

# ФАРМАЦИЯ



# КАЗАХСТАНА



2014

5

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств, оперативные материалы Фармакологического и Фармакопейного центров Минздрава РК.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической

Ежемесячное издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.

деятельности аптечных организаций и медицинских центров.

- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

## ПОДПИСКА НА 2014 ГОД

### Алматы

- 1 мес. – 770,35
- 3 мес. – 2 311,05
- 6 мес. – 4 622,10
- 12 мес. – 9 244,2

### Регион: город

- 1 мес. – 780,65
- 3 мес. – 2 341,95
- 6 мес. – 4 683,90
- 12 мес. – 9 367,800

### Регион: район/село

- 1 мес. – 784,27
- 3 мес. – 2 352,81
- 6 мес. – 4 705,62
- 12 мес. – 9 411,24

## ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Полноцветная обложка (20,5x27,9 см, А4 формат) – 70 350 тенге.

Полноцветный вкладыш (20,5x27,9 см, А4 формат) – 64 630 тенге.

При размещении рекламного модуля необходимо наличие разрешения на рекламу.



Оформить подписку можно в любом отделении связи республики (подписной индекс в каталоге АО «Казпочта» – 75888) или в территориальных филиалах и структурных подразделениях РГП «НЦЭС», в отделе распространения журнала в Алматы в течение всего 2013 года.

По вопросам оформления подписки, размещения научных статей и рекламных материалов обращаться

по телефону: **8 (727) 273 35 84, 273 03 73.**

Факс: **8 (727) 273 63 80;**

mailto: [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz), [pharmkaz@mail.ru](mailto:pharmkaz@mail.ru)

## *Уважаемые читатели!*

**В** пятом номере журнала «Фармация Казахстана» освещаются некоторые вопросы фармаконадзора и проблемы применения во врачебной практике биосимиляров.

В последние десятилетия объём фармацевтического рынка стремительно растёт. Появляются новые, более эффективные лекарства. В их числе биологические препараты и биосимиляры, открывающие широчайшие возможности перед медициной в плане эффективного лечения многих заболеваний. Однако оригинальные биопрепараты весьма дороги, поэтому на рынок выводятся биосимиляры, более доступные по цене, обладающие благоприятным профилем безопасности и высокими показателями эффективности.

Таким образом, в настоящее время производство биосимиляров является важнейшим драйвером развития фармацевтического бизнеса во всем мире в целом и странах СНГ в частности. Поэтому эта тема стала одной из основных на IV Международной научно-практической конференции «Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств. Биосимиляры в свете современных требований». С материалами конференции можно ознакомиться в рубрике «Фармаконадзор и безопасность лекарственных средств».

Из них вы узнаете, как развивается рынок биосимиляров в странах ближнего и дальнего зарубежья, какие задачи стоят перед производителями лекарственных средств, регуляторными органами и докторами.

Также мы публикуем результаты исследований безопасности биосимиляров. Особое внимание – на правильность заполнения карт-сообщений врачами, благодаря которым и удается выявлять побочные действия лекарственных препаратов.

Также вы можете прочитать о проблемах, над которыми в настоящее время работают ученые Центра наук о жизни Назарбаев Университета. Их исследования связаны с самым актуальным направлением современной медицины – биоинжинирингом.

Международному дню клинических исследований, отмечаемому в мае, посвящена статья кандидата медицинских наук Г.Х. Жансариной.

В мае произошло еще одно событие, которое уже вошло в историю отечественной медицины. Это Первый республиканский конгресс ведущих врачей Казахстана, проведенный в Алматы и объединивший специалистов самых разных отраслей медицины. В его работе приняли участие 350 лучших медицинских работников из всех регионов нашей страны, а также врачи и ученые России, Украины и Казахстана. Помимо официальных докладов были проведены мастер-классы, а на диалоговых площадках специалисты делились опытом, знакомились с современными методами диагностики и лечения в кардиологии, терапии, общей практике. Об этом событии читайте в рубрике «Новости медицины и фармации».

Форумы, конференции, конгрессы направлены на повышение квалификации фармацевтов и медицинских работников и проводятся в рамках государственной программы в области здравоохранения. Такие мероприятия дают возможность дополнительно получить знания, без которых современный врач обойтись не может. А это значит, что наши доктора будут применять накопленный опыт и знания на практике, что скажется на качестве лечения всех казахстанцев.

*Ф. СУЛЕЕВА,  
заместитель главного редактора  
журнала «Фармация Казахстана»*

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Б.К. Султанбаева**

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ  
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Ф.Э. Сулеева**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Л. М. Ахметниязова (Казахстан)  
С.М. Адекенов (Казахстан)  
А.А. Аканов (Казахстан)  
А.И. Гризодуб (Украина)  
В.Л. Дорофеев (Россия)  
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)  
С.З. Каирбекова (Казахстан)  
М.К. Мамедов (Азербайджан)  
Е.В. Матвеева (Украина)  
Л.Ю. Пак (Казахстан)  
Д.А. Рождественский (Беларусь)  
Д.А. Сычев (Россия)  
Т.Ш. Шарманов (Казахстан)  
Е.В. Гладох (Украина)

**КОРРЕСПОНДЕНТ**

**Н.В. Тодорова**

**СПЕЦИАЛИСТ ОТДЕЛА РЕДАКЦИИ**

**Ж. Кенжегалиева**

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА**

**Г. Албаева**



**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

050004, РК, г. Алматы  
пр. Абылай хана, 63, оф. 315  
тел.: +7 (727) 273 03 73  
факс: +7 (727) 273 55 00  
e-mail: [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz); [pharmkaz@mail.ru](mailto:pharmkaz@mail.ru)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Ш.А. Байдуллаева  
Н.А. Гунько  
У.М. Датхаев  
Р.С. Кузденбаева  
В.Н. Локшин  
Д.М. Сабденалиев  
С.Е. Султанов  
З.Н. Сыбанкулова  
А.У. Тулегенова  
С.Н. Шин

**ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ**

ТОО VEDA PRESS  
РК, г. Алматы, пр. Абая, 68/74  
тел.: +7 (727) 266 55 87  
Подписано к печати 25.05.2014 г.  
Тираж — 1500 экз. Заказ № 3212

**ТЕРРИТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ**

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,  
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан

Журнал зарегистрирован Министерством  
культуры, 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 03 73

**Подписной индекс: 75888**

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Для оформления обложки использованы фотографии, любезно предоставленные Тимуром САЛИЕВЫМ, ведущим научным сотрудником департамента регенеративной медицины и искусственных органов, и Кариной БЕКТУР, ассистентом исследователя департамента биоинженерии, клеточных технологий и клеточной терапии Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Также выражаем благодарность руководству Центра наук о жизни и сотрудникам департамента коммуникаций и маркетинга Назарбаев Университета.

## СОДЕРЖАНИЕ

### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ.....4**

#### **СОБЫТИЕ**

- Н. ТОДОРОВА.* Фармаконадзор Казахстана: равнение на лучший мировой опыт.....5  
 Резолюция IV Международной научно-практической конференции «Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств. Биосимиляры в свете современных требований».....8

#### **ФАРМАКОНАДЗОР И МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

- Р.С. КУЗДЕНБАЕВА.* Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств. Биосимиляры: настоящее и будущее.....9  
*Е.В. МАТВЕЕВА.* Отсутствие эффективности лекарственных средств или отсутствие эффектов лечения?.....13  
*С.Б. СЕТКИНА.* Реализация активных методов мониторинга безопасности ЛС в Республике Беларусь.....19  
*С.К. ЗЫРЯНОВ. Ю.Б. БЕЛОУСОВ.* Оценка эквивалентности оригинальных и воспроизведенных биологических лекарственных средств.....23  
*Т.С. НУРГОЖИН.* Перспективы развития рынка биотехнологических лекарственных средств в Казахстане...27

### **НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ.....30**

#### **ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА**

- Б.Н. БИЩЕКОВА, Э.К. ШУКЕНОВА, В.Н. ТАРАСОВ, А.С. ТАЙБОГАРОВА, А.С. АЙТБАЕВА.* Опыт применения эпидуральной анестезии при родах.....36  
*С.Ш. ИСЕНОВА, Б.Н. БИЩЕКОВА, Э.К. ШУКЕНОВА, Г.К. КАЛДЫБАЕВ, С.Б. БАЙДИЛЬДАЕВА.* Жүктілік кезіндегі бактериалды вагинозды емдеудің қазіргі кездегі заманауи тәсілдері.....39

#### **АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА**

- Г.Х. ЖАНСАРИНА.* 20 мая – Международный день клинических исследований.....42

#### **ІЗДЕНІС. ЗЕРТТЕУЛЕР. ТӘЖІРИБЕЛЕР**

- Б.А. ДОСЖАНОВА, С.Е. КЕЛІМХАНОВА, Л. Г. САТАЕВА, Б.Т. СЕЙДАХМЕТОВА, А.Ф. ӨМІРЗАҚОВА,*  
*Р.Д. СМАИЛОВА.* Көміртек диоксидімен экстракциялау технологиясын дәрілік қалыптар өндірісінде қолдану...45  
*Ж.К. БУЛЕГЕНОВА, З.Б. САКИПОВА, Б.Ж. АБДИМАНОВА.* Бақыршық кен орнынан алынған шунгиттің рентгенофазды анализі.....49

#### **ANALYSIS. CONJUNCTURE. PROSPECTS**

- Z.B. SAKIPOVA, G.S. AKYSHBAEVA, A.S. MAMATOVA, F.B. SARDARBEKOVA.* Marketing research of pharmaceutical market of probiotics, prebiotics and synbiotics in Kazakhstan.....52  
*O.V. SERMUKHAMEDOVA, Z.B. SAKIPOVA, L.N. IBRAGIMOVA, G.B. NADEN.* Pharmaceutical market analysis of drugs for vaginal and rectal use.....57

ПРИКАЗ №320 ОТ 30 АПРЕЛЯ 2014 года

## «О ВОЗОБНОВЛЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

В соответствии с пунктом 9 Правил запрета, приостановления или изъятия из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных постановлением Правительства Республики Казахстан от 5 декабря 2011 года №461, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Возобновить медицинское применение следующих лекарственных средств:

Актовегин® 40 мг/мл, раствор для инъекций в ампулах 5 мл, производства «Никомед Австрия ГмбХ», регистрационный номер от 21 апреля 2010 года РК-ЛС-5№015810;

Натрия хлорид 0,9%, раствор для инъекций во флаконе по 200 мл, производства «Келун фармацевтический завод», Китай, регистрационный номер от 26 июня 2013 года РК-ЛС-5№011781;

Натрия хлорид 0,9%, раствор для инъекций во флаконе по 250 мл, производства «Хуашидан АК», Китай, регистрационный номер от 23 сентября 2010 года РК-ЛС-5№009407;

Винпосан® 0,5%, раствор для инъекций в ампулах по 2 мл №5, производства АО «Химфарм», Казахстан, регистрационный номер от 19 сентября 2011 года РК-ЛС-5№011857;

Пирацетам 20%, раствор для инъекций в ампулах по 5 мл №5, производства АО «Химфарм», Казахстан, регистрационный номер от 20 января 2010 года РК-ЛС-5№015172;

Пирацетам 20%, раствор для инъекций в ампулах по 5 мл №10, производства «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь, регистрационный номер от 22 января 2010 года РК-ЛС-5№013162 (срок регистрации истек 22 января 2014 года).

2. Экспертной организации разместить соответствующие сведения в Государственном реестре ле-

карственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Республики Казахстан.

3. Государственному учреждению «Департамент Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан по городу Алматы» довести настоящий приказ до сведения владельца регистрационных удостоверений лекарственных средств.

4. Территориальным департаментам Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан в течение пяти календарных дней довести настоящий приказ до сведения:

управлений здравоохранения, департаментов таможенного контроля областей и городов Астана и Алматы, ТОО «СК-Фармация»;

субъектов фармацевтической деятельности через средства массовой информации и специализированные печатные издания.

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя председателя Комитета Ф.У. Макееву.

6. Настоящий приказ вступает в силу со дня его подписания.

*Основание:* Положительные результаты проведенной РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан экспертизы от 25 апреля 2014 года №003/6697, от 29 апреля 2014 года – №003/6941.

Председатель  
Л. АХМЕТНИЯЗОВА

### БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

#### Валсартан: новые данные по безопасности

FDA информирует об изменениях, внесенных в описания препаратов, содержащих валсартан. В период постмаркетинговых наблюдений при применении валсартана был зафиксирован буллезный дерматит. При одновременном применении литийсодержащих ЛС с антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, отмечалось обратимое повышение содержания лития в сыворотке крови и усиление его токсических проявлений. В связи с этим рекомендуется контроль содержания лития в сыворотке крови.



rlsnet.ru

## ФАРМАКОНАДЗОР КАЗАХСТАНА: РАВНЕНИЕ НА ЛУЧШИЙ МИРОВОЙ ОПЫТ

В работе IV международной научно-практической конференции «Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств. Биосимиляры в свете современных требований», состоявшейся в апреле текущего года, приняли участие известные эксперты из многих зарубежных стран. Европейскую делегацию, к примеру, возглавил Стен ОЛССОН, эксперт Центра ВОЗ по международному лекарственному мониторингу, главный сотрудник Центра мониторинга г. Упсала, уже не в первый раз принимающий участие в казахстанских форумах по фармаконадзору и безопасности ЛС. Широко была представлена на конференции российская фармацевтическая наука и национальные службы ФН стран Содружества.



**«З**а последние годы роль фармаконадзора возросла во всем мире. Сегодня рассматривается множество вопросов, связанных с повышением эффективности и безопасности лекарственных средств, проведением мониторинга по общемировым стандартам, распространением фальсифицированной медицинской продукции, – отметил председатель организационного комитета конференции, ответственный секретарь Министерства здравоохранения Республики Казахстан С. МУСИНОВ. – Фармаконадзор уже можно назвать специальной научной дисциплиной, имеющей собственные научные принципы и методологию, национальные и международные центры, научные общества, специальные журналы и веб-сайты».

Актуальности алматинскому форуму придало и то обстоятельство, что в ближайшее время истекает срок патентной защиты 30 с лишним оригинальных биотехнологических препаратов, требующих особого внимания при регистрации, маркетинговании и проведении пострегистрационного контроля безопасности применения. Не случайно доклады и сообщения о биосимилярах были заявлены в программе конференции.

«Обсуждение этих проблем на международных научно-практических конференциях с участием организаторов здравоохранения, учёных, врачей, фармацевтов, то есть всех тех, кто осуществляет фармаконадзор в отечественных фармацевтических компаниях, позволит нам обменяться опытом и гармо-

«низоровать национальное законодательство с требованиями других стран», – убежден Серикбол Рахимканович.

Высоко оценили актуальность и авторитетность конференции, организованной Министерством здравоохранения РК, Комитетом контроля медицинской и фармацевтической деятельности, Национальным центром экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, Ассоциацией международных фармацевтических производителей в РК и Ассоциацией клинических фармакологов и фармацевтов РК, и другие гости. В их числе вице-министр здравоохранения РК Эрик Абенович БАЙЖУНУСОВ, президент Казахской академии питания, академик РАМН и НАН РК, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии РК, заслуженный деятель науки РК Торегельды Шарманович ШАРМАНОВ.

За два дня работы участники форума обсудили широкий круг вопросов. Началось пленарное заседание с доклада главного модератора конференции, начальника управления фармакологической экспертизы НЦЭЛС, академика НАН РК, лауреата Государственной премии РК Раисы Салмаганбетовны КУЗДЕНБАЕВОЙ («Фармаконадзор, биосимиляры и фальсификация лекарственных средств в РК: настоящее и будущее»). Затем с презентацией «Фармаконадзор – гарантия качества фармацевтической системы поставки» выступил магистр фармации Стен Олссон.

Актуальной для любой национальной системы здравоохранения теме посвятила свое выступление директор департамента пострегистрационного надзора Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения Украины Елена Валерьевна МАТВЕЕВА («Значение активных методов сбора информации для здравоохранения»).

Теме биосимиляров, заявленной в повестке дня, уделялось особое внимание. Консультант клинической фармакологии Стационарной клиники Барселоны, председатель Европейской ассоциации клинической фармакологии и терапии, доцент кафедры фармакологии университета Барселоны, профессор Гонсало-Грегорио Кальво РОХАС рассказал о применении биосимиляров в Европейском союзе, об их влиянии на систему здравоохранения. Также он познакомил слушателей с действующей нормативной правовой базой ЕС, регулирующей их применение. Развил тему глава медицинского департамента Европы компании «Сандоз Биофармасьютикалс» Мэтью ТЁР-НЕР. В своем выступлении («Клинический опыт применения биосимиляров в Европе: опасения и практика») он сделал обстоятельный анализ проб и ошибок, успехов и ожиданий европейских клиницистов. Расширила познания аудитории в этом вопросе Изабелла СЛОВИК, медицинский директор и директор по фармаконадзору группы «Польфарма» («Сравнительные аспекты старого и нового законодательства Евросоюза»).

Дополнил картину происходящего в этой отрасли и доклад «Оценка безопасности биоаналогов: реалии сегодняшнего дня» профессора кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктора медицинских наук Сергея Кенсариневича ЗЫРЯНОВА. Директор департамента организации и развития трансляционной медицины и долголетия Центра наук о жизни Назарбаев Университета, доктор медицинских наук, профессор Талгат Сейжанович НУР-ГОЖИН сделал обстоятельный анализ перспектив развития рынка биотехнологических лекарственных средств в Казахстане.

Миклош СЕБЕСТА, медицинский консультант фармацевтической компании EGIS, на конкретном препарате показал, как сложен путь биосимиляров на рынок («Научные основы европейской регистрации биосимиляра инфликсимаб»).

Со многими аспектами деятельности ФН познакомили участников конференции зарубежные эксперты. Так, профессор факультета фармации Университета Мармара, руководитель отдела токсикологии, фармакогенетики и безопасности лекарственных средств Семра САРДАС провела презентацию «Мониторинг побочных действий в клинических исследованиях». Франсуа ВЕРРЬЕР, директор по медицинским вопросам Лаборатории Иннотек Интернациональ (Франция), сделала доклад – «Оперативное участие фармацевтической компании в отслеживании побочных явлений лекарственных средств во время проведения клинических испытаний».

Познавательным был блок, касающийся конкретного опыта проведения фармаконадзора, мониторинга безопасности ЛС, методов борьбы с фальсифицированными препаратами в других странах. Как известно, в настоящее время фармаконадзор в Казахстане находится в процессе перехода на европейские стандарты, и опыт коллег из других стран для нас весьма ценен.

Каждый раз на подобных форумах самым интересным из собственного опыта делится директор по безопасности компании «Санофи» в Евразийском регионе Юрий Викторович ОРЛОВ. Не стал исключением и его нынешний доклад – «Борьба с фальсификацией лекарственных средств в регионе Евразия». Презентации Юрия Викторовича не просто информативны и содержательны, они еще и зрелищны: в них много видеоматериалов о проведенных рейдах по пресечению деятельности подпольных производителей лекарств. Материал эксклюзивный и очень впечатляет!

Было чем поделиться с коллегами в этом вопросе еще одному докладчику, Сергею Владимировичу СУРУ – директору по взаимодействию с регуляторными органами корпорации «Артериум», в которой разработана серьезная Программа противодействия фальсификации лекарственных средств, с которой и познакомил аудиторию докладчик.

О методах проведения мониторинга безопасности ЛС и осуществлении фармаконадзора в Республике Беларусь, а также результатах внедрения новых активных методов рассказала коллегам Светлана Борисовна СЕТКИНА, главный специалист Республиканской клиничко-фармакологической лаборатории УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» МЗ Беларуси.

Не менее насыщенным по тематике и количеству докладчиков стал второй день конференции. Он открылся сообщением «Обзор нового законодательства ЕС по фармаконадзору – реализация и перспективы» вице-президента Глобального подразделения по фармаконадзору и эпидемиологии Управления политики по ФН Анны-Марии ДЕ-ФЕРРАН.

Интересное видение темы «Аудит по фармаконадзору с фокусом на взаимодействие двух систем (ФН и система обеспечения качества)», с которой, наверняка, сталкиваются все, кто работает в фармацевтической отрасли, предложил Дон Моуддин НИЗАМУДДИН, исполнительный директор компании ZigZag Associates Ltd PVCON.

Следующий докладчик – магистр фармации, PhD, специалист-консультант фармаконадзора Надежда ЯСТРЕБОВА – познакомила участников алматинской конференции с Программой ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. Какие позиции достигнуты в ее реализации Казахстаном и другими странами, членами этой программы? Взгляд на регионы представителя УМС очень заинтересовал слушателей.

На стыке фармации и клинической медицины оказалась тема, предложенная для обсуждения Еленой Валерьевной МАТВЕЕВОЙ. Название ее выступления уже содержало в себе вопрос («Отсутствие эффективности лекарственных средств или отсутствие эффекта лечения?»). Ответов много, в презентации российский эксперт дает лишь некоторые из них.

Вот так в ходе конференции и копился багаж знаний участников. Они узнали много нового, полезного и интересного о современном фармаконадзоре, биосимилярах и особенностях их применения.

Глубоко символическое название для своей презентации выбрал один из самых молодых участников – Евгений Юрьевич ЧУДАКОВ, менеджер по безопасности ЛС ООО «Амджен». Оно звучало так: «Требование системы фармаконадзора: Не навреди!». Ведь, по большому счету, ради этой святой, проверенной веками заповеди и проводятся все мероприятия под флагом фармацевтического надзора. Ради того, чтобы знать предельно точно, как не навредить больному человеку, сделать максимально эффективными и безопасными лекарства, которыми лечатся люди, и собираются на такие мероприятия профессионалы со всего мира. ■

Наталья ТОДОРОВА



**Б**езопасность лекарственных средств является ключевой составляющей государственной политики в сфере здравоохранения Республики Казахстан. Особенностью современного фармацевтического рынка является быстрое увеличение доли биологических фармацевтических препаратов, являющихся сложными белковыми соединениями, копии которых сложно воспроизвести, поскольку даже небольшие различия в производственном процессе могут привести к получению другого продукта. Конференции по теме фармаконадзора и биосимиляров, проводимые органами здравоохранения РК при поддержке «Санофи», дают углубленные знания об обновленных руководствах в ЕС и фармаконадзоре биосимиляров, что позволит гарантировать их безопасность для пациентов.

Компания «Санофи» уделяет особое внимание данным вопросам, поскольку по европейским требованиям для биосимиляров обязательным является предоставление плана управления рисками для постоянного сбора данных по безопасности и иммуногенности после выпуска препарата на рынок. Регуляторные органы, в частности ЕМА, признают потенциальные риски биосимиляров, поскольку в отношении некоторых из них взаимозаменяемость и замещение могут повлечь за собой клинические последствия для пациента.

Также специалисты «Санофи» постоянно проводят мониторинг рынка в целях выявления контрафактных лекарственных средств. Во всех филиалах действует горячая линия для работы с обращениями потребителей, проводится поиск и регулярные контрольные закупки. По каждому факту проводятся внутренние расследования, результаты которых впоследствии передаются правоохранительным органам и органам здравоохранения.

Франк ХАМАЛЯН,  
генеральный директор компании «Санофи»  
в странах Центральной Азии

# РЕЗОЛЮЦИЯ

## IV МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ФАРМАКОНАДЗОР И ФАЛЬСИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. БИОСИМИЛЯРЫ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ»

**В**о исполнение приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 26.02.2014 г. №114 «О проведении IV Международной научно-практической конференции «Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств. Биосимиляры в свете современных требований» 17-18 апреля 2014 года в Конгресс-холле гостиницы Atakent Park Hotel (г. Алматы) состоялась IV Международная научно-практическая конференция «Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств. Биосимиляры в свете современных требований».

Организаторами конференции выступили: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК, республиканское государственное предприятие «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, Ассоциация международных фармацевтических производителей в Республике Казахстан, Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК.

IV Международная научно-практическая конференция «Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств. Биосимиляры в свете современных требований» была посвящена современным проблемам фармаконадзора и фальсификации лекарственных средств, перспективам биосимиляров.

В работе конференции приняли участие специалисты из Казахстана, России, Украины, Беларуси, Киргизии, Узбекистана, Азербайджана, Турции, Франции, Испании, Польши, Швеции и других стран Европы и Азии. Стен ОЛССОН, руководитель международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности лекарственных средств, представил доклад «Фармаконадзор – гарантия качества фармацевтической системы», где акцентировал внимание на необходимости совершенствования системы фармаконадзора как важнейшего элемента контроля эффективности, качества и безопасности лекарственных средств.

Доклад представителя координационного центра ВОЗ по мониторингу безопасности лекарственных средств Н. ЯСТРЕБОВОЙ – «Программа ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. Казахстан и другие страны-члены региона глазами УМС» – был посвящен вопросу глобального мониторинга безопасности лекарственных средств.

Отмечая актуальность и важность вопросов, рассмотренных на IV Международной научно-практической конференции, участниками была принята следующая резолюция, нацеленная на повышение контроля безопасности лекарственных средств:

- Гармонизация требований к мониторингу безопасности и эффективности лекарственных средств в РК и странах СНГ в свете Директивы 2010/84/ЕС Европарламента и Европейского союза.
- Подписание конвенции MEDICRIME, создание и внедрение в Казахстане и странах СНГ системы автоматизированного отслеживания обращения лекарственных средств, включающей использование индивидуальной маркировки внешней упаковки препаратов и меры пресечения распространения фальсифицированной медицинской продукции в РК (2014-2016 гг.).
- Рекомендовать ККМФД МЗ РК включение вопросов фармаконадзора и фальсификации медицинской продукции в план работы фармацевтического инспектората (2014-2016 гг.).
- В Республике Казахстан внедрить когортные исследования «случай-контроль» как один из инструментов активного мониторинга побочных реакций лекарственных средств стационарных больных во фтизиатрии (январь 2015 г.-2018 г.).
- Разработать требования к постмаркетинговому контролю безопасности применения биосимиляров в Казахстане на основе опыта фармаконадзора биосимиляров в Европе, а также к проведению изучения особенностей иммуногенности биосимиляров (2014-2016 гг.).
- Рекомендовать Министерству здравоохранения РК проведение в 2016 г. V конференции «Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств. Биосимиляры в свете современных требований». ■

**Р.С. КУЗДЕНБАЕВА,**

академик НАН РК, лауреат государственной премии РК, начальник управления фармакологической экспертизы Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники МЗ РК

## ФАРМАКОНАДЗОР И ФАЛЬСИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

# БИОСИМИЛЯРЫ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

**Фармаконадзор это научно-практическая деятельность, связанная с выявлением, оценкой, анализом и профилактикой нежелательных явлений при применении лекарственных средств. Фармаконадзор сегодня превратился в государственную систему сбора и научной оценки информации о побочных реакциях на лекарственные средства при их медицинском применении с целью принятия соответствующих регуляторных мер по их предупреждению.**



### К ИСТОРИИ ФАРМАКОНАДЗОРА

В 60-е годы прошлого столетия разыгралась всем известная «талидомидная катастрофа», когда в мире были зафиксированы массовые случаи рождения детей с уродствами из-за применения женщинами во время беременности препарата «Талидомид», который широко рекламировался в западных странах как седативное средство. Половина этих детей, жертв «Талидомида», не дожили до года. После этой масштабной трагедии регуляторные органы ввели обязательное изучение в эксперименте на животных тератогенности всех вновь рекомендуемых лекарственных средств.

### ОТКРЫТИЕ НОВОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ

Поскольку тесты препаратов на беременных животных не очень гуманны, ученые бились над задачей создания модели, при использовании которой были

бы получены адекватные результаты при минимальном вреде для подопытных.

Таким решением стали эмбриональные стволовые клетки. С их помощью было выявлено, что талидомид оказывает влияние на 1000 различных генов плода. Открытие немецких ученых решило одновременно две проблемы: изучения механизмов влияния препаратов на плод и сохранения жизни животным.

Необходимость изучения лекарственных средств на тератогенность продиктована тем, что (по данным литературы) 78% беременных женщин принимают те или иные лекарственные препараты. Следует отметить, что талидомидная эмбриопатия явилась основанием для создания системы фармаконадзора.

В это же время Всемирная организация здравоохранения инициировала международную программу по безопасности лекарств, благодаря чему в 1967 году принимается резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения, положившая начало международной системе мониторинга безопасности ЛС.

« Фармаконадзор должен осуществляться во все периоды жизненного цикла лекарства, а именно от разработки молекулы, доклинических и клинических исследований (предрегистрационный период) до пост-регистрации.

Необходимо отметить, что за долгие десятилетия системой фармаконадзора были сформированы жесткие требования к лекарственным средствам (рисунок 1).

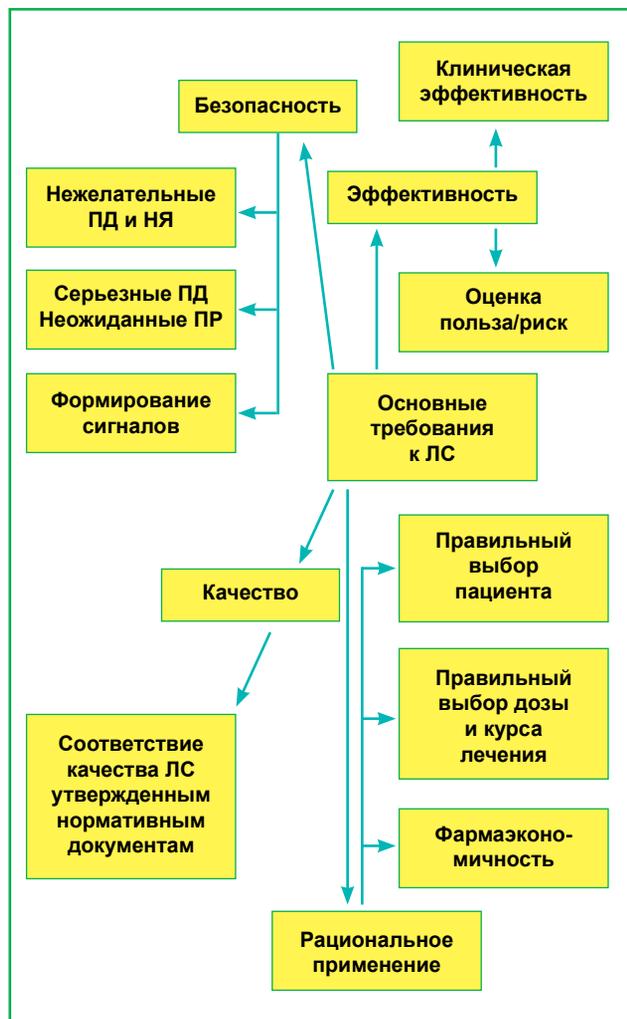


Рисунок 1 – Требования, предъявляемые к лекарственным средствам

### ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РК И СТАНОВЛЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

Фармакопея обеспечивает стандарты для независимой проверки качества лекарств в любое время и в течение всего их срока хранения. В нашей республике создана национальная фармакопея, очередной выпуск которой ожидается в конце текущего года.

В настоящее время в Казахстане происходит гармонизация законодательства с надлежущими практиками фармацевтического рынка (документы группы GXP) других стран и, в частности, с Правилами

организации производства и контроля качества ЛС (рисунок 2).

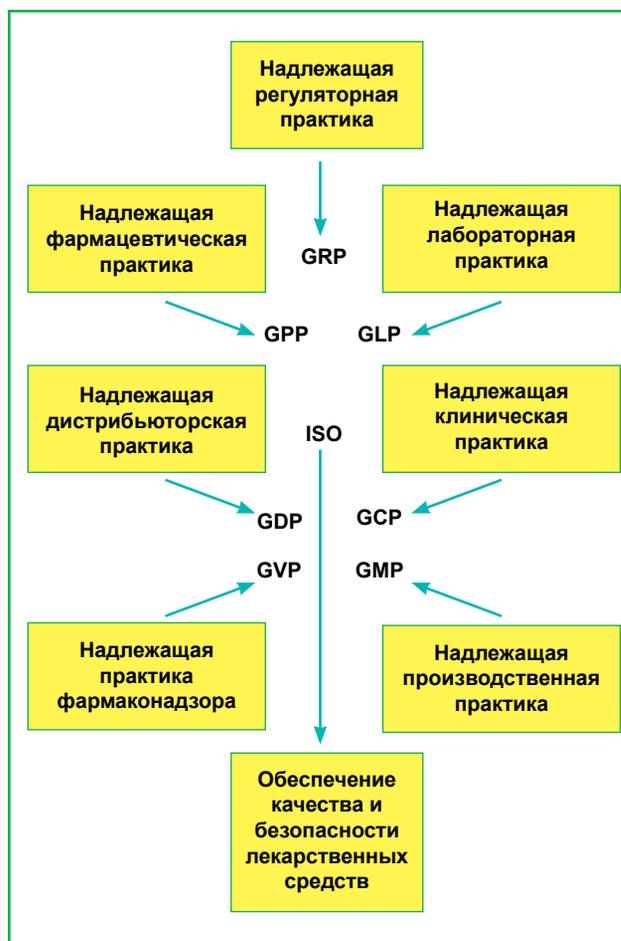


Рисунок 2 – Надлежащие практики (GXP) в обеспечении качества и безопасности ЛС

Казахстан является официальным наблюдателем в Комиссии Европейской фармакопеи и членом Конвенции Американской фармакопеи. 8 апреля 2014 года в Лондоне Агентством по регулированию лекарственных средств Великобритании и Министерством здравоохранения Республики Казахстан в лице РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» заключен договор о сотрудничестве в области гармонизации Государственной фармакопеи РК с Британской фармакопеей.

Соблюдение принципов надлежащих практик на фармацевтическом рынке является гарантией качес-

тва и безопасности применения лекарственных препаратов.

Недостатком внедрения принципов группы GXP в Казахстане является отсутствие системности. Не разработаны надлежащим образом принципы GLP, GCP и других видов практик, что не дает возможности надежно обеспечить безопасность пациентов при медицинском применении лекарственных средств.

В настоящее время цели и задачи фармаконадзора значительно расширились, рассматривается множество вопросов, направленных на повышение эффективности мониторинга безопасности лекарственных средств при их медицинском применении.

Появилась возможность раннего выявления риска, связанного с приемом ЛС, предупреждения побочных реакций, содействия специалистам здравоохранения и пациентам в проведении оптимальной оценки соотношения «польза-риск».

Европейская система фармаконадзора является мощным отлаженным механизмом. Благодаря открытости и доступности информации о деятельности европейских организаций по ФН имеется возможность использовать их опыт.

Таким образом, осуществление фармакологического надзора за ПД ЛС является одним из главных направлений государственной политики в сфере лекарственного обращения. Для осуществления этой политики в Казахстане имеется соответствующее правовое и организационное обеспечение. В Кодексе «О здоровье народа и системе здравоохранения» есть статья 85 – «Мониторинг побочных действий ЛС». В ней указано следующее:

- Мониторинг побочных действий ЛС проводится в медицинских и фармацевтических организациях.
- Субъекты здравоохранения обязаны письменно информировать уполномоченный орган обо всех побочных действиях ЛС.

В приказе министра здравоохранения РК №647 от 3 ноября 2010 г. четко обозначены задачи Национального центра экспертизы ЛС, ИМН и МТ:

1. Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделений медицинского назначения и медицинской техники МЗ РК – уполномоченная организация по проведению систематизации, анализа и осуществления научной оценки поступающих сообщений о ПР ЛС.

2. В состав РГП «НЦЭЛС» входит управление доклинических и клинических исследований и мониторинга побочного действия лекарственных средств.

## **СОТРУДНИЧЕСТВО С ЦЕНТРОМ ВОЗ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРОГРАММЕ МОНИТОРИНГА ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛС**

В 2008 году Республика Казахстан была признана 85-й полноправной страной-участницей Международной программы ВОЗ по мониторингу лекарственных средств. Способы получения сообщений о побочных действиях могут быть разными. Это:

- Спонтанные сообщения.
- Клинические испытания.
- Активный мониторинг стационаров.
- Рецептурный мониторинг.
- Сравнительное изучение.
- Когортный мониторинг клинических явлений.

Мониторинг ЛС является составной частью системы информирования о побочных действиях лекарственных средств (рисунок 3).

На основании мониторинга Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК принимает следующие решения:

1. Об изменениях и дополнениях в инструкцию по применению лекарственного средства, изменении частоты ПД.
2. О переводе лекарственного средства из категории безрецептурного отпуска в категорию отпуска по рецепту врача.
3. О необходимости проведения дополнительных доклинических и/или клинических исследований.
4. О необходимости проведения дополнительного контроля качества лекарственного средства.
5. О приостановлении действия регистрационного удостоверения на лекарственное средство.
6. Об отзыве решения о государственной регистрации лекарственного средства, то есть запрещении применения препарата.

## **ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ВНЕДРЕНИЮ СИСТЕМЫ ФН В КАЗАХСТАНЕ**

По инициативе отдела мониторинга побочного действия лекарственных средств НЦЭЛС в целях объединения профессионалов фармацевтической отрасли была сформирована Рабочая группа для развития системы фармаконадзора в Казахстане, основанной на европейских стандартах. Объединение функционирует около года, однако сделано многое. Главное, что идею поддержали участники фармацевтического рынка Казахстана.

Одной из основных целей Рабочей группы является изучение руководящих принципов GVP. Переведены на русский язык все утверждённые в ЕС модули «Руководства по Надлежащей практике фармаконадзора». Планируется вовлечение в процесс обучения всех ответственных лиц за ФН фармацевтических компаний, не входящих в Евросоюз. Большую роль в обеспечении безопасности применения ЛС играют образовательные и информационные программы, семинары, мастер-классы для медицинских работников и населения. ►►

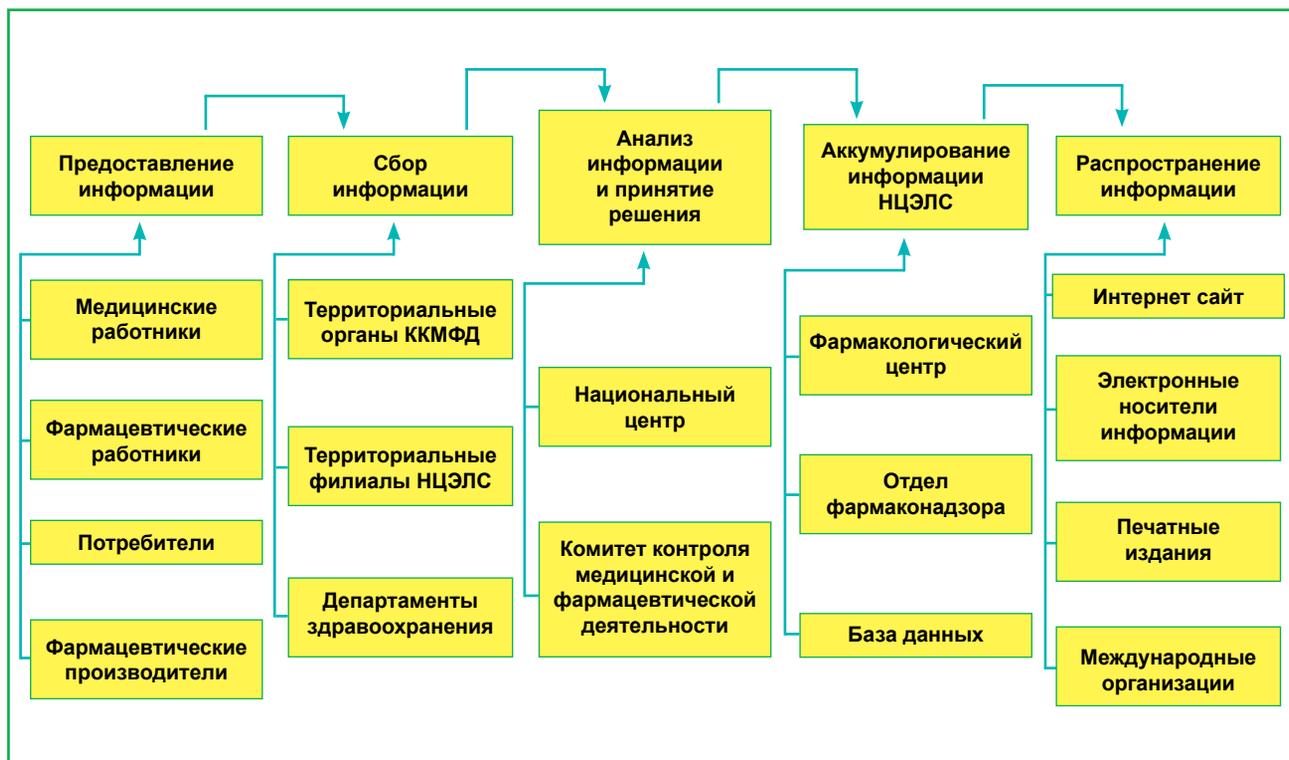


Рисунок 3 – Система информирования о побочных действиях лекарственных средств

В целях практического применения ФН в Казахстане планируется провести когортный мониторинг клинических явлений (КМКЯ) при лечении больных туберкулезом.

Примечательно, что в нем, как в более обширном исследовании, будут учтены все побочные явления, а не только подозреваемые реакции на лекарственное средство, как, например, в спонтанных сообщениях (таблица 1).

Таблица 1 – Когортный мониторинг клинических явлений в сравнении со спонтанными сообщениями

КМКЯ	Спонтанные сообщения
Определенная когорта (знаменатель известен)	Все пациенты, испытавшие воздействие лекарственного средства (знаменатель неизвестен)
Конкретное лекарственное средство (а)	Все лекарственные средства
Все побочные явления	Подозреваемые побочные реакции на лекарственное средство
Запланированное контрольное наблюдение	Контрольное наблюдение для конкретного случая
Определенный период мониторинга	Постоянный мониторинг на протяжении жизненного цикла продукта

Фармаконадзор в настоящее время включает в себя и рассмотрение следующих вопросов:

- медицинские ошибки;
- применение некачественных и фальсифицированных препаратов;
- использование лекарственных средств по неизученным и неразрешенным показаниям;

- острые и хронические отравления;
- смертность, вызванная ЛС;
- злоупотребление ЛС;
- неблагоприятное взаимодействие лекарств с химическими веществами, другими ЛС и пищевыми продуктами.

### ПРОБЛЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ БИОСИМИЛЯРОВ

Ещё один важный аспект гармонизации – решение проблем регулирования биологических лекарственных препаратов, биосимиляров. Вопрос применения их в медицинской практике тесно связан с функционированием системы фармаконадзора. Проблемы безопасности применения этих биологических препаратов связаны в основном с такими явлениями, как иммуногенность, взаимозаменяемость и замещение. В Казахстане при регистрации биосимиляров к ним предъявляются такие же требования, как и к оригинальным препаратам (приказ №735 от 18.11. 2009).

### БУДУЩЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАКОНАДЗОРА

Чего можно ждать от внедрения в отечественную фармацию системы фармаконадзора? Думаю, что со временем в обеспечении безопасности лекарственных средств будут заинтересованы все люди, а репортирование нежелательных явлений станет культурой поведения. Каждый из нас – фармацевтов, врачей и пациентов – должен стать активным участником будущего фармацевтического надзора. ■

**Е.В. МАТВЕЕВА,**

директор департамента пострегистрационного надзора  
ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», г. Киев

## ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЛИ ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ?

**Неэффективность это непредвиденная несостоятельность лекарственного средства (ЛС) вызывать фармакологическое действие. Отсутствие эффективности – тот случай, когда препарат был применен для лечения или профилактики заболевания согласно показаниям, указанным в его инструкции для медицинского применения, однако не вызвал ожидаемого эффекта.**



**О**тсутствие эффективности (ОЭ) ЛС может сигнализировать о ряде важных проблем\*. Например, о таких фармацевтических недостатках ЛС, как подделка препарата, низкая биодоступность дженерика, нарушение условий хранения или транспортировки ЛС и прочих. Проблемы могут возникнуть по причине взаимодействия ЛС, что в конечном итоге снижает абсорбцию препаратов, вызывает индукцию и/или ингибирование ферментов метаболизирующих систем. ОЭ может возникнуть по причине применения ЛС не по показаниям, неправильного применения: например, использования в несоответствующей дозе, при нарушении длительности лечения. Причиной ОЭ ЛС также может быть резистентность возбудителя инфекции или злокачественных клеток к ЛС, фармакогенетическая резистентность, возникновение толерантности и тахифилаксии.

### **ПРИМЕРЫ ОТСУТСТВИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛС**

Классический пример отсутствия ОЭ ЛС был описан De VUONO A. и соавторами в 2013 г.\*\*

Мужчина, 56 лет, в течение 5 лет успешно применял оригинальный аллопуринол для лечения подагры (Zyloric, 300 мг/день). Через 5 лет лечения была произведена замена оригинального препарата на дженерик. При этом пациент не менял диету. Через 2 недели после начала применения дженерика (пациент опять же не менял диету) он обратился к лечащему врачу с симптомами обострения подагры, которые были подтверждены клинически и лабораторно.

Больному вновь назначили оригинальный аллопуринол, и через 3 дня лечения у него исчезли клинические симптомы обострения подагры, а через 8 недель нормализовались и лабораторные показатели (мочевая кислота – 5,6 мг/дл, С-реактивный белок – 4,9 мг/дл).

В данном случае авторы предположили, что причиной отсутствия эффективности генерического аллопуринола была разница в 5% активного вещества или 20% в биоэквивалентности между оригинальным и генерическим препаратом. Особенно это ощутимо у пациентов с ускоренным метаболизмом P450 (CYP450). Не исключено, что причиной ОЭ генерического аллопуринола были различия во вспомогательных веще-



май, 2014

\* Meyboom R, Lindquist M, Flygare AK at al. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Saf.* 2000; 23(2): 95-99

\*\* De Vuono A, Palleria C, Scicchitano F, Avenoso T, De Sarro G, Gallelli L. Skin rash associated with generic itraconazole administration. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 2013, 1-3

« ствах готовых ЛС, которые также могут оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС.

Следующие примеры – из отечественного опыта. В одном из сообщений врач проинформировал об ОЭ средства для наркоза. При этом ОЭ подозреваемого ЛС было подтверждено изменениями показателей АД, сердечно-сосудистой системы, дыхания, состояния ЦНС, зафиксированных на мониторах. Проведенный контроль качества образцов подозреваемого в ОЭ ЛС, изъятых в лечебном учреждении, выявил, что в ампулах содержалась 40-процентная глюкоза, а не натрия оксibuтират. Таким образом, через информирование об ОЭ ЛС был выявлен фальсификат.

В качестве еще одного примера можно привести ситуацию с применением панкреатинсодержащих ЛС, используемых для лечения муковисцидоза у детей. Один панкреатинсодержащий препарат был заподозрен в ОЭ. Об этом свидетельствовало ухудшение самочувствия пациентов, в кале определялся свободный жир. Замена подозреваемого в ОЭ ЛС на другой панкреатинсодержащий препарат привела к улучшению состояния пациентов, исчезновению свободного жира в кале. Проведенный контроль качества подозреваемого ЛС не выявил несоответствующего качества препарата. Однако многовекторный анализ возникшей ситуации, инициированный сообщениями об ОЭ, явился основанием для принятия регуляторного решения МЗ Украины. Заявителю было рекомендовано из инструкции для медицинского применения подозреваемого в ОЭ ЛС удалить показание «муковисцидоз», а также детский возраст до получения дополнительных данных. С сентября 2013 г., согласно приказу МЗ Украины, это лекарственное средство не используется при лечении муковисцидоза и у детей.

### ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТА ЛЕЧЕНИЯ

Это довольно часто встречающаяся медицинская проблема, характеризующаяся недостижением/отсутствием ожидаемого результата от проведенного лечения (фармакотерапии), которая может возникнуть по разным причинам.

К основным причинам отсутствия эффекта от проводимого лечения можно отнести:

- неправильно установленный диагноз;
- неправильно назначенное лечение;
- недостаток знаний медицинского персонала;
- нарушение положений медико-технологических документов (инструкций по применению, протоколов лечения и прочего);
- безответственное самолечение;
- отсутствие приверженности пациента к лечению;
- особенности метаболизма организма потребителя ЛС.

Необходимо также учитывать, что среди целевой популяции, которой показано лекарство, могут существовать субпопуляции с риском отсутствия эффективности ЛС. Для определения таких подгрупп паци-

ентов необходимо выявлять и анализировать случаи подозреваемого ОЭ ЛС при их соответствующем применении по показаниям, указанным в инструкции по медицинскому применению.

Поэтому не следует отождествлять понятия «отсутствие эффективности ЛС» и «отсутствие эффекта от лечения».

Тем ни менее, при анализе карт-сообщений мы сталкиваемся с тем, что врачи достаточно часто отождествляют эти понятия, хотя реальная причина возникших ситуаций – медицинская ошибка.

### ПРОБЛЕМЫ, ВЫЯВЛЕННЫЕ ПРИ АНАЛИЗЕ СООБЩЕНИЙ ОБ ОТСУТСТВИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ЛС

В качестве примера приводим анализ 10 карт-сообщений (КС) об ОЭ АРВ ЛС, поступивших в департамент пострегистрационного надзора (далее – Департамент) ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (Центр) в 2013 г.

*Нарушения порядка информирования о случаях ПР и/или ОЭ ЛС.* Все сообщения об ОЭ АРВ ЛС поступили со значительным опозданием – от 6 месяцев до 1 года, при этом качество представленной информации оставляло желать лучшего. В частности, в полученных 10 сообщениях указывался только общий код основного диагноза (В.20). Врачи не отмечали наличие у пациента ВИЧ-ассоциированных, СПИД-индикаторных и сопутствующих заболеваний и состояний. Во всех случаях не указывались сопутствующие ЛС, применявшиеся одновременно с АРВ ЛС. В одной КП было отмечено лишь два АРВ ЛС схемы комбинированной АРТ, хотя стандартная схема комбинированной АРТ должна включать не менее трех АРВ ЛС.

Затруднения возникали при чтении карт-сообщений (КС), которые были написаны неразборчивым почерком.

При анализе полученных КС была выявлена неадекватность оценки причинно-следственной связи между клинической ситуацией и степенью причастности к ней подозреваемого ЛС. Эта проблема возникла потому, что врачи подозревали в ОЭ отдельно взятое АРВ ЛС, а не саму схему АРТ.

Прежде чем представить дальнейший анализ КС, напомним положения отечественного протокола АРТ, которыми должен руководствоваться врач при лечении ВИЧ/СПИДа.

Рациональная АРТ предполагает лечение ВИЧ-инфекции комбинированной схемой АРТ (обычно 3-компонентной). Эффективность АРТ оценивается по вирусологическим, иммунологическим и клиническим показателям, а ее отсутствие оценивается как вирусологическая, иммунологическая или клиническая неудача.

Прямым методом оценки эффективности АРТ является вирусологический – путем определения вирусной нагрузки ВИЧ. Цель АРТ – достижение уровня вирусной нагрузки ниже порога чувствительности тест-

системы (менее 40 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы через 24 недели любой схемы АРТ в соответствии с положениями национального клинического протокола и международным стандартом).

Оценка иммунологической эффективности АРТ осуществляется по количеству Т-лимфоцитов CD4 в мкл крови через 48 недель АРТ.

Выводы о клинической эффективности АРТ также производятся через 48 недель АРТ.

Отсутствие эффективности АРТ оценивается как вирусологическая, иммунологическая или клиническая неудача.

Иммунологическая неудача – это неспособность повысить уровень Т-лимфоцитов CD4 более 50 кл/мкл в течение первого года АРТ при условии максимального подавления репликации вируса.

Иммунологический ответ на АРТ зависит от многих факторов. Например, очень низкое количество Т-лимфоцитов CD4 на момент начала АРТ, коинфекции ВИЧ-ТБ, возраст > 60 лет, потеря регенеративного потенциала иммунной системы, индивидуальная способность к ее восстановлению.

Иммунологический ответ значительно отстает от вирусологического. При подозрении на иммунологическую неудачу АРТ особое внимание следует обратить на сопутствующие ЛС, которые могут вызвать лейкопению (например, интерферон, кортикостероиды и другие причины лейкопении).

Если количество Т-лимфоцитов CD4 не повысилось на 50 клеток/мкл за 48 недель АРТ, но терапия является вирусологически эффективной, случай требует тщательной оценки причин иммунологической неудачи лечения. В таком случае пациентов следует направлять на консультацию в медицинское учреждение более высокого уровня для возможной реализации индивидуального подхода.

Целесообразность изменения схемы АРТ по критериям иммунологической неудачи (при том, что АРТ является вирусологически эффективной) не является доказанной.

Для принятия решения о дальнейшей клинической тактике иммунологическую и клиническую неудачу обязательно подтверждают вирусологическим методом путем определения вирусной нагрузки ВИЧ, поскольку он является прямым и приоритетным средством трех указанных выше.

К факторам, которые могут вызвать вирусологическую неудачу АРТ, относят:

- вирус – инфицирование резистентным вариантом вируса;
- пациент – приверженность лечению, особенности метаболических процессов организма, наличие ВИЧ-ассоциированных, СПИД-индикаторных и сопутствующих заболеваний и состояний;
- ЛС, которые одновременно применяются, так как возможны неблагоприятные взаимодействия между ними и АРВ ЛС;
- прочие.

В случае выявления вирусологической неудачи АРТ следует исследовать резистентность ВИЧ к АРВ ЛС, включенных в схемы АРТ, если это исследование доступно. Это позволит установить, к какому(им) ЛС возникла резистентность ВИЧ. Только таким образом можно выделить из схемы АРТ подозреваемый(е) ЛС и утверждать, что он (они) является неэффективным в силу отсутствия чувствительности к нему (ним) ВИЧ. Также следует убедиться, что пациент привержен к лечению, поскольку это имеет приоритетное значение, если судить о результативности АРТ. Низкий уровень приверженности пациента к АРТ приводит к формированию и распространению лекарственно устойчивого вируса, повышает вероятность передачи резистентных форм вируса новым ВИЧ-инфицированным, что усложнит их лечение.

Следует отметить, что в поступивших картах-общениях врачи использовали не общепринятые термины, такие как «иммунологическая неудача» или «вирусологическая неудача», а «иммунологическая и вирусологическая неэффективность».

В проведении анализа КС приняли участие не только эксперты департамента Центра, но и ведущие специалисты Украины по лечению ВИЧ/СПИДа: С.М. АНТОНЯК (Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского) и Л.И. ГЕТЬМАН (Украинский центр по контролю за социально опасными болезнями МЗ Украины).

При проведении анализа КС, где подозревалось ОЭ АРВ ЛС, был выявлен ряд проблем.

*Проведение АРТ с отклонениями от клинического протокола.* В одном случае врач, сделав вывод об иммунологической неэффективности ламивудина в схеме TDF+3ТС+EFV, изменил НИОТ-основу схемы АРТ на другую комбинацию двух НИОТ: TDF+ABC (абакавир), что строго не рекомендуется клиническим протоколом по причине известных неблагоприятных внутриклеточных взаимодействий между TDF и ABC, так как ухудшится иммунологический ответ на АРТ. При этом первоначальная схема TDF+3ТС+EFV вирусологически эффективна и менять ее было нецелесообразно, а произведенное изменение схемы АРТ может ухудшить состояние здоровья пациента и стать причиной неудачи АРТ в дальнейшем.

Отдельного внимания заслуживает анализ КС, где сообщалось об ОЭ ламивудина и о его замене в схеме АРТ.

Согласно клиническому протоколу, даже после определения резистентности ВИЧ к ламивудину его следует продолжать применять в схеме АРТ второго ряда. Это обусловлено тем, что, в присутствии ламивудина подерживается мутация вируса M184V, которая, с одной стороны, ассоциируется со снижением репликативной способности ВИЧ, его «фитнеса», а с другой стороны увеличивается чувствительность ВИЧ к другим компонентам схемы АРТ – аналогам тимидина (зидовудин) и тенофовира. Поэтому у врача нет оснований подозревать в ОЭ ламивудин в случае неудачи АРТ.

« Другие случаи изменения схем АРТ не по протоколу:

1. АРВ ЛС класса ННИОТ (невирапин) в схеме АРТ первого ряда заменялся на АРВ ЛС того же класса ННИОТ (эфаविренз) в схеме АРТ второго ряда. В случае неудачи схемы АРТ первого ряда на основе ННИОТ врач должен заменить ее на схему – АРТ второго ряда на основе усиленного ингибитора протеазы (ИП).

2. Выбор схемы АРТ первого ряда – для наивного пациента. АРТ была начата с альтернативной схемы лечения: NVP+TDF+3ТС.

3. Комбинация NVP+TDF может стать причиной возникновения ранней иммунологической и вирусологической неудачи АРТ, что указано в действующем клиническом протоколе.

*Ошибки в оценке иммунологической неудачи.* Как было указано выше, врачи использовали не общепринятый термин «иммунологическая неудача», а термин «иммунологическая неэффективность».

Согласно клиническому протоколу, оценка иммунологической эффективности АРТ осуществляется по количеству Т-лимфоцитов CD4 в мкл крови через 48 недель АРТ.

В одном из сообщений иммунологическая неэффективность оценивалась через 6 месяцев лечения, а не через 12 месяцев.

В трех сообщениях врачи утверждали, что у пациента возникла иммунологическая неэффективность, однако не указали, подтверждалась ли она уровнем вирусной нагрузки.

*Ошибки в оценке вирусологической неудачи.* Как и в случае с иммунологической неудачей, врачи использовали не общепринятый термин «вирусологическая неудача», а термин «вирусологическая неэффективность».

Как известно, показатель уровня вирусной нагрузки ВИЧ менее 1000 копий/мл, полученный однократно, не может быть основанием для выводов о вирусологической неудаче АРТ или возникновении устойчивого штамма вируса. Это может быть обусловлено как техническими вариациями при выполнении исследований, так и биологическими факторами, связанными с репликацией вируса. В тех КС, где уровень вирусной нагрузки был меньше 1000 копий/мл, этот показатель повторно не исследовался, во всяком случае про это не было указано в КС.

В соответствии с действующим клиническим протоколом исследования вирусной нагрузки следует повторить с интервалом в 2-4 недели. Лишь по полученным результатам повторных исследований следует делать выводы, но не о вирусологической неэффективности отдельного АРВ ЛС, а о наличии или отсутствии вирусологической неудачи АРТ.

*Недостаток данных о приверженности к АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов.* При проведении АРТ пациент сознательно, тщательно и постоянно должен соблюдать режим лечения, то есть быть приверженным лечению. Однако, как показывает опыт,

большинство пациентов хотя бы однократно демонстрируют низкую приверженность.

Низкий уровень приверженности коррелирует с повышенным риском прогрессирования заболевания.

При подозрении на неудачу АРТ прежде всего нужно выяснить, насколько пациент привержен к АРТ, и определить пути повышения приверженности. Если пациент при опросе показывает низкую или умеренную приверженность, то ситуация требует срочного вмешательства, определения факторов, препятствующих высокому уровню приверженности, и преодоления выявленных проблем. При этом важна дружеская форма опроса о схеме лечения, способности идентифицировать ЛС, которые принимает пациент, режиме лечения. В дополнение к опросу пациента необходимо также проводить мониторинг визитов пациента к врачу, вести подсчет таблеток.

Наиболее эффективный метод пост-маркетингового выявления ННР – система спонтанных сообщений, позволяющая работникам здравоохранения сообщать о подозреваемых побочных реакциях. В Англии эта система была создана в 1964 г. и получила название «Схема желтой карты» (Yellow Card Scheme).

Обращает на себя внимание тот факт, что в некоторых картах-сообщениях об ОЭ АРВ ЛС врачи указывали на наличие у пациента приверженности к АРТ, но при этом и энцефалопатии, что вызывает сомнения в проведенной оценке приверженности.

Выводы и подходы к решению выявленных проблем:

- Неудача АРТ не должна отождествляться с ОЭ отдельно взятого АРВ ЛС.

- При выявлении врачом неудачи лечения и решении вопроса о коррекции схемы АРТ необходимо оценить влияние различных факторов и прежде всего – приверженность пациента к лечению.

- Существует необходимость проведения обучения врачей по вопросам неудачи АРТ и антиретровирусной резистентности ВИЧ в рамках тематического усовершенствования (не менее 38/39 часов).

- В случае возникновения побочных реакций при проведении АРТ (особенно если они стали причиной замены схемы АРТ) необходимо качественно заполнить форму сообщения о ПР и своевременно направить ее в экспертный орган.

- В графе формы «Сопутствующие ЛС» нужно указывать абсолютно все ЛС, которые пациент принимал вместе с АРВ ЛС. В форме-сообщении следует указывать не только основное, но и сопутствующие заболевания.

• В схеме АРТ обычно применяется три ЛС. Если врач считает, что неудачей комбинированной АРТ является схема, то в графе «Подозреваемое лекарственное средство» следует указывать все ЛС из нее. Это даст возможность обнаружить схемы АРТ, при которых наиболее часто возникали побочные реакции, и инициировать изменение стандартов лечения больных ВИЧ-инфекцией.

• Неблагоприятные последствия лечения должны быть сначала проанализированы самим врачом, а в случае необходимости это нужно сделать с лицом, ответственным за осуществление фармаконадзора учреждения здравоохранения.

### **О ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (АГ) И РЕЗУЛЬТАТАХ АНАЛИЗА КАРТ-СООБЩЕНИЙ ОБ ОЭ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛС**

В 2013 г. от врачей получили 23 карты-сообщения, где сообщалось об ОЭ антигипертензивных ЛС. Однако, прежде чем предоставить анализ этих КС, приведем основные положения относительно подходов к лечению АГ.

При оказании медицинской помощи пациентам с АГ необходимо правильно определить целевой уровень АД и провести соответствующее обследование, рассмотреть наличие факторов риска, дать рекомендации по их коррекции, оценить значение и целесообразность проведения немедикаментозного лечения, модификации способа жизни. И только после этого следует переходить к назначению медикаментозной терапии, которая, как правило, включает несколько ЛС, обеспечив при этом мониторинг выполнения назначений врача. Необходим также индивидуальный подбор оптимальных доз ЛС в пределах, определенных инструкциями для их медицинского применения.

Не следует пытаться у больных гипертонической болезнью (ГБ), а особенно у пожилых и старых пациентов с высоким риском, за короткое время достичь целевого уровня артериального давления.

Если у 75-летнего пациента давление  $\geq 160$  мм рт.ст., то, в соответствии с международными рекомендациями, оно может оставаться на уровне 150-140 мм рт.ст. Даже при таком уровне снижения АД количество инсультов снизится на 38%. У лиц в возрасте  $< 80$  лет САД нужно поддерживать на уровне  $\geq 140$  мм рт.ст. Если же больной хорошо переносит лечение, то показатель САД может быть  $< 140$  мм рт.ст. Если у пациента старше 80 лет АД  $\geq 160$  мм рт.ст., то его рекомендуется уменьшить до 150-140 мм рт.ст. или ниже 140 мм рт.ст. при условии хорошего самочувствия.

Существуют определенные особенности лечения пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД).

АГ и лечение пациентов с СД показано только при АД  $\geq 160$  мм рт.ст. рекомендуется начинать лечение в случае, когда САД  $\geq 140$  мм рт.ст.

Целевой уровень САД у больных с АГ и СД составляет  $< 140$  мм рт.ст., а ДАД  $< 85$  мм рт.ст. У боль-

ных с АГ, СД и недиабетической нефропатией следует пытаться снизить САД до  $< 140$  мм рт.ст. При имеющейся протеинурии САД можно снижать до  $< 130$  мм рт.ст. под контролем скорости клубочковой фильтрации.

### **Тактика лечения АГ профессора Манчя**

*(Европейское общество кардиологов)*

Если назначенный препарат снижает АД, но давление неконтролируемое, то не рекомендуется увеличивать его дозу. Необходимо перейти к монотерапии другим препаратом. Если монотерапия оказывается неэффективной, то можно применять два ЛС.

Следует отметить, что целевой уровень АД при монотерапии достигается лишь у 10-20% пациентов. Эффективность антигипертензивной терапии, включая монотерапию, должна быть оценена через 2-3 недели. Если через 3-4 дня наблюдается тенденция к снижению АД, это следует считать положительным результатом лечения.

Теперь перейдем к анализу указанных выше 23 карт-сообщений и проблемам, которые при этом были выявлены.

Как и в случае с АРВ ЛС, сообщения об ОЭ антигипертензивных ЛС поступили со значительным опозданием. С момента, от которого, по мнению врачей, наблюдалось ОЭ, до момента предоставления сообщения проходило от 21 до 75 дней. При этом пунктом 5.4 приказа №898 Министерства здравоохранения Украины предусмотрено, что такие сообщения должны предоставляться не позднее 48 часов с момента получения информации о случае ОЭ.

В большинстве КС врачи не указывали причинно-следственную связь между ОЭ и подозреваемым ЛС. В 4-х КС была указана определенная, в 2-х – вероятная и еще в 2-х – возможная причинно-следственная связь.

При проведении анализа выявлены отклонения от клинического протокола и инструкций для медицинского применения, напрасные ожидания эффекта ЛС, поскольку вне поля зрения пациента и врача оставались особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, ошибочная оценка динамики АД.

В связи с выявленными проблемами сообщения об ОЭ были проанализированы на предмет наличия медицинских ошибок (при участии главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Терапия», доктора медицинских наук, профессора В.З. НЕТЯЖЕНКО; главного внештатного специали-

« та МЗ Украины по специальности «Кардиология», доктора медицинских наук, профессора Ю.Н. СИРЕНКО; заведующего кафедрой клинической фармакологии, фармакотерапии и медицинской стандартизации Львовского национального медицинского университета им. Даниила Галицкого, доктора медицинских наук, профессора А.Б. ЗИМЕНКОВСКОГО).

При оценке медицинских ошибок эксперты руководствовались инструкциями для медицинского применения ЛС, поскольку они содержат детализированные рекомендации с учетом степени АГ, а не Государственным формуляром лекарственных средств, в которых информация стандартизирована по конкретному МНН и содержит объединенные данные применения различных торговых названий при различных стадиях заболевания.

В сообщениях были выявлены следующие ошибки:

- Р.2.6. Есть четкие показания к применению ЛС, однако оно не было назначено (ненадлежащее следование протоколу состояло в назначении пациентам монотерапии в тех случаях, когда протоколом предусмотрено применение комбинированной фармакотерапии) – 21 случай.

- Р 3.1. Доза ЛС слишком низкая или режим дозирования слишком пролонгированный – 9 случаев.

- Р 3.2. Доза ЛС слишком высокая или режим дозирования слишком частый – 12 случаев.

- Р. 3.3. При оценке эффективности лечения или ЛС не учитывались фармакокинетические и фармакодинамические свойства ЛС: ожидание немедленного эффекта от ЛС пролонгированного действия; ожидание максимального эффекта ЛС в течение неоправданного промежутка времени; замена ЛС на ЛС с таким же действующим веществом.

- Р 7.1. Технические проблемы – 2 случая (отсутствие конкретной информации относительно дозирования ЛС).

- Согласно инструкциям для медицинского применения антигипертензивных ЛС дозы рекомендуются пересматривать после 1-4 недель фармакотера-

пии. Однако высокое АД в течение такого длительного времени является фактором риска развития осложнений (например, инсульта).

- Противоречивыми являются утверждения относительно отсутствия эффективности ЛС одного и того же производителя. Например, в одном сообщении врач подозревал ОЭ амлодипина производителя А и менял его на амлодипин производителя Б. В другом же сообщении он пишет об ОЭ амлодипина Б и меняет его на амлодипин А, который оказался эффективным. Аналогичная ситуация сложилась и с эналаприлом.

- Ошибочные подходы к оценке динамики АД: снижение САД и ДАД на 10-20 мм рт.ст. оценивалось как отсутствие эффективности ЛС.

### ВЫВОДЫ И ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ВЫЯВЛЕННЫХ ПРОБЛЕМ

Необходимо провести обучение врачей по вопросам лечения АГ и осуществления фармаконадзора. Сотрудникам региональных отделений по фармаконадзору тщательно проводить первичную оценку КС (при необходимости делать это с привлечением врача, предоставившего информацию). Врачам – адекватно и без предубеждений оценивать результаты фармакотерапии АГ и динамику клинического состояния пациента.

Вопрос ОЭ антигипертензивного ЛС следует рассматривать в случаях: если произошла модификация способа жизни пациента; лечение осуществлялось в соответствии с положениями клинического протокола и инструкции для медицинского применения ЛС; лечение было назначено адекватно и оценено без предубеждений; пациент был привержен лечению и при этом отсутствует положительная динамика показателей АД.

Итогом представленной в этой публикации информации является заключение экспертов о том, что рассмотрение вопроса ОЭ ЛС возможно только при исключении медицинских ошибок. ■

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### В Великобритании конфисковано более 8 млн доз контрафактных ЛС

В результате 10-дневной международной спецоперации по обнаружению контрафактных препаратов было конфисковано ЛС на общую сумму 18,6 млн фунтов (31,4 млн долларов), пишет Reuters. Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения Великобритании (MHRA), ответственное за проведение операции, сообщило об изъятии 8,4 млн доз лекарственных препаратов, в том числе представляющих угрозу для здоровья средств для похудения, лекарств строгого учета (например, диазепам) и анаболических стероидов. Операция при участии Интерпола проходила с 11 по 21 мая. Помимо конфискации контрафактной продукции и задержания 237 подозреваемых, в ходе операции было закрыто более 10 тысяч интернет-сайтов, торгующих поддельными лекарствами. «Конфискованные в ходе рейда лекарственные средства хранились в крайне плохих условиях», – рассказал представитель MHRA Алистер ДЖЕФРИ, добавив, что из Индии привозится 72% контрафактных лекарств, продаваемых на территории Великобритании.



remedium.ru

**С.Б. СЕТКИНА,**  
главный специалист Республиканской  
клинико-фармакологической лаборатории,  
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Беларусь

## **РЕАЛИЗАЦИЯ АКТИВНЫХ МЕТОДОВ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛС В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

**В последнее время фармаконадзор является одним из наиболее стремительно и неуклонно развивающихся и совершенствующихся направлений в области регулирования обращения лекарственных средств. Данная тенденция является совершенно закономерной, если принять во внимание продолжающийся рост рисков со стороны возрастающего по объему и биологической сложности рынка лекарственных средств.**



**Д**анное обстоятельство требует дополнения существующих механизмов обеспечения безопасности, эффективности и качества лекарственных средств эффективным инструментом послерегистрационного мониторинга.

На сегодняшний день фармаконадзор, как система мер, направленная на изучение, оценку и предотвращение неблагоприятных последствий фармакотерапии, рассматривается в качестве одного из перспективных инструментов повышения безопасности и оптимизации терапии в целом. Европейский проект Monitoring Medicines Programme 7 (Seventh Framework Programme) был изначально направлен на снижение смертности и неблагоприятных последствий для здоровья пациентов, причиной которых является наличие недостаточно изученных аспектов профиля безопасности лекарственных средств (не выявленных проблем по безопасности приме-

нения). Задачи проекта включали в себя разработку дополнительных методов фармаконадзора, которые расширяют возможности рутинно используемого метода спонтанного репортирования. План был составлен доктором Шанти ПАЛОМ (WHO) и одобрен в ЕС, реализация же проекта в других странах началась с сентября 2009 года. В рамках данного проекта в Республике Беларусь внедрен и проводится когортный мониторинг безопасности и эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

### **КОГОРТНЫЙ МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

Когортный мониторинг является одним из наиболее перспективных методов интенсивного мониторинга безопасности и эффективности. Сегодня данный ме-

« тод рассматривается как один из наиболее перспективных. Он способствует получению полной информации по профилю безопасности и эффективности мониторируемого лекарственного средства или их комбинации у каждого из пациентов (включенных в исследование) в динамике. Также дает полную информацию по профиль-модифицирующим факторам риска (сопутствующая патология и терапия, зависимости, возрастная принадлежность, фармакогенетические аспекты и т.д.), данным по эффективности мер по мониторуванню, предупреждению и купированию побочных реакций. Когортный мониторинг представляет собой неинтервенционное, проспективное, динамическое, описательное, эпидемиологическое исследование.

Для сбора информации разрабатываются два типа специальных форм, в которые вносят данные по состоянию пациента на момент его включения и данные, позволяющие оценить все изменения его состояния на фоне приема мониторируемой терапии. Протоколом когортного мониторинга предусматривается периодичность контроля пациентов, длительность наблюдения, мониторируемые лабораторные параметры, совокупность которых определяется исходя из обеспечения наиболее полного контроля всех возможных изменений состояния пациента, включая нежелательные явления и уровень достижения терапевтического эффекта.

Когортный мониторинг (КМ) в Республике Беларусь был начат в декабре 2012 года на базе 5 клинических центров, на сегодняшний день в него включены 625 пациентов, из которых 89 имеют сопутствующую туберкулезную инфекцию. В КМ включались ВИЧ-инфицированные пациенты, не принимавшие ранее терапии, которым в соответствии с национальным протоколом рекомендуется назначение антиретровирусной терапии схем первой линии. Особенность мониторируемой популяции – высокий уровень сопутствующей патологии (вирусный гепатит В и С), туберкулез (в том числе формы с множественной и широкой лекарственной устойчивостью), а также значительная доля пациентов с зависимостями (наркотической и алкогольной), что вносит существенный вклад в модификацию переносимости и терапевтического ответа. Длительность наблюдения в проекте составляет 1 год от даты начала приема антиретровирусной терапии.

Согласно промежуточным данным, доля пациентов, у которых развились побочные реакции во взаимосвязи с назначением антиретровирусной терапии, составила 40% (322 пациента). Преждевременно из когорты выбыло 13% (81) пациентов. При этом причиной выбытия в 4,7% случаев (29 пациентов) явилось развитие побочных реакций, в 4,2% случаев (26 пациентов) – отсутствие приверженности и утрата возможности наблюдения, в 2,1% случаев – отказ от лечения, у 4 пациентов (1,6%) причиной явилось отсутствие приверженности терапии и у аналогичного ко-

личества – летальный исход. Специалисты были вынуждены выполнить замену антиретровирусной терапии по причине развития побочных реакций у 31 пациента (5%).

Основную часть побочных реакций составили не серьезные, ожидаемые, частые (очень частые) побочные реакции, которые носили проходящий и/или поддающийся коррекции характер. Так, с приемом зидовудина наиболее часто ассоциировалось развитие нарушений со стороны системы кроветворения (анемия, лейкопения), эфавиренца – нарушения со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, сонливость, аномальные сновидения, бессонница), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, абдоминальные боли, повышение альфа-амилазы). Наблюдались нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (сыпь, в т.ч. тяжелые формы), гепатобилиарной системы (повышение активности печеночных ферментов). С приемом невирапина было связано развитие нарушений со стороны кожи и подкожной клетчатки (сыпь, в том числе тяжелые формы, токсидермия, макуло-папулезная и сливная формы сыпи). Наблюдались нарушения со стороны гепатобилиарной системы (повышение активности печеночных ферментов, гепатит), нарушения со стороны иммунной системы (ангионевротический отек) и иные. Относительно реже нарушения связывались с приемом тенофовира, а также ламивудина.

Однако на сегодняшний день в ходе мониторинга выявляются и те побочные реакции, которые относят к числу ожидаемых нечастых побочных реакций, таких как тромбоцитопения на фоне приема зидовудина, психиатрические нарушения (галлюцинации, спутанность сознания, нарушения координации, судороги, потеря сознания) при приеме эфавиренца, нарушения со стороны почек (повышение сывороточного креатинина) на фоне приема тенофовира и нарушения системы кроветворения (тромбоцитопения, анемия и лейкопения) при приеме ламивудина.

Из общего числа выявленных побочных реакций 5,9% составили серьезные нежелательные реакции, среди которых преимущественно тяжелые нарушения кроветворения на фоне приема зидовудина, тяжелые формы гепатотоксических и иммуноаллергических реакций при приеме невирапина и эфавиренца.

Полный анализ данных по безопасности и эффективности будет выполнен по окончании периода наблюдения всех включенных пациентов с последующей выработкой мер оптимизации фармакотерапии и мониторинга пациентов, в особенности в группах пациентов с множественными факторами риска ухудшения профиля безопасности и эффективности пациентов.

Таким образом, когортный мониторинг позволяет получить новую информацию по безопасности мониторируемых лекарственных средств, оценить профиль эффективности применительно к специфике

целевой когорты, расширить знания по профиль-модифицирующим факторам. Он также способствует получению данных по дальнейшей оптимизации мониторинга и ведения пациентов, оценке адекватности используемых подходов мониторинга в группах риска, и, в конечном итоге, повышению безопасности фармакотерапии и приверженности к ней, улучшению исходов. Помимо этого когортный мониторинг является эффективным методом внедрения фармаконадзора в программу оказания помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией, способствует формированию культуры репортирования и приверженности подходам минимизации рисков.

Оценивая метод когортного мониторинга с точки зрения соотношения ресурсоемкости, качества получаемых данных по безопасности и эффективности фармакотерапии, можно сказать, что он значительно превосходит спонтанное целевое репортирование по качеству и полноте получаемых данных (рисунок 1), уступая по этому показателю только клиническим исследованиям, что, наряду с меньшей по сравнению с клиническими исследованиями ресурсоемкостью, делает его крайне актуальным методом интенсивного изучения отдельных лекарственных средств или режимов терапии.

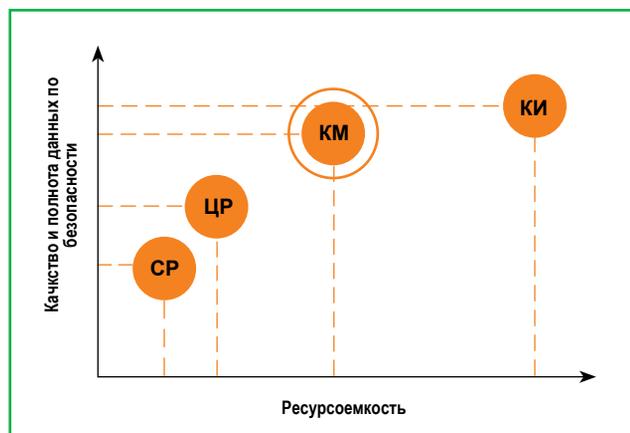


Рисунок 1 – Когортный мониторинг «Ресурсы vs результаты»

В число кураторов проекта и исследовательскую группу по когортному мониторингу антиретровирусной терапии в Республике Беларусь входят: А. ЖИЛЕВИЧ, начальник департамента первичной медицинской помощи МЗ РБ; доктор Шанти ПАЛ, WHO; В. ИЛИЕНКОВА, WHO, страновой офис в РБ; Стен ОЛССОН, магистр фармации, эксперт программы ВОЗ; Моника ПЛЕН, UMC.

Также в составе группы по КМ врачи-исследователи: С.Н. БОНДАРЬ, Е.Н. ДОДАЛЕВА, М.С. ВЕЧЕРКО-ДОЛБИК, Е.П. КАЗНАЧЕЕВА, Е.И. КОЗАРЕЗ, А.В. КУТУЗОВА, Д.С. ПАДУТО, Н.А. РОССА. Клинический наблюдатель – профессор М.Л. ДОЦЕНКО, специалисты национального центра по фармаконадзору УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» А.М. КУЧКО, С.Б. СЕТКИНА, И.П. ЧЕРНЫШ.

## ПРОСПЕКТИВНЫЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЭКСТРЕННЫХ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ

Для реализации проекта активного мониторинга экстренных госпитализаций следует:

1. Установить долю и выполнить фармакологическую и фармакоэкономическую оценку экстренных госпитализаций, обусловленных осложнениями лекарственной терапии.
2. Разработать направления снижения неблагоприятных последствий фармакотерапии.

Мониторинг экстренных госпитализаций в части определения доли, обусловленной неблагоприятными последствиями фармакотерапии, выполнялся на базе двух многопрофильных учреждений здравоохранения г. Минска с оценкой 2 000 экстренных госпитализаций. Мониторинг выполнялся в 4 этапа с учетом возможной сезонности в приеме пациентами различных групп лекарственных средств. Мониторинговой группой осуществлялся сбор первичной информации по причине госпитализации, наблюдаемой симптоматике, предшествующей лекарственной терапии с последующим полным сбором данных по клиническому состоянию пациента, послужившему причиной, и выполнением оценки взаимосвязи развившегося состояния и приемом лекарственных средств. По группе пациентов, для которых определялась роль нежелательных последствий фармакотерапии в развитии состояния, повлекшего госпитализацию, выполнялся дальнейший сбор полной информации по госпитализации с последующей фармакологической оценкой, оценкой предотвратимости и фармакоэкономической оценкой.

В число мониторируемых вошли отделения кардиологии, гастроэнтерологии, неврологии, анестезиологии и реанимации, ревматологии, хирургии, гинекологии, психоневрологии, аллергологии, пульмонологии, эндокринологии. На сегодняшний день данное исследование дополняется данными целевого мониторинга нефрологического отделения и отделения острых отравлений химической этиологии.

Согласно проведенной промежуточной фармакологической оценке данных, лекарственные средства, применение которых повлекло развитие серьезной побочной реакции, распределились по принадлежности к соответствующим фармакотерапевтическим группам определенным образом (рисунок 2). На диаграмме представлены фармакотерапевтические группы, доля которых в общем количестве подозреваемых лекарственных средств составила более 10%.

Из выявленных серьезных побочных реакций, для которых установлено наличие причинно-следственной взаимосвязи с госпитализацией, основную часть (67%) по данным первой фазы составили побочные реакции типа А (обусловленные фармакологическими свойствами), около 32% – побочные реакции типа В (иммуноаллергические), а около 1% – побочные

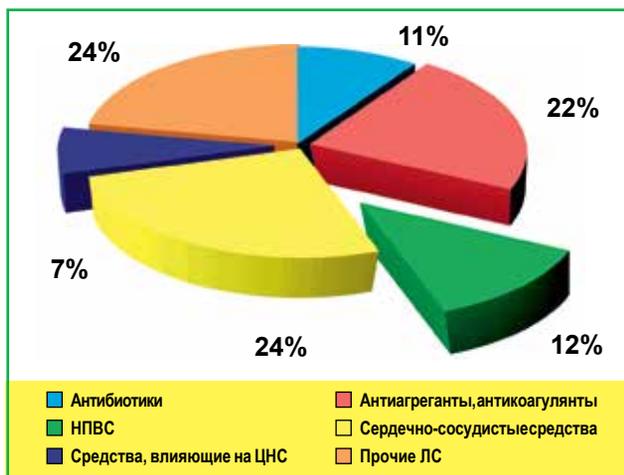


Рисунок 2 – Распределение СДР по фармакотерапевтическим группам

реакции типа С, то есть эффекты длительного применения (рисунок 3).

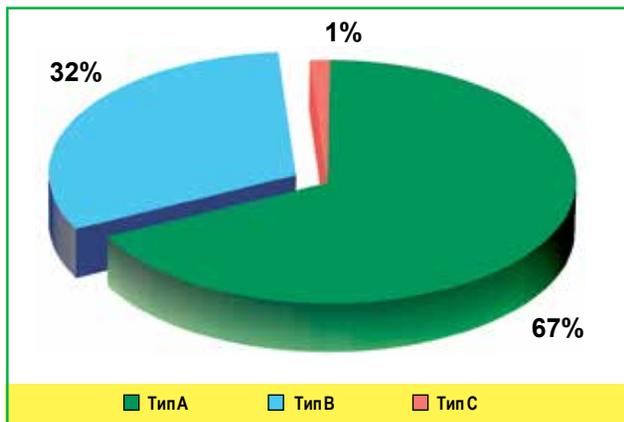


Рисунок 3 – Классификационное отнесение СДР

По промежуточным данным из выявленного количества серьезных побочных реакций около 74% были отнесены к возможно и определенно предотвратимым и около 24,6% – к непредотвратимым (рисунок 4).

Исследовательская команда по данному проекту состоит из специалистов УП «Центр экспертизы и ис-



Рисунок 4 – Доля потенциально предотвратимых побочных реакций

пытаний в здравоохранении» – И.Н. ЕФРЕМОВОЙ, С.Б. СЕТКИНОЙ, А.М. КУЧКО, И.П. ЧЕРНЫША И Д.А. РОЖДЕСТВЕНСКОГО.

Также в составе исследователей М.М. САЧЕК, А.Б. ЛОКУТЬ, М.В. ОВЧИННИКОВА, специалисты ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения».

В группу также были включены А.А. ТИШКЕВИЧ, клинический фармаколог 2-й городской клинической больницы, и А.В. БАКШТАНОВИЧ, клинический фармаколог 10-й городской клинической больницы г. Минска.

Таким образом, полученный в ходе проводимых исследований по активному мониторингу опыт свидетельствует, что данный метод является эффективным способом форсирования определенной области знаний по безопасности и имеет уникальное соотношение затратности и результата. Внедрение данных методов в определенные разделы сферы оказания медицинской помощи позволяет в оптимальные сроки решить целый ряд задач фармаконадзора как тактического, так и стратегического характера, разработать и внедрить эффективные меры минимизации риска, направленные, в конечном итоге, на повышение безопасности пациентов и населения в целом. ■

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### На российском фармрынке стали появляться фальсификаты из группы препаратов жизнеобеспечения

Об этом сообщил врио руководителя Росздравнадзора Михаил МУРАШКО на международной конференции «Качество лекарственных средств и медицинских изделий. Современные требования и подходы». Он отметил, что настораживает факт фальсификации дорогостоящих препаратов, поэтому надо изменить подход к отбору при проведении контрольных мероприятий в аптечных сетях.

ИТАР-ТАСС



## ОЦЕНКА ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ **БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Биологические лекарственные средства давно и достаточно широко используются при лечении различных заболеваний.

В начале XX в. появились первые вакцины, бычий инсулин, стрептокиназа и другие препараты.



С.К. ЗЫРЯНОВ

**П**ервый человеческий белок – гормон роста (соматостатин), произведенный методом генной инженерии с использованием микроорганизмов (*E. coli*), был получен в 1977 г. и предназначался для детей с его дефицитом. В 1986 г. впервые в клинике для коррекции анемии у больных с хронической почечной недостаточностью был применен эритропоэтин, а в 1985-1986 гг. на рынок выведен рекомбинантный интерферон – эффективное средство против вирусных инфекций, в частности, хронических гепатитов (его также применяют в онкологии в качестве дополнительной терапии) [1].

На сегодняшний день, по определению ЕМЕА, к биологическим лекарственным средствам относят лекарственные средства, активной субстанцией которых является биологическое вещество, полученное или выделенное из биологического источника, в том числе при помощи одного или нескольких перечисленных биотехнологических методов:

- технологии рекомбинантной ДНК;
- контролируемой экспрессией генов, кодирующих выработку биологически активных белков;
- методами гибридизации и моноклональных антител.

Отнесение лекарственного средства к классу биологических лекарственных средств сразу позволяет врачу понять особенности данного препарата.

Итак, биологические лекарственные препараты (например, эритропоэтин, инсулин, колониестимулирующий фактор) – это вещества, чаще всего белковой природы с высоким молекулярным весом (в 100 и более раз превышающим вес традиционных химиопрепаратов), вырабатываемые живыми клетками. Несмотря на то, что известны и последовательность аминокислот, и продуцирующие их клеточные линии, точный процесс производства известен лишь компании, создавшей данный препарат. Именно структурные свойства молекулы определяют ее биологическую активность и терапевтический эффект, способность вызывать иммунные реакции и сохранять стабильность. Вследствие особенностей структуры молекулы и сложности процесса производства практически невозможно создать точную копию оригинального препарата.

Сейчас на некоторые инновационные биологические препараты заканчивается срок действия патентов, из-за чего возрос интерес многих компаний к это- ▶

« му рынку. Однако важно понимать, что производство биологических лекарственных средств уникально, поэтому практически невозможно создать два абсолютно одинаковых банка клеток и в точности воспроизвести технологию получения, очистки активного вещества при создании биоаналога. В связи с этим оригинальные и воспроизведенные биологические препараты могут различаться по биологической активности, эффективности и, что самое важное, иммуногенности. Разные белковые препараты с аналогичным молекулярным составом могут по-разному «повести себя» в организме человека, и замена одного препарата другим приведет к серьезным последствиям для здоровья: например, к генерированию патологического иммунного ответа.

Возможны следующие варианты проявления иммуногенности:

- генерализованная иммунная реакция (аллергия);
- нейтрализация экзогенного протеина (отсутствие или снижение терапевтической эффективности препарата);
- нейтрализация эндогенного (собственного) протеина [1].

Клинически это может проявляться, например, потерей эффективности интерферона альфа-2 при гепатите, тяжелой тромбоцитопенией при образовании антител к мегакариоцитарному фактору роста, парциальной красноклеточной аплазией при образовании антител как к эндогенному, так и экзогенному эритропоэтину.

Иммуногенность биофармацевтических препаратов может возрастать за счет многих факторов, включая вариации последовательности технологических процессов, гликозилирования, наличия загрязняющих веществ и попадания примесей. Имеют значение приготовление лекарственных форм, их хранение и транспортировка.

Поэтому даже если физические, химические и биологические свойства тщательно изучены и описаны, это не гарантирует терапевтической эквивалентности и фармакологической взаимозаменяемости двух биологических препаратов, изготовленных в различных условиях.

Биоаналог – это биологическое лекарственное средство, схожее с оригинальным биологическим лекарственным средством, но не являющееся его дженериком в связи с различиями в исходном сырье и производстве оригинального биологического лекарственного средства и биоаналога.

Определение ЕМЕА

Ряд исследований, проведенных с целью сравнения биологической активности оригинального биоло-

гического лекарственного средства и его биоаналогов, подтвердил существование различий в терапевтическом эффекте.

В частности, в одном из исследований сравнивались по содержанию активного вещества, активности и изоформному составу 11 препаратов эритропоэтина, полученных от 8 производителей, представленных на рынках вне ЕС и США. Биоактивность *in vitro* колебалась в пределах 71-226%, при этом показатели 5 образцов не соответствовали спецификациям.

Среди отклонений в изоформном составе названия: присутствие одной или более дополнительных кислых и/или основных изоформ, а также измененное количественное соотношение различных изоформ. Были выявлены также межсерийные отличия: некоторые продукты не соответствовали собственным спецификациям, то есть производители не обеспечивали адекватного контроля производственных процессов. Количество действующего вещества также не всегда соответствовало заявленному. Как заключили авторы, такие отклонения от заявленных параметров могут иметь важное клиническое значение, поскольку способны привести к передозировке или, наоборот, введению более низкой дозы [3].

Во втором исследовании авторы показывают, что продукты эритропоэтина производителей вне Европы и США сильно отличаются по составу. Хотя это не обязательно означает, что данные продукты с клинической точки зрения уступают оригинальным препаратам, некоторые из них не соответствуют прилагаемым к ним спецификациям. Такая ситуация указывает, как минимум, на то, что некоторые производители недостаточно качественно контролируют производственный процесс. Кроме того, содержимое ампул зачастую превышало допустимые показатели по указанной на этикетке активности. Неправильная маркировка может привести к превышению дозировки и вызвать нежелательные клинические последствия [1].

Проблемы при применении биоаналогов интерферона были выявлены А. MEAGER и соавторами при изучении 4 биоаналогов интерферона бета-1а, зарегистрированных в Латинской Америке и Иране [4]. Биологическая активность этих биоаналогов *in vitro* оказалась переменной. В двух препаратах обнаружено повышенное содержание высокомолекулярных агрегатов интерферона и его аддуктов с человеческим сывороточным альбумином. Изменения ассоциировались со снижением биологической активности по сравнению с оригинальным препаратом интерферона бета-1а.

Не меньшую проблему представляет собой оценка структурных и функциональных характеристик оригинальных и воспроизведенных низкомолекулярных гепаринов (НМГ). На сегодняшний день убедительно доказана эффективность НМГ в профилактике и лечении венозной тромбоземболии, острого ко-

ронарного синдрома и тромбоземболии легочной артерии. Необходимость разрешения экономических, научных и этических вопросов, связанных с созданием генерических НМГ, сделала их предметом активного обсуждения крупнейшими организациями, в том числе Международным союзом ангиологов, Североамериканским обществом по тромбозам. Непрерывающиеся дискуссии основываются на том, что НМГ представляют собой сложные биологические продукты, состоящие из небольших гомогенных молекул. Генерические эквиваленты НМГ должны, соответственно, содержать те же активные ингредиенты, а также демонстрировать сходные биологическую активность и фармакокинетический/фармакодинамический профиль.

Проблемы в установлении подобия воспроизведенного НМГ начинаются уже на этапе анализа химической структуры.

Как нефракционированный гепарин, так и НМГ содержат олигосахаридные цепочки различной длины. Хотя в последнее время и достигнуты большие успехи в характеристике структуры НМГ благодаря магнитно-резонансной томографии, масс-спектрометрии и реакциям энзиматического расщепления, применение этих методов для изучения сложных смесей олигосахаридных цепей остается затруднительным.

В связи с вышеизложенным, в статье Европейской фармакопеи, характеризующей, например, свойства эноксапарина, прямо указывается, что его состав на сегодняшний день еще окончательно не установлен. В частности, до конца неизвестен состав фракции олигосахаридов, состоящих из более чем 13 сахаров, однако установлено, что в общей структуре данная фракция составляет около 30% [5].

В связи с этим разные препараты НМГ, будучи гетерогенными по своей природе, могут значительно варьировать по получаемым в результате их применения эффектам.

На сегодняшний день установлено, что оригинальный эноксапарин и его биоаналоги проявляют разную активность *in vitro* в отношении ингибирования II и X факторов, соответственно, и в степени выраженности получаемых антитромботических эффектов. Более того, необходимо подчеркнуть, что далеко не все биологические функции НМГ объясняются их способностью связываться с антитромбином III и ингибировать II и X факторы. Гепарины, и, в частности, НМГ могут взаимодействовать с различными белками и факторами роста (в том числе кофактором-II гепарина, фактором тромбоцитов-4 и т.д.). Известно, что микробиологические изменения (в частности, количество сульфатных групп) являются критическими для выраженности аффинности к указанным биологическим веществам.

В результате проведенных клинических исследований, в которых сравнивались свойства оригинального эноксапарина и его биоаналогов, было показа-

но, что разные дженерики по-разному расщепляются гепариназой. Этот факт свидетельствует о возможных различиях в структуре некоторых олигосахаридов, из которых состоит продукт. Было установлено, что биоаналоги эноксапарина обладали неодинаковой анти-Ха активностью. Различия проявлялись и при изучении других параметров, в частности, высвобождении ИТФ, активации тромбоиндуцируемого ингибитора фибринолиза [6].

Итак, существующие в настоящее время на рынке целого ряда стран непатентованные версии НМГ плохо поддаются оценке с позиции их эквивалентности оригиналу. Выявление структурного сходства затрудняется гетерогенностью компонентов олигосахаридов, из которых состоят НМГ. Имеющиеся данные свидетельствуют, что биоаналоги НМГ имеют разный состав фракций, что обуславливает различную чувствительность к действию гепариназы, а также оказывает влияние на взаимодействие с другими биологически активными веществами.

В 2006 г. в ЕС утверждены новые требования к регистрации биоаналогов. Чтобы зарегистрировать биоаналог в Европейском союзе, производитель должен провести доклинические, токсикологические, клинические исследования, а также подготовить план по фармаконадзору за ЛС после получения разрешения на маркетинг. При этом доклинические исследования включают исследования *in vitro* (связывание с рецептором, пролиферация клеток) и *in vivo* (исследование активности на биологических моделях). Токсичность препарата должна быть протестирована с применением многократных доз на животных. На этапе клинических исследований изучаются сравнительная фармакокинетика и фармакодинамика, от шести месяцев до года проводится сравнительное двойное слепое исследование эффективности и сравнительное исследование иммуногенности биоаналога с препаратом-оригиналом [2].

В отношении изучения эффективности и безопасности биоаналогов НМГ ЕМЕА утверждено специальное руководство, регулирующее указанные вопросы [7]. В нем установлено, что программа изучения свойств биоаналога должна включать одно или два (зависит от пути введения) перекрестных исследований на здоровых добровольцах, в которых будут сравниваться фармакодинамические свойства изучаемых лекарственных препаратов (анти-Ха активность, анти-IIa активность и т.д.). Кроме того, должно быть проведено, как минимум, одно клиническое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, целью которого будет изучение антитромботической активности изучаемых препаратов при больших ортопедических вмешательствах (например, эндопротезирование тазобедренного сустава). Особое внимание должно быть уделено регистрации случаев развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

« В России на сегодняшний день биоаналоги регистрируются на основании той же самой процедуры, которая применяется при регистрации обычных дженериков, а клинические исследования эффективности, безопасности и иммуногенности в дорегистрационном периоде не требуются. Более того, в Законе «Об обращении лекарственных средств» отсутствует само понятие «оригинальное биологическое лекарственное средство» и «воспроизведенное био-

логическое лекарственное средство». Соответственно, вопрос применения воспроизведенных биологических лекарственных средств в российском здравоохранении требует немедленного реагирования со стороны регуляторных органов, поскольку сложившаяся на сегодняшний день практика использования биоаналогов не позволяет отечественным клиницистам быть полностью уверенными в их эффективности и безопасности. ■

**Литература:**

1. Хасабов Н.Н., Земскова Н.А. Биологические лекарственные средства и их биоаналоги: определение, вопросы качества, идентичности и безопасности. // Вестник Росздравнадзора. – 2008.– №6.– С. 12-18.
2. Article 10 (2) b of Directive EC 2001/83.
3. Schellekens H. Biosimilar epoetin: how similar are they? // Eur J Hosp Pharm. – 2004; 3: 43-7.
4. Meager A., Dolman C., Dilger P., Bird C., Giovannoni G., Schellekens H., Thorpe R., Wadhwa M. An Assessment of Biological Potency and Molecular Characteristics of Different Innovator and Noninnovator Interferon-Beta Products. J Interferon Cytokine Res. – 2010. Dec 7.
5. European Pharmacopoeia. [Opening date]: 5.3 01/2006: 1097/.
6. Adiguzel C., Jeske W.P., Hoppensteadt D., et al. Структурные и функциональные характеристики низкомолекулярных гепаринов в свете разработки руководств по применению генерических продуктов // Clinical and Applied Trombosis / Hemostasis. – 2009 April. – 15:2.
7. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular weight heparins. London, 19 March 2009. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007. [Electronic resource]: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003927.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003927.pdf).

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ**

**Кетоконазол: меры предосторожности**

Кетоконазол в виде таблеток следует использовать только тогда, когда терапия другими противогрибковыми средствами неэффективна или плохо переносится пациентом, а потенциальная польза при пероральном приеме кетоконазола превышает возможный риск.

**Гепатотоксичность.** При пероральном использовании кетоконазола была зафиксирована серьезная гепатотоксичность, включая случаи с летальным исходом или требующие трансплантации печени. Пациентов, принимающих кетоконазол в виде таблеток, следует проинформировать о возможном риске нарушений функций печени.

**Пролонгация интервала QT и взаимодействия, ведущие к удлинению интервала QT.** Противопоказано совместное применение с кетоконазолом следующих ЛС: дофетилид, хинидин, пимозид, цизаприд, метадон, дизопирамид, дронедазон, ранолазин. Кетоконазол может приводить к повышению плазменной концентрации этих препаратов и удлинению интервала QT, что иногда приводит к жизнеугрожающей желудочковой аритмии – torsade de pointes. После проведенного анализа профиля безопасности кетоконазол-содержащих лекарственных средств (пероральных форм), ЕМА рекомендует приостановить действие регистрационных удостоверений вышеуказанных лекарственных средств на территории Европейского союза.

Кетоконазол показан только для лечения жизнеугрожающих системных (глубоких) микозов, как то бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, хромомикоз, паракокцидиомикоз, при превышении пользы над риском, когда другая альтернативная терапия недоступна или не переносится (плохо переносится). Кетоконазол для приема внутрь не показан для лечения любых форм кандидоза и поверхностных грибковых инфекций кожи и ногтей. Данные показания исключены из раздела «Показания» инструкции по медицинскому применению пероральных форм кетоконазола. Кетоконазол противопоказан при острых и хронических заболеваниях печени.

**Обязательный мониторинг функции печени:** до начала терапии кетоконазолом оценить уровень АЛТ, АСТ, общий билирубин, щелочную фосфатазу, протромбиновое время, МНО (международное непатентованное отношение). Во время терапии необходимо еженедельно проводить контроль АЛТ в ходе всего курса лечения. Если отмечается повышение АЛТ выше верхней границы нормы или 30-процентное повышение базового значения, или у пациента развились симптомы нарушения работы печени, то применение кетоконазола необходимо прекратить и провести полное обследование печени. Тесты необходимо повторять до нормализации всех показателей.



[fda.gov](http://fda.gov)

**Т.С. НУРГОЖИН,**  
 доктор медицинских наук, профессор, директор департамента  
 организации и развития трансляционной медицины и долголетия  
 Центра наук о жизни Назарбаев Университета, г. Астана, Казахстан

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЫНКА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КАЗАХСТАНЕ**

Между биологическим и исходным препаратами никаких клинически значимых различий с точки зрения безопасности, чистоты и потенции нет. В соответствии с принципами ЕМЕА для того, чтобы продемонстрировать сходство между биосимиляром и оригинальным продуктом, необходимо следовать определенным принципам разработки.



**В** доклиническую разработку входит подтверждение режима дозирования при помощи адекватного фармакокинетического исследования, а также фармакодинамических характеристик и

профиля безопасности посредством адекватной токсикологической программы.

Клиническая разработка подтверждает клиническую сравнительную фармакокинетику, безопасность и

Таблица 1 – Руководство по доклинической и клинической разработке биоаналогичных лекарственных препаратов на примере препаратов, содержащих рекомбинантный человеческий гормон, стимулирующий фолликулы (рЧФСГ)

Тип исследования	Тестирование	Описание
Доклиническое	Фармакодинамика in vitro	Сравнительный анализ in vitro для определения рецепторной аффинности и активации должен быть выполнен с использованием первичных зернистых или постоянных культурных клеток (например, CHO).
	Фармакодинамика in vivo	Потенция рЧФСГ-содержащих продуктов оценивается калибровкой по международным стандартам (например, анализ Стилмана-Ролей). Если возможно, оценка безопасности конечных точек (например, массы тела и местной толерантности) может быть включена.
	Токсикология	Как правило, отдельные повторные исследования токсичности дозы не требуются. Не требуется также фармакологическая безопасность, репродукция токсикологических исследований, исследования по местной переносимости.
Клиническое	Фармакокинетика	Должна быть определена в одном дозированном перекрестном исследовании с использованием подкожных инъекций. Интерес представляют фармакокинетические параметры AUC, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , T <sub>1/2</sub> и выведение.
	Фармакодинамика	Должны быть изучены в рамках III этапа клинических исследований.
	Клиническая эффективность	Рекомендуются двойные слепые исследования. Дозировка рЧФСГ должна быть зафиксирована в течение первых 5 дней стимуляции.
	Клиническая безопасность	Иммуногенность терапевтического белка возможна, скорее всего, при введении с перерывами, чем непрерывно. Подкожное введение является более иммуногенным, чем внутривенное.

« Таблица 2 – Рынок биоаналогов в Европейском союзе

Тип продукта	Область лечения	Молекула	Исходный препарат	Не исходный препарат	Биоана-лог	Всего препаратов
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)	Нейтропения после химиотерапии	Филграстим, Ленограстим	Neupogen (Amgen)	Granulocyte (Sanofi), Myelostim (Italfarmaco)	Filgarstim (Sandoz), Filgarstim (Teva), Filgarstim (Mepha), Granulokine/zarzio (Sandoz), Grasalva (Teva), Nivestim (Hospira)	9
Гормон роста человека	Недостаточность гормона роста	Соматропин	Genotropin (Pfizer)	Norditropin (Novo Nordisk), Nutopina (Ipsen) Saizen, (Merck Serono) Zomacton, (Ferring) Humatrope (Lilly)	Omnitrope (Sandoz)	7
Эритропоэтин	Анемия в результате хронической почечной недостаточности и миелодисплазии, из-за лечения рака (химиотерапия и радиация)	Эпоэтин альфа, Эпоэтин бета, Эпоэтин дельта, Эпоэтин тета, Эпоэтин зета	Epreo (J&J)	Neorecormon (Roche)	Retacrit (Hospira), Abseamed (Medici), Binocrit (Sandoz), Epoetin Alpha Hexal (Hexal), Silapo (Stada)	8
Всего		8	3	8	13	24

эффективность в ходе выполнения программы (таблица 1).

В плане фармаконадзора (ФН) также разработаны документы, соответствующие действующему законодательству ЕС и руководству по ФН. План управления рисками биоаналогов должен учитывать выявленные и потенциальные риски, связанные с использованием исходного продукта и, если применимо, безопасность в показаниях, лицензированных для исходного препарата, которая утверждается на основе экстраполяции. Кроме того, должно обсуждаться в деталях, как эти проблемы безопасности будут рассмотрены в постмаркетинговом наблюдении.

В Руководство по доклинической и клинической разработке биоаналогичных лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный человеческий гормон, стимулирующий фолликулы (рЧФСГ), входит также экстраполяция. Демонстрация схожей эффективности и безопасности тестов по сравнению с исходным препаратом для стимулирования нескольких фолликулов у пациентов, подвергающихся супероуляции для ART, позволит перенести экстраполяцию на другие терапевтические указания, одобренные для исходного продукта.

### СТАНОВЛЕНИЕ РЫНКА БИОАНАЛОГОВ

30 августа 2012 года Teva объявила, что FDA выдало разрешение на продажу препарата компании – «ТБО-филграстим» (XM02 филграстим). Это первый гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), который уже продается в ЕС. А количество биосимиляров, разрешенных ЕМЕА, продолжает расти (таблица 2). Таблица 3 демонстрирует, какие биоаналоги получили разрешение к применению в первом квартале 2013 г. В целом же ЕМА выдала разрешение на 14 биоаналогов, которые в настоящее

Таблица 3 – Биоаналоги, получившие разрешение к применению в 1 квартале 2013 г.

Общепринятое название	Терапевтическая область	Кол-во за-явок	Исходный препарат	Компания, производящая исходный препарат
Филграстим	Иммуностимулятор (рак/нейтропения)	1	Neupogen	Amgen
Фолитропин альфа	Половые гормоны и модуляторы половой системы (ЭКО)	1	Gonal-F	Merck, Serono
Инфликсимаб	Иммунодепрессанты (артрит)	2	Remicade	Merck, Johnson & Johnson
Инсулин человека	Диабет	3	Humalog	Eli Lilly
р-ФСГ фолитропин альфа	Половые гормоны и модуляторы половой системы (ЭКО)	1	Gonal-F	Merck, Serono
Всего		8		

время уже присутствуют на фармацевтических рынках стран Европейского союза.

### ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ

Соотношение по цене между оригинальными и воспроизведенными лекарственными средствами (дженериками) хорошо известно. При появлении воспроизведенного препарата происходит снижение цены примерно на 80% после первых шести месяцев присутствия на европейском фармрынке. Однако с биосимилярами дело обстоит иначе. Различия в цене между ними и оригинальными (исходными) биопрепаратами будут меньшими. Этому фактору есть объяснение: создание биосимиляра требует огромных затрат. Разница в цене между биоаналогами и исходными биопрепаратами, вероятно, будет меньше, чем между последними и дженериками, так как биоаналоги требуют более высоких расходов на научные исследования и разработки. Как правило, биоаналоги на 30% дешевле, чем исходные биопрепараты. Но и этого достаточно, чтобы производитель смог

получить значительную (~ 30%) долю рынка на долгий срок. К тому же биоаналоги появятся в продаже только через 6-9 лет. Дженерикам необходимо продемонстрировать только биоэквивалентность, в то время как биоаналоги должны подвергнуться I и III этапам клинических испытаний. Хотя необходимости повторять все КИ исходного биопрепарата нет, проведение некоторых клинических испытаний биоаналогов на сотнях пациентов требует значительных средств и времени. К примеру, исследования в США показали, что расходы на испытания биоаналогов варьируются от 7,5 до 30 млн евро. [5]

Инвестиции в процессы производства биоаналогов составляют от 185 до 333 млн евро. Кроме того, программы фармаконадзора, как правило, направлены на обеспечение безопасности и эффективности биоаналогов с того момента, как продукт появился на рынке, что в дальнейшем способствует повышению его цены.

Тем не менее, даже 20-процентное снижение цены на пять непатентованных биопрепаратов даст обществу здравоохранению ЕС более 1.6 млрд евро экономии в год.

### **РАЗВИТИЕ РЫНКА БИОПРЕПАРАТОВ**

В последние 15 лет отмечается значительный рост рынка биопродуктов, который, согласно прогнозам компании Biophoenix, к 2016 г. может достичь \$200 млрд. При этом основными драйверами роста станут препараты на основе моноклональных антител. Так, в соответствии с данными Biophoenix, если в 2006 г. в структуре продаж биопродуктов преобладали эритропоэтины (20%), инсулины (11%) и интерфероны (10%), то с 2016 г. львиная доля будет принадлежать лекарственным средствам, созданным на основе моноклональных антител (36%).

Среди основных факторов развития рынка биосимиляров – растущая популярность среди врачей и пациентов, умеренная цена (по сравнению с оригинальными продуктами), широкая сфера применения, заинтересованность в них государства.

К настоящему времени первые результаты на ниве разработки и производства биосимиляров достигнуты. ЕМА уже зарегистрировало более десятка наименований.

В Казахстан биосимиляры моноклональных антител только начинают завозить. К примеру, ожидается появление на рынке биосимиляра «Фламмэгис» (моноклональные антитела к ФНО-альфа).

### **ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ БИОПРОДУКТОВ**

В настоящее время крупнейшие представители фарминдустрии заинтересованы в освоении нового сегмента биотехнологических продуктов. Наибольшей популярностью пользуются противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни.

Синтетические БПРП делят на основные (conventional) – метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, и нацеленные (targeted), направленные на определенную молекулярную структуру (янус-киназы).

Биологические ЛС также делят на две группы:

1. Оригинальные – ингибиторы TNF (инфликсимаб), IL-1 (анакинра), Т лимфоцитов (абатацепт), антиагенты бета-клеток (ритуксимаб), моноклональные антитела, блокирующие IL-6 рецепторы (тицлизумаб).

2. Биосимиляры, имеющие одинаковую первичную, вторичную и третичную структуры, как и оригинальные препараты. Обладают аналогичной эффективностью и безопасностью. Например, бс-инфликсимаб.

Рассчитана также ценовая доступность препарата для пациента: БЛС – от \$0 до \$61 552; сБПРП – до \$1 273. Следовательно, годовая стоимость лечения БЛС в 60 раз выше, чем сБПРП.

### **АНАЛИЗ МОДЕЛИ РАСХОДА ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Анализ проводился на основе данных шести стран Центральной Европы (Болгарии, Чехии, Венгрии, Польши, Румынии, Словакии) в целях расчета потенциального влияния лечения биосимиляром «Инфликсимаб» на бюджет здравоохранения в течение 3 лет. Для анализа использовалась информация не только об инфликсимабе, но и синтетических БПВП, биоподобных препаратах (содержащих инфликсимаб), а также ингибиторах ФНО (не содержащих инфликсимаб), других биологических препаратах.

Модель бюджетного расхода рассчитывалась как разница между общей стоимостью лечения биоподобными препаратами, содержащими инфликсимаб, и другой терапии за каждый год анализа модели.

Результаты показали, что в течение постепенного переключения 80 процентов пациентов с инфликсимаба на биосимиляр инфликсимаба привело к чистой выгоде, составившей 29,8 млн евро. В программах, в которых взаимозаменяемость препаратов была запрещена, экономия бюджетных средств составила 18,7 млн евро.

Следовательно, перевод пациентов с инфликсимаба на биосимиляр инфликсимаба позволяет дополнительно пролечить 1615-1025 человек в течение 3 лет в 6 странах.

Появление биосимиляров на фармацевтическом рынке республики несет в себе залог доступности этих высокоэффективных болезньюмодифицирующих препаратов для пациентов и большей фармакоэкономической целесообразности для системы здравоохранения. ■

## ОБЪЕМ ПРОДАЖ РЕГИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА BOEHRINGER INGELHEIM

В ВЕНЕ ДОСТИГ 914,5 МЛН ЕВРО

Несмотря на усложняющуюся ситуацию на рынке, региональный центр фармацевтической компании Boehringer Ingelheim в Вене (RCV) снова продемонстрировал заметный прогресс по итогам 2013 года. «Чистый» объем продаж в Центральной и Восточной Европе, Центральной Азии, Израиле и Швейцарии увеличился в 2013 году на 7,3% и составил 914,5 млн евро (в 2012 году – 851,9 млн). Численность сотрудников тоже увеличилась на 3,6%, то есть 3 273 человек (в 2012 году – 3 160 сотрудников), 1 400 из них работают в Австрии.



**Н**а положительные результаты, прежде всего, повлияли показатели продаж рецептурных лекарств (+8,5%), безрецептурных препаратов (+11,2%) и медикаментов для животных (+7,7%). «Чистый» объем продаж заметно увеличился в Румынии, Украине, Болгарии, Казахстане, странах Балтии и Израиле.

Медицинские страховые компании по всему миру осуществляют все меньше и меньше выплат по новым препаратам. «Не смотря на сложную рыночную ситуацию, с помощью инновационных продуктов удалось увеличить нашу рыночную долю в регионе, – сообщил Филипп фон ЛАТТОРФ, генеральный исполнительный директор Boehringer Ingelheim RCV. – Система снабжения налажена, и в ближайшие годы мы планируем поставить на рынок несколько новых продуктов».

Генная терапия и генные вакцины все активнее внедряются в клиническую медицину. Эта техноло-

гия может коренным образом изменить терапию многих заболеваний. В ответ на возрастающую потребность фармацевтической индустрии в плаزمиде ДНК Boehringer Ingelheim Austria GmbH совместно с BIA Separations d.o.o. (Словения) создала производственный процесс для плазмид ДНК с использованием самых современных технологий.

### ПРОДАЖИ РЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВ

На рынке рецептурных препаратов (по сравнению с предыдущим годом) Boehringer Ingelheim увеличила «чистый» объем продаж на 8,5%, достигнув тем самым показателя в 587,1 млн евро. Наибольшим спросом пользовались респираторные препараты Spiriva®, Berodual® и противоревматическое средство Mobic®.

Прошедший год был таким же успешным и в Австрии, где «чистый» объем продаж увеличился на 19,3%, достигнув отметки в 82,3 млн евро. Самыми

популярными продуктами стали Spiriva®, Sifrol®, препараты для лечения болезни Паркинсона и болезни ног, антикоагулянт Pradaxa®, предназначенный для предотвращения инсульта у пациентов с предсердной фибрилляцией.

### РЕГИОНАЛЬНЫЙ РОСТ ПРОДАЖ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В этом сегменте продажи увеличились на 11,2% повсеместно и достигли 170,6 млн евро. Самый высокий объем продаж наблюдался среди таких препаратов, как Mucosolvan®, Dulcolax® и Laxoberal®. В Австрии уровень продаж поднялся всего на 2,3%, достигнув отметки в 13,5 млн евро. Росту показателей способствовал рост популярности препаратов Thomapyrin®, Dulcolax® и Mucosolvan®.

### ОЖИДАЕТСЯ РОСТ ПРОИЗВОДСТВА И ПРОДАЖ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Boehringer Ingelheim на основе собственных исследований производит биофармацевтические препараты в Вене. Из-за реструктуризации клиентских заказов наблюдалось некоторое снижение «чистого» объема продаж на 2,8%, в денежном же выражении выручка компании составила 116,4 млн евро. В 2014 году ожидается значительный рост производства, поэтому компания расширила штат на 100 сотрудников, которые прошли курс обучения. В последнее время Boehringer Ingelheim сосредоточена на производстве последующих биопрепаратов, называемых биоаналогами.

Современная эра биотехнологий под влиянием генной инженерии началась в конце 70-х годов XX столетия с производства терапевтически активных протеинов. Boehringer Ingelheim заняла в этой области лидирующую позицию, организовав производство различных классов интерферонов – альфа, гамма, бета, омега и интерферона с использованием куль-

туры В-лимфоцитов (интерферон Namalwa), а также выделила из микроорганизмов марганцевую супероксиддисмутазу.

### РАСХОДЫ НА ИССЛЕДОВАНИЯ УВЕЛИЧИЛИСЬ

Европейские и американские органы здравоохранения в 2013 году впервые утвердили лекарство от рака легких, разработанное компанией Boehringer Ingelheim. Другие лекарственные препараты от рака в настоящее время находятся на стадии клинических исследований. Boehringer Ingelheim RCV является одной из самых активных компаний, сфокусированных на исследованиях в научном секторе Австрии.

### РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР BOEHRINGER INGELHEIM В ВЕНЕ

Как известно, региональный офис компании находится в столице Австрии Вене.

В настоящее время здесь проводится реконструкция: новое офисное здание с более чем 230 современными автоматизированными рабочими местами и рестораном планируется сдать в конце 2014 года, началась работа по расширению здания для исследовательских работ. Венский региональный центр отвечает не только за продажи рецептурных, безрецептурных лекарств, медикаментов для животных, но и руководит клиническими исследованиями, проводимыми во всем регионе. Это исследования рака и биофармацевтика. Кроме того, в Вене разрабатываются и производятся лекарства. Boehringer Ingelheim активно участвует в фундаментальных исследованиях научно-исследовательского института по молекулярной патологии (IMP), что характеризует компанию как один из самых активных в Австрии исследовательских центров. ■

Пресс-служба

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Рифаксимин: новые данные о взаимодействии

FDA информирует об изменениях, внесенных в описание антибактериального средства и группы ансамицинов – рифаксимины.

**Предостережения.** Одновременное применение ЛС, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, с рифаксимином может существенно увеличить системную экспозицию рифаксимины. Необходимо проявлять осторожность при одновременном применении рифаксимины и таких ингибиторов Р-гликопротеина, как циклоспорин. У пациентов с нарушением функции печени потенциальный аддитивный эффект из-за сниженного метаболизма и сопутствующего применения ингибиторов Р-гликопротеина может дополнительно увеличить системное воздействие рифаксимины.

**Взаимодействие лекарств.** В исследованиях *in vitro* показано, что рифаксимин является субстратом Р-гликопротеина. Совместное применение сильного ингибитора Р-гликопротеина циклоспорина в однократной дозе (600 мг) с однократной дозой субстрата Р-гликопротеина рифаксимины (550 мг) приводило к 83-кратному повышению *C<sub>max</sub>* (с 0,48 до 40 нг/мл) и 124-кратному увеличению AUC (с 2,54 до 314 нг × ч/мл) рифаксимины у здоровых добровольцев.



rlsnet.ru

## ПОДПИСАНО СОГЛАШЕНИЕ О СОТРУДНИЧЕСТВЕ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОПЕЙНОЙ ГАРМОНИЗАЦИИ МЕЖДУ КАЗАХСТАНОМ И ВЕЛИКОБРИТАНИЕЙ

8 апреля 2014 года в Лондоне подписано Соглашение о сотрудничестве в области гармонизации Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) с Британской фармакопеей.



С британской стороны документ подписали представители Агентства по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (MHRA), с казахстанской – Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Церемония подписания Соглашения состоялась в канун празднования 150-летия Британской фармакопеи.

Гармонизация ГФ РК теперь уже с тремя ведущими фармакопеями мира – Европейской фармакопеей, Фармакопеей США и Британской фармакопеей – является одним из ключевых условий обеспечения высокого качества лекарственных средств в республике.

На конференции «Контроль качества лекарственных средств – перспективы на будущее», организованной MHRA в рамках празднования 150-й годовщины основания Британской фармакопеи, пе-

ред участниками выступили руководители и ведущие сотрудники MHRA, Национального института по контролю качества и биологическим стандартам (NIBSC), Британской фармакопеи, Европейской фармакопеи, Фармакопеи США с докладами о своем видении развития контроля качества лекарственных средств.

На столь масштабном форуме присутствовали представители 23 Фармакопей. Это члены EDQM – Фармакопея Британии, Дании, Германии, Франции, Испании, Сербии, в также фармакопеи США, Японии, Китая, Индии, России, Казахстана, Мексики, Бразилии, Индонезии, сотрудники Всемирной организации здравоохранения, координирующие разработку этого документа.

В рамках мероприятия проводились переговоры с представителями фармакопей Казахстана, США, Британии, Европы, а также представителями ВОЗ о перспективах дальнейшего развития сотрудничества. ■

### III МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# «РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВЕННОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ»

22-23 мая на базе Центра наук о жизни Назарбаев Университета проходила III Международная научная конференция «Регенеративная медицина и качественное долголетие», основной целью которой стало обсуждение актуальных вопросов и передовых достижений в области регенеративной медицины и научных основ качественного долголетия.

**В** приветственной речи Шигео КАТСУ, президент Назарбаев Университета, сказал: «Сегодня регенеративная медицина развивается глобально. Совместно с такими научными направлениями, как клеточные технологии, биоинженерия и научные основы долголетия, она даст импульс новым исследованиям и достижению новых вершин в области биомедицинской науки, что благотворно отразится на здоровье и качестве жизни населения. Я убежден, что конференция, проводимая Центром наук о жизни Назарбаев Университета, создаст необходимые предпосылки для формирования идеальной площадки для диалога ученