–86.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч. 2. – М., 1986. – С. 169–171.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ. СООБЩЕНИЯ О ГЕМАТОМАХ

Нидерланды. Начиная с 3 сентября 2007 г. Центр Фармаконадзора Нидерландов (Lareb) получил 12 сообщений о развитии гематомы, связанной с применением препаратов, содержащих флутиказона пропионат. За этот же период было сообщено также о шести случаях геморрагической сыпи, связанной с использованием ингаляционного флутиказона.

Девять случаев развития гематомы наблюдались при применении ингаляционного сальметерола/флутиказона пропионата, три случая – назального спрея и капель в нос флутиказона пропионата (Flixonase) и один случай – ингаляционного флутиказона пропионата (Flixotide).

Несмотря на то что гематома, геморрагическая сыпь и экхимоз включены в список побочных эффектов в краткой характеристике продукта (Summary of Product Characteristics – SPC) для назальных или ингаляционных кортикостероидов, содержащих беклометазон или будесонид, эти побочные эффекты не внесены в раздел побочных эффектов в SPC флутиказона пропионата.

Сообщения в базе данных Individual Case Safety Report (ICSR) ВОЗ:

Флутиказон

Общее количество сообщений из 11 стран – 54 (1994–2008)

Геморрагическая сыпь – 45; Аллергическая пурпура – 1; Гематома – 8.

Флутиказон пропионат/Салметерол ксинафоат

Общее количество сообщений из 7 стран – 30 (2000–2008)

Геморрагическая сыпь – 17; Аллергическая пурпура – 1; Гематома – 12.

www.lareb.nl

WHO Pharmaceutical Newsletter No. 3, 2008.

НОРФЛОКСАЦИН. ОГРАНИЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ УРОИНФЕКЦИЯХ

ЕМЕА. Комитет по медицинским продуктам по использованию для людей (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) ЕМЕА постановил, что использование всех пероральных лекарственных форм, содержащих Норфлоксацин, при лечении острого или хронического пиелонефрита должно быть прекращено, так как при этой патологии польза от применения этих препаратов не превышает риск.

В настоящее время лечение этих заболеваний проводится с помощью инъекционных форм антибиотиков или других фторхинолонов, вводимых внутрь или инъекционным путем. Рекомендации Комитета не касаются применения пероральных форм норфлоксацина при других инфекционных заболеваниях.

Reference: EMEA Press Release, 24 July 2008 (www.emea.europa.eu)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No 3, 2008.

УДК 618.14-006.6:615-036.8:616-073.48

Результаты комплексного лечения рака тела матки

Ж.А. АРЗЫКУЛОВ, Ж.К. ЧИНГИСОВА
КазНИИ онкологии и радиологии МЗ РК, г. Алматы

Жұмыста жатыр тәнінің қатерлі ісігін кешенді емдеудегі неoadьювантті полихимиотерапияны қабылдау бойынша ұсынылған дерек.

Зерттеудің нәтижесінде қолдану әдісінің тиімді көрсеткіштері, 74,3% науқаста неoadьювантті полихимиотерапия кезінде ұнамды тиімділік байқалады. Жалпы 5 жылдық өмір сүргіштік ЖТҚІ кешенді емдеуде құрамды және үйлескен-сәулелі терапиядан, 6,7% және 21,8% ға жоғары көрсеткіште болды.

The paper presents data on the use of neoadjuvant chemotherapy in treatment of patients with uterine cancer. The positive effect of neoadjuvant chemotherapy was observed in 74.3% of patients. The overall five-year survival rate of the combined treatment was at 6,7% and 21,8% higher than the combined and radiation therapy % respectively.

За последние два десятилетия тактика лечения рака тела матки (РТМ) постепенно менялась. С применением прогестагенов началась новая эра в терапии рака эндометрия, появилась возможность органосохраняющего лечения /1/. Для клинической эффективности комбинированного лечения больных раком тела матки проводится предоперационная и интраоперационная лучевая терапия /2; 3/.

Новым направлением является проведение неoadьювантной полихимиотерапии с целью уменьшения опухолевого объема. На примере некоторых злокачественных новообразований, для которых хирургическое лечение является основным способом терапии, удается отчетливо проследить возрастающую роль неoadьювантной химиотерапии, повышающей резектабельность /4; 5/.

Цель исследования – оценка эффективности комплексного лечения больных раком тела матки с применением неoadьювантной полихимиотерапии.

Материал и методы. Анализ клинического материала про-

веден по данным 110 больных раком тела матки I–III стадии.

В первую группу включено 35 больных раком эндометрия, которым проведено комплексное лечение, включающее неoadьювантную химиотерапию по схеме: цисплатин 50 мг/м² + 5фторурацил 500-700 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м², оперативное лечение и послеоперационный курс лучевой терапии. Во вторую группу вошли 38 больных РТМ, получивших комбинированное лечение в объеме радикальной операции и послеоперационного курса дистанционной лучевой терапии. В третьей группе было 37 пациенток, получивших сочетанную лучевую терапию.

Непосредственный эффект проведенной неoadьювантной полихимиотерапии оценен по трем грациям степени регрессии опухоли после неoadьювантной полихимиотерапии, при которых регрессия опухоли соответствовала 100–75%, 75–50% и менее 50%. Эффективным ответом на цитостатическое воздействие считается резорбция опухоли в пределах от 100 до 50%.

Результаты. При неoadью-

вантной полихимиотерапии общий положительный эффект от проведенного лечения (100–50%) наблюдался у 74,3% больных, из них эффективность 100–75% отмечена у 45,7%. У 25,7% больных ответ на проведенную химиотерапию был менее 50%.

При I стадии заболевания число случаев при всех степенях эффективности было одинаковым – по 33,3%. Общий положительный эффект наблюдался у 66,6% больных. У больных со II стадией злокачественного процесса степень регрессии опухоли в пределах от 100 до 75% выявлена в 71,4±5,9% (p<0,05), от 75 до 50% и менее 50% в одинаковом числе случаев (14,3±7,6%). Среди больных III стадией рака тела матки непосредственный эффект наблюдался у 85,7% больных. Степень регрессии опухоли в пределах от 100 до 75% и от 75 до 50% отмечалась в 57,1% и 28,6% случаев соответственно, менее 50% – у одной больной.

Согласно приведенным данным, степень регрессии опухолей II и III стадии достигала значений от 100 до 75% и от 75 до 50% у большинства пролеченных больных, что свидетельствует об эффективности проводимых предоперационных курсов ПХТ.

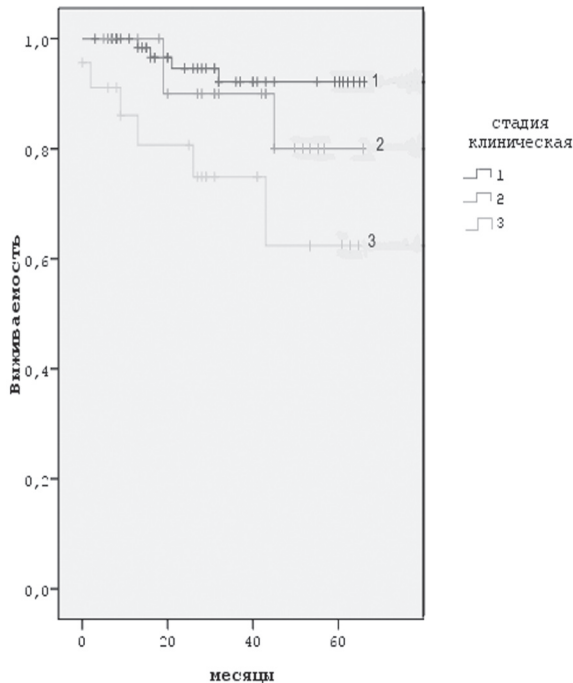
Для оценки эффективности химиотерапии рака тела матки изучены цитоморфологические признаки, характеризующие повреждение клеток опухоли под воздействием цитостатиков.

Цитоморфологические изменения после проведения 1-го курса ПХТ соответствовали в большинстве случаев I степени патоморфоза – 48,6%. II и III степени патоморфоза наблюдался в 42,8% и 8,6% случаев соответственно. Проведение второго курса ПХТ привело к более выраженным морфологическим изменениям опухолевых клеток. После 2 курса ПХТ в 11,4% цитограммы соответствовали I степени повреждения. II степень была в 48,5% (p<0,01), III степень – в 40,0% (p<0,05). IV степень не наблюдалась.

В нашем исследовании проанализированы трехлетние и пятилетние исходы заболевания.

Общая 3-летняя выживаемость для пациентов основной группы

Рисунок. Общая пятилетняя выживаемость в зависимости от стадии РТМ (Kaplan-Meier)



составила $88,4 \pm 2,1\%$. В группе больных РТМ, где больным проводили комбинированное лечение, показатель был $82,0 \pm 2,1\%$, при сочетанно-лучевой терапии показатель составил $67,4 \pm 2,3\%$.

Общая 5-летняя выживаемость у больных, получивших комплексное лечение, была на 6,7% и 21,8% выше, чем при комбинированной и сочетанно-лучевой терапии.

Рассмотрим 5-летнюю выживаемость с учетом стадии болезни. При сравнении выживаемости больных с первой стадией (94,6%) с другими определяется достоверная разница по сравнению с пациентками, имевшими вторую (85,3%) и третью (69,1%) стадии (рис.). При рассмотрении отдаленных результатов лечения групп при комплексном и комбинированном лечении в зависимости от стадии злокачественного процесса отмечено, что данный показатель достоверно выше у больных основной группы при II стадии 89,8% против 80,7% в контрольной соответственно. При I и III стадиях разница в выживаемости была 97,4% и 72,2% против 95,6% и 66,7% в основной и контрольной группах соответственно.

Таким образом, применение неоадьювантной полихимиотерапии ПХТ в комплексном лечении рака тела матки дает значительный терапевтический эффект по сравнению с комбинированным лечением и сочетанно-лучевой терапией.

Литература

1. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Заместительная гормонотерапия после лечения злокачественных опухолей женских половых органов // Вестн. Рос. онкол. науч. центра, 2007. – Т. 18, №4. – С. 13–18.
2. Мусабаева Л.И., Лисин В.А. и соавт. Дистанционная гамма-терапия при комбинированном лечении злокачественных новообразований с применением интраоперационного облучения // Мед. радиол. и радиац. безопас., 2000. – Т. 53, №2. – С. 16–24.
3. Якимова Т.П., Слободянюк О.В. Особенности патоморфоза рака эндометрия после предоперационного курса лучевой терапии // Укр. рад. журнал, 2007. – №3. – С. 210–214.
4. Урманчеева А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // Практик. онкол., 2004. – Т. 5, №1. – С. 1–7.
5. Абраменко И.В., Фильченков А.А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии // Вопр.онкол., 2003. – Т. 49. – С. 21–30.

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ
НИТРОФУРАНТОИН. СООБЩЕНИЯ
О ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ**

Австралия. В связи с тем что Консультативный Комитет по лекарственным побочным реакциям Австралии (ADRAC) получил сообщения о двух случаях субмассивного некроза печени, связанного с использованием Нитрофурантоина, был пересмотрен раздел «Побочные эффекты» этого лекарства.

Согласно ADRAC, вплоть до апреля 2008 г. Агентством по лекарствам Австралии было получено 637 сообщений о побочных явлениях, связанных с Нитрофурантоином, из которых 17 – со смертельным исходом. Из 637 полученных сообщений 119 касались гепатобилиарных реакций, в том числе 32 тяжелых случая, из которых 7 – со смертельным исходом. Другие сообщения включали желтуху (4), гепатит (13) или печеночную недостаточность (2). В семнадцати тяжелых случаях Нитрофурантоин был единственным подозреваемым лекарством. Большинство сообщений касались женщин старше 50 лет, принимавших Нитрофурантоин в дозе 50–200 мг/день по поводу острых инфекций мочевых путей (11 случаев), рецидивирующих инфекций мочевых путей (11) или с целью профилактики (Нитрофурантоин используется для лечения инфекций мочевых путей).

Сообщения в базе данных ICSR ВОЗ:

- Нитрофурантоин – поражение печени
- Общее число – 1683 реакций (1968–2008)
- Смерть в связи с поражениями печени – 23
- Нарушение функции печени – 319
- Печеночная недостаточность – 47
- Некроз печени – 25
- Гепатоцеллюлярное поражение – 54
- Печеночная кома – 7

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 27 (3), June 2008.

WHO Pharmaceutical Newsletter No. 3, 2008

Гипотензивная эффективность комбинированного применения Кандесартана и Дилтиазема у больных хроническим легочным сердцем в сочетании с артериальной гипертонией

А.Ж. ТЕЛЕУШЕВА

КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, г. Алматы

1-ші дәрежелі артериальды гипертониямен қосарланған созылмалы өкпетекті жүрек ауруымен сырқатанатын науқастарға Кандесартан мен Дилтиаземның біріктірілген 10 күндік еміне дейін және емінен кейін тәуліктік артериальді қысымының (АҚ) профилі зерттелді. Кандесартанның 8мг мөлшері және Дилтиаземның 90 мг мөлшері систолалық (САҚ) және диастолалық артериальды қысымының (ДАҚ) ортанғы денгейінің күндізгі және түнгі уақытта төмендеуіне ($p < 0,05$), САҚ және ДАҚ-мен нысана ағзаларға күш түсуінің азаюына ($p < 0,05$), сонымен қатар түнгі АҚ-ның төмендеуіне алып келеді.

It was studied the circadian blood pressure profile in patients with chronic cor pulmonale in combination with arterial hypertension of 1st degree before and after the 10-daily combined therapy with candesartan and diltiazem. Candesartan 8 mg and diltiazem at a dose of 90 mg caused reliable decrease in average systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) both day and night time ($p < 0,05$), reduction the load on the target organs of SBP and DBP during day ($p < 0,05$), but also increases the degree of night BP decline.

Актуальность. Согласно данным литературы, при наличии развернутой клинической картины хронического легочного сердца (ХЛС) двухлетняя выживаемость составляет 45%, а продолжительность жизни больных, в среднем, колеблется от 1,3 до 3,8 лет /1/. Частота возникновения системной артериальной гипертонии (АГ) у хронических пульмонологических больных составляет от 4,0 до 28,8% /2–4/. Присоединение АГ ухудшает прогноз жизни данной категории больных и приводит к быстрому наступлению летального исхода /5/. Известно положительное влияние лозартана и телмисартана на суточный профиль АД у больных

хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией /6; 7/, а также блокатора кальциевых каналов амлодипина у больных бронхиальной астмой в сочетании с АГ /8/. Как известно, в патогенезе развития АГ у больных с ХЛС важную роль играют активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличие легочной гипертензии. Это и послужило основанием для изучения эффективности комбинации блокатора рецепторов ангиотензина 2 Кандесартана и блокатора кальциевых каналов Дилтиазема у больных ХЛС в сочетании с АГ.

Цель исследования. Оценка гипотензивной эффективности

комбинированного применения Кандесартана и Дилтиазема у больных хроническим легочным сердцем в сочетании с артериальной гипертонией.

Материалы и методы. Обследовано 18 больных ХЛС в сочетании с АГ 1 степени. Средний возраст больных составил $67,75 \pm 3,15$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ую группу составили 10 больных компенсированным ХЛС в сочетании с АГ 1 степени, 2-ую – 8 больных декомпенсированным ХЛС в сочетании с АГ 1 степени. Дизайн исследования предусматривал определение показателей суточного профиля АД (СПАД) на аппарате суточного мониторирования АД ВРLab МНСДП-1, Россия. Во время мониторирования, учитывая тяжесть состояния, соблюдались следующие интервалы: 30 минут-день и 60 минут-ночь. Определяли следующие параметры: дневное и ночное среднее систолическое давление (САДд, САДн), дневное и ночное среднее диастолическое давление (ДАДд, ДАДн), индекс времени дневного и ночного систолического и диастолического АД (ИВСАДд, ИВСАДн, ИВДАДд, ИВДАДн), вариабельность дневного и ночного систолического и диастолического АД (ВАРСАДд, ВАРСАДн, ВАРДАДд, ВАРДАДн), суточный индекс САД и ДАД (СИСАД, СИДАД) до и после назначения гипотензивной терапии. В качестве гипотензивных препаратов использовались Айра-сановель 8 (производство Сановель, Турция. МНН: Кандесартан) в дозировке 8 мг и Дилтиазем Ланнахер (производство Ланнахер Хайльмиттель ГмБХ, Австрия. МНН: Дилтиазем) в дозировке 90 мг. Средняя длительность лечения составила 10 дней. В качестве целевого уровня снижения АД принимали величину менее 140/90 мм.рт.ст. днем и 125/75 мм.рт.ст. ночью. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы EXCEL. Достоверность динамики показателей определяли с помощью коэффициента Стьюдента. За достоверность различий средних величин принимали $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение. Фоновые показатели СПАД соответствовали 1 степени артериальной гипертонии в обеих группах больных. У пациентов в группе

Таблица 1. Динамика показателей суточного профиля артериального давления у больных компенсированным ХЛС в сочетании с артериальной гипертонией 1 степени

Показатель	До лечения	Через 10 дней
	ХЛС компенсированный в сочетании с АГ1	ХЛС компенсированный в сочетании с АГ1
Среднее САДд, мм.рт.ст.	144,9±3,0	135,6±1,9*
Среднее ДАДд, мм.рт.ст.	86,0±2,4	78,34±2,56*
Среднее САДн, мм.рт.ст.	138,22±4,8	131,4±2,6
Среднее ДАДн, мм.рт.ст.	86,56±3,9	74,76±2,2*
ИВСАДд, %	53,64±6,9	34,46±4,9*
ИВДАДд, %	39,56±7,9	16,94±4,9*
ИВСАДн, %	99,2±0,5	63,4±8,6◇
ИВДАДн, %	73,2±12,7	50,3±7,4
Вариабельность САДд, %	15,0±0,6	13,6±0,97
Вариабельность ДАДд, %	13,2±0,5	9,2±1,48*
Вариабельность САДн, %	10,6±1,24	12,8±1,8
Вариабельность ДАДн, %	7,8±1,7	10,0±1,9
СИСАД, %	0±2,5	3,0±1,7
СИДАД, %	-0,06±3,0	3,86±1,6

Примечание: достоверность различий по отношению к фоновым показателям АД
*p<0,05
◇p<0,01

Дилтиазема в течение 10 дней привело к достижению целевого уровня АД у 15 из 18 исследуемых больных. Отмечалось достоверное уменьшение средних показателей дневного АД (p<0,05) в 1-ой группе больных на 6% для САД и на 9% для ДАД, во 2-ой группе на 11% для САД и на 13% для ДАД. Показатели нагрузки давлением в дневные часы в группе компенсированного ХЛС в сочетании с АГ в среднем достоверно уменьшились в 1,5 и 2 раза: для САД с 53,64 до 34,46% и для ДАД с 39,56 до 16,94% (p<0,05). В группе декомпенсированного ХЛС в сочетании с АГ также отмечалось достоверное снижение нагрузки на органы-мишени в дневное время с 66,37 до 25,97% для САД и с 47,69 до 7,5% для ДАД (p<0,01).

В ночные часы применение комбинации Канделсартана и Дилтиазема также вызвало снижение среднего уровня как САД, так и ДАД в исследуемых группах. Так в 1-ой группе САД уменьшилось на 5%, ДАД на 14%, во 2-ой группе выявлено снижение САД на 11%, а ДАД на 15%. Особенно важным являлось достоверное снижение нагрузки на органы-мишени в ночные часы. Так, в группе компенсированного ХЛС в

компенсированного ХЛС в сочетании с АГ средний уровень дневного АД составил 144,9±3,0/86,0±2,4 мм.рт.ст., ночного АД – 138,22±4,8/86,56±3,9 мм.рт.ст, что превышало нормальный уровень АД на 3% и на 10% соответственно (табл. 1).

Показатели нагрузки давлением как САД, так и ДАД в ночное время были достоверно выше в среднем в 1,8 раза, чем в дневной период.

В группе декомпенсированного ХЛС в сочетании с АГ средний уровень АД в ночное и дневное время составил 143,7±4,6/88,2±3,3 мм.рт.ст. и 139,6±5,6/90,0±5,0 мм.рт.ст. соответственно, что превышало нормальный уровень АД на 2,6 и 11,7% (табл. 2).

Величина нагрузки САД и ДАД также была выше в ночное время в 1,18 раз и в 1,73 раз, чем днем. Вариабельность САД и ДАД не превышала норму в течение суток в обеих группах больных. Отмечалось недостаточное снижение ночного САД (nondipper) и стойкое повышение ночного ДАД (nightpeaker) в исследуемых группах.

Применение Канделсартана и

Таблица 2. Динамика показателей суточного профиля артериального давления у больных декомпенсированным ХЛС в сочетании с артериальной гипертонией 1 степени

Показатель	До лечения	Через 10 дней
	ХЛС декомпенсированный в сочетании с АГ1	ХЛС декомпенсированный в сочетании с АГ1
Среднее САДд, мм.рт.ст.	143,7±4,6	127,9±4,8*
Среднее ДАДд, мм.рт.ст.	88,2±3,3	76,81±2,4*
Среднее САДн, мм.рт.ст.	139,6±5,6	124,6±5,0
Среднее ДАДн, мм.рт.ст.	90,0±5,0	76,48±4,0*
ИВСАДд, %	66,37±11,3	25,97±10,2*
ИВДАДд, %	47,69±11,5	7,5±4,9◇
ИВСАДн, %	78,35±10,9	34,9±12,7*
ИВДАДн, %	82,62±10,8	41,75±11,7*
Вариабельность САДд, %	11,4±0,9	10,75±0,7
Вариабельность ДАДд, %	9,37±0,53	8,0±0,9
Вариабельность САДн, %	14,4±1,2	9,8±1,5*
Вариабельность ДАДн, %	10,4±0,9	7,4±0,7*
СИСАД, %	2,8±3,0	3,8±0,7
СИДАД, %	-2,07±4,1	4,45±0,6

сочетании с АГ ИВСАД уменьшился с 99,2 до 63,4%, а ИВДАД с 73,2 до 50,3%, а в группе декомпенсированного ХЛС в сочетании с АГ ИВСАД снизился с 78,35 до 34,9%, а ИВДАД с 82,6 до 41,75%. В обеих группах отмечалось, хотя и не достоверное, но увеличение степени ночного снижения САД, а для ДАД отмечен переход данного показателя из nightpeaker в nondipper.

Таким образом, комбинированное применение Канделсартана в дозе 8 мг и Дилтиазема в дозе 90 мг в течение 10 дней улучшало показатели суточного мониторинга АД.

Выводы:

Комбинированное применение Канделсартана в дозе 8 мг и Дилтиазема в дозе 90 мг достоверно снижало средние уровни как САД, так и ДАД в течение суток у больных ХЛС в сочетании с АГ 1 степени.

Выявлено достоверное уменьшение показателей нагрузки давлением в течение суток под влиянием комбинации Канделсартана и Дилтиазема.

На фоне приема Канделсартана и Дилтиазема отмечалось увеличение степени ночного снижения как САД, так и ДАД.

Комбинированное применение Канделсартана 8 мг и Дилтиазема 90 мг приводило к снижению неблагоприятных показателей СПАД и может быть предложено для дальнейшего применения у больных с ХЛС в сочетании с артериальной гипертензией 1 степени.

Литература

1. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О., Нестеренко О.И., Холодкова Н.Б. Хроническое легочное сердце// Российский кардиологический журнал 2003. №4.
2. Бобров В.А., Фуштейн И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хронической бронхиальной обструкции: современные взгляды и новые понимания// Терапевтический архив, 1995. №3 – С. 24–28.
3. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленов Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертензией// Российский кардиоло-

гический журнал, 2000. №1. – С. 20–25.

4. Кляшева Ю.М., Кляшева С.М., Рычков А.Ю., Близнякова Е.В., Кузьмина Е.Н. Оценка влияния моксонидина на состояние кардиореспираторной системы у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких// Вестник аритмологии, 2004. №35. – С. 45–48.

5. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология// Клиницист, 2007. №1. – С. 13–19.

6. Буторов И.В., Вербицкий О.Н., Буторов С.И. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: новый подход к лечению вторичной легочной гипертензии// Терапевтический архив, 2004. №6. – С. 84–87.

7. Павлищук С.А., Болотова Е.В., Порханов В.А. Эффективность телмисартана при хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией// Клиническая медицина, 2005. №7 – С. 63–65.

8. Нурпеисов Т.Т. Патогенетическая терапия больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией современными антагонистами кальция// Фармацевтический бюллетень, 2007. №9–10. – С. 35–37.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ЛЕЧЕНИЕ ТОЛЬКО ПРОГЕСТАГЕНОМ В ПЕРИОД ПРЕМНОПАУЗЫ: ПОВЫШЕННЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА ГРУДИ

Во Франции уже долгое время используются различные оральные прогестагены для лечения разных доброкачественных заболеваний, вызванных менопаузой, несмотря на отсутствие достаточно точных данных относительно соотношения риск/польза, особенно при длительной терапии.

Однако, испытание WHI (Women's Health Initiative) и другие исследования показали, что гормонозаместительная терапия комбинацией эстроген/прогестаген при менопаузе приводит к увеличению риска развития рака груди.

Несмотря на то что низкодозные прогестагены были исключены из исследования, французские эпидемиологические данные, опубликованные в 2007 г., выявили интересные факты.

- В проспективное когортное испытание (E3N), проведенное во Франции, было вовлечено приблизительно 100000 женщин в возрасте от 40 до 64 лет, которых периодически опрашивали по поводу использования ими гормонального и любого другого лечения. Были получены ответы от 70000 женщин, 28370 из которых принимали продукты, содержащие только прогестаген. Испытание показало повышение риска развития рака груди среди женщин, принимающих только оральный прогестаген в течение более чем 4,5 лет в период предменопаузы (низкодозные прогестагены не учитывались при проведении испытания).
- Риск развития рака груди был приблизительно в 1,5 раза выше среди женщин, получающих прогестаген, по сравнению с теми, кто его не использовал. После прекращения приема прогестагена, независимо от длительности лечения, риск развития рака груди снижался до уровней, отмечаемых у женщин, не использующих прогестаген.
- Продукты, содержащие только прогестаген, широко применяются в период менопаузы, несмотря на отсутствие точных данных относительно соотношения риск/польза, особенно при длительной терапии. Целесообразно перед использованием лекарств оценивать их способность вызывать побочные реакции.

Prescrire International, Volume 17, No. 98, December 2008

УДК 616.12-005.4-085: 616.379-008.64

Влияние Розувастатина на липиды

Н.К. КУДАБАЕВА
 ТОО «Медсанчасть «Шахтер Испат-Кармет», г. Караганда

Мақалада гиполипидемиялық розувастатин тиімділік жаңа генерация статинасын оқып-үйренетін клиникалық зерттеу нәтижелері келтірілген; оның фармакологиялық ерекшеліктері белгіленген және оны клиникалық тәжірибеде қолдану перспективалары айқындалған.

The article contains the results of clinical trial on a new generation statin, rosuvastatin, its lipid lowering effects, its pharmacological features and clinical use perspectives.

Успех терапии статинами однозначно связывают с достижением так называемого целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) /1; 2/. **Цель исследования** – оценка влияния Крестора (МНН: Розувастатин, производитель АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) на уровень атерогенной фракции липидов у больных хроническими формами ишемической болезни сердца (ХИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Было обследовано и пролечено 112 больных ИБС (стабильная стенокардия напряжения III-IV функционального классов, перенесенный инфаркт миокарда) в сочетании с СД 2 типа, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ТОО Медсанчасть «Шахтер Испат-Кармет» г. Караганды. 72 пациентам (основная группа) проведена традиционная медикамен-

тозная терапия ИБС и СД 2 типа с применением Крестора, табл., 10 мг. (1 раз в сутки), 40 больным ИБС в сочетании с СД 2 типа (контрольная группа) в качестве липидснижающей терапии был назначен Симекар 20 мг, табл., 1 раз в сутки (МНН: Симвастатин, производитель Нобел Алматинская фармацевтическая фабрика). Группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям. Уровень ХС ЛПНП определяли по методу W.T. Friedewald и соавт., ЛПВП /3/ до и после 14 дней консервативного комплексного лечения.

Результаты и обсуждение. На фоне проведенной комплексной терапии хронической ИБС у пациентов обеих групп отмечалась положительная динамика клинических проявлений ИБС в виде уменьшения интенсивности и частоты приступов стенокардии, некоторого повышения толерантности к физической нагрузке, стабилизации

гемодинамических параметров в оптимальных границах, сохранялось клинически стабильное течение СД. У всех пациентов отмечалась хорошая переносимость гиполипидемической терапии и отсутствие побочных эффектов.

Полученные данные (табл.) свидетельствуют о более выраженном положительном влиянии Крестора на уровень гиперлипидемии, в сравнении с Симекаром. Так, уровень ХС ЛПНП под влиянием Крестора снизился на 19,5% ($p \leq 0,01$), а уровень антиатерогенной фракции липопротеидов (ХС ЛПВП) повысился более чем на 20% ($p \leq 0,01$), в то время как при применении Симекара – на 12,5 и 8,9% соответственно.

Выводы. Крестор у больных ХИБС в сочетании с СД 2 типа показал значительный эффект в снижении атерогенных и повышении антиатерогенных фракций липопротеидов. Препарат хорошо переносится больными. Полученные результаты позволяют рекомендовать Крестор при лечении ХИБС у больных СД 2 типа, нарушенной толерантностью к глюкозе и пациентов из группы риска при возникновении СД 2 типа.

Литература

1. Аронов Д.М. Статины и их безопасность для пациентов // Справочник поликлинического врача, 2008. – №2. – С. 2–7.
2. Бубнова М.Г. Новые возможности в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007. – №6. – С. 75–82.
3. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge // Clin. Chem, 1972. – V. 18. – P. 499-502.

Таблица. Динамика показателей липидного обмена у больных хронической ИБС в процессе лечения статинами, (M±m)

Показатель (единица измерения)	До лечения	Крестор 10 мг/сут (Розувастатин)		Симекар 20 мг/сут (Симвастатин)	
		после лечения	%	после лечения	%
Холестерин ЛПНП	4,57±0,73	3,68±0,25*	19,5	3,98±0,23	12,5
Холестерин ЛПВП	0,90±0,21	1,08±0,22*	20,1	0,98±0,23	8,9

Примечание: * - $p \leq 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателями до лечения

Применение препарата Атик при острых респираторных заболеваниях у детей

Г.Ю. ИОНИДИ, О.В. ДОРОФЕЕВА
Поликлиника №1, г. Темиртау

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) составляют около 90% всей инфекционной патологии детского возраста, это самые частые заболевания в амбулаторной практике: более 80% всех вызовов врачей на дом обусловлены острыми респираторными заболеваниями /1/.

Вирусные инфекции повреждают эпителий дыхательных путей и вызывают воспаление слизистой оболочки. Воспаление респираторного тракта характеризуется повышением продукции слизи, слизь становится вязкой, что значительно ухудшает ее текучесть. Все это обуславливает неадекватный мукоцилиарный клиренс и способствует накоплению мокроты, что клинически проявляется насморком и малопродуктивным кашлем /2/.

При ОРЗ кашель перестает быть лишь вспомогательным звеном в санации трахеобронхиального дерева, его роль становится первостепенной. В качестве симптоматического лечения при кашле используют препараты, влияющие на его частоту, интенсивность и характер /3; 4/. В зависимости от фармакодинамики среди них выделяют противокашлевые, муколитические и отхаркивающие лекарственные средства. При этом рациональное их применение требует строго дифференцированного подхода к каждой клинической ситуации /5/. Так как в детском возрасте чаще всего кашель обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением прохождения мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия, то целью терапии в указанных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и стимуляция тем самым эффективности кашля /6/.

Этим требованиям отвечает муколитический препарат Атик (Производство АбдиИбрагим, Турция. МНН: Ацетилцистеин). Он является N-ацетилированным производным аминокислоты естественного происхождения L-цистеин. В структуре Атика присутствуют сульфгидрильные группы, которые способствуют раз-

рыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению вязкости слизи. Это является основным механизмом действия препарата, к тому же препарат оказывает стимулирующее действие на мукозные клетки, секрет которых обладает способностью лизировать фибрин /7/. Препарат не вызывает синдрома «заболачивания легких» – застоя в легких большого количества мокроты, поскольку не увеличивает объем бронхиального секрета, а делает его менее вязким, тем самым улучшая эвакуацию /8/.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Атик у детей с ОРЗ, сопровождающимся кашлем с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Материалы и методы исследования. Нами была взята контрольная группа детей в возрасте от 2 до 10 лет в количестве 16 человек и основная группа из 20 человек. Возрастной состав сравниваемых групп был одинаков.

У всех детей было диагностировано ОРЗ на основании жалоб, сбора анамнеза, клинических обследований. В первые дни заболевания во всех случаях присутствовали симптомы интоксикации. Повышение температуры от 37,8 до 38,6°C отмечалось у 10 (63%) детей из контрольной группы и от 38,7 до 39°C у 6 (37%) детей. В основной группе повышение температуры от 37,6 до 38,6°C отмечалось у 12 (62%) детей и от 38,7 до 39°C у 8 (38%) детей. Нарушение аппетита было у всех детей (100%) в обеих группах, миалгия и головная боль отмечались у 10 (60%) детей в контрольной группе и у 13 (65%) детей в основной. У всех детей из обеих групп был кашель с трудноотделяемой мокротой. При аускультации легких жесткое дыхание отмечалось у всех детей (100%) в обеих группах. У 5 (25%) детей из контрольной группы и у 5 (26%) из основной группы отмечались рассеянные сухие хрипы в легких. Общеклинические методы исследования также включали общий анализ крови и мочи. Дети с наличи-

ем воспалительно-бактериального характера гемограммы составили в контрольной группе 6 (35%) человек и 8 (38%) – в основной. Общий анализ мочи у детей обеих групп без патологии. Комплексная терапия ОРЗ состояла из обильного, преимущественно щелочного, питья, отхаркивающих средств, соляно-щелочных ингаляций, жаропонижающих средств. Дети с воспалительно-бактериальной гемограммой получали антибактериальную терапию (амоксциллин). Детям из контрольной группы был назначен Атик из расчета 400 мг/сут в 2 приема детям до 7 лет, детям старше 7 лет – 600 мг/сут. в 3 приема. Дети из основной группы в качестве отхаркивающего средства получали Амброксол в виде сиропа или раствора.

Результаты. Оценивались сроки появления продуктивного кашля, уменьшение его интенсивности и сроки выздоровления.

В результате проведенных исследований было установлено, что на 2-е сутки после назначения Атика кашель несколько усилился, но стал более продуктивным у 14 (90%) детей из контрольной группы. На 3-й день лечения отмечалось ослабление кашля у 12 (75%) детей, у остальных 4-х детей (25%) снижение интенсивности кашля произошло на 4-й день. У всех детей к этому сроку изменился характер мокроты. Вместо кашля с вязкой, трудноотделяемой мокротой появился мягкий, продуктивный кашель. Исчезновение кашля наблюдалось соответственно на 5-й день применения Атика у 12 (75%) детей и на 6-й день у 4 (25%) детей. Побочных действий препарата не было отмечено ни у одного ребенка.

При назначении амброксола в основной группе также отмечался выраженный муколитический эффект, но в более поздние, чем у Атика, сроки от начала лечения. Так, ослабление кашля наблюдалось на 4–5-й день лечения у 16 (78%) детей и его исчезновение на 7–8-й день лечения у 18 (90%) детей.

Выводы. Результаты исследования показали, что включение Атика в стандартный комплекс терапии ОРЗ оправдано, так как:

- 1) отмечается выраженный муколитический эффект уже в течение 2–3 дней его применения;
- 2) назначение препарата не вызывает побочных явлений в детском организме;
- 3) сокращаются сроки выздоровления детей.

Список использованной литературы можно запросить в редакции.

Перечень продукции, не соответствующей требованиям нормативных документов (июнь 2010 г.)

Данная информация поможет Вам избежать приобретения некачественных лекарственных средств

Дата, № протокола	Номер регистрационного удостоверения	Наименование продукции	Номер серии	Завод-изготовитель	Наименование органа по подтверждению соответствия РГП на ПХВ «НЦЭС, ИМН и МТ» (ОПС РГП «НЦЭС»)	Показатель несоответствия
14.06.2010 г.	РК-ЛС-5N№004549	Тербизил® крем 1% 15 г	G8B019A, размер партии 4423 уп.	АО «Гедеон Рихтер», Венгрия	ОПС ДГП «НЦЭС» г. Костанай	Маркировка
14.06.2010 г.	РК-ЛС-5N№002043	Фторокорт мазь 0,1% 15 г	G03024A, размер партии 3000 уп.	АО «Гедеон Рихтер», Венгрия	ОПС ДГП «НЦЭС» г. Костанай	Маркировка
14.06.2010 г.	РК-ЛС-5N№005072	Бутадион® мазь 5% 20 г	G02048A, размер партии 1600 уп.	АО «Гедеон Рихтер», Венгрия	ОПС ДГП «НЦЭС» г. Костанай	Маркировка
14.06.2010 г.	РК-ЛС-5N№009539	Эскапел таблетки 1,5 мг №1	T9C001T, размер партии 500 уп.	АО «Гедеон Рихтер», Венгрия	ОПС ДГП «НЦЭС» г. Костанай	Маркировка
14.06.2010 г.	РК-ЛС-5N№010291	Эуфиллин таблетки 0,15 г №30	370310, размер партии 5040 уп., 380310, размер партии 5760 уп., 440310, размер партии 5040 уп.	Борисовский завод медицинских препаратов ОАО, Беларусь	ОПС ТФ «НЦЭС» г. Шымкент, ОПС ДГП «НЦЭС» г. Костанай, ОПС ДГП «НЦЭС» г. Усть-Каменогорск	Маркировка
25.06.2010 г.	РК-ЛС-5N№015089	Гентамицина сульфат раствор для инъекций 4% 2 мл №10	290310, размер партии 4030 уп., 190310, размер партии 186 уп.	Борисовский завод медицинских препаратов ОАО, Беларусь	ОПС ДГП «НЦЭС» г. Павлодар, ОПС ТФ «НЦЭС» г. Шымкент	Маркировка

25.06.2010 г.	РК-ЛС-5N015490	Тиамин хлорид 5%, раствор для инъекций 1 мл №10	110310, размер партии 5022 уп., 160310, размер партии 6014 уп., 170310, размер партии 4340 уп., 461109, размер партии 1178 уп.	Борисовский завод медицинских препаратов ОАО, Беларусь	ОПС ДГП «НЦЭЛС» г. Павлодар, ОПС ТФ «НЦЭЛС» г. Шымкент	Маркировка
25.06.2010 г.	РК-ЛС-5N014782	Пиридоксин гидрохлорид 5%, раствор для инъекций 1 мл №10	250410, 260410, размер партии 4960 уп., 1040909, 1050909, 1060909, размер партии 8928 уп.	Борисовский завод медицинских препаратов РУП, Беларусь	ОПС ДГП «НЦЭЛС» г. Павлодар, ОПС ТФ «НЦЭЛС» г. Шымкент	Маркировка
28.06.2010 г.	РК-ЛС-5N015491	Цианокобаламин 500 мкг/мл, раствор для инъекций 1 мл №10	090110, размер партии 5022 уп.	Борисовский завод медицинских препаратов РУП, Беларусь	ОПС ТФ «НЦЭЛС» г. Шымкент	Маркировка

На указанные лекарственные средства не выданы сертификаты соответствия. Запрещается реализация данных партий продукции на территории Республики Казахстан.

По решению Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности при проведении плановых проверок объектов фармацевтической деятельности территориальными подразделениями Комитета в случае выявления в обращении указанных лекарственных средств будут приняты меры по их изъятию с последующим информированием Комитета.

Информация предоставлена Отделом сертификации РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ПИОГЛИТАЗОН. ПЕРЕСМОТР ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Нидерланды. Вплоть до 9 сентября 2007 г. Центр Фармаконадзора Нидерландов (Lareb) получил сообщения о 77 побочных эффектах перорального антидиабетического препарата пиоглитазон. О развитии сердечной недостаточности отмечалось только в одном случае, сообщения же об инфаркте миокарда отсутствовали. (В 2000 г. в Японии листок-вкладыш был обновлен, и в него была включена информация о сердечных побочных эффектах, связанных с пиоглитазоном; см. WHO Pharmaceuticals Letters No 4, 2000).

Сообщения в базе данных ICSR ВОЗ:

Пиоглитазон

Общее число – 4273 сообщения из 22 стран (2000–2008)

Сердечная недостаточность – 405

Левожелудочковая сердечная недостаточность – 14

Инфаркт миокарда – 74

www.lareb.nl

WHO Pharmaceutical Newsletter No. 3, 2008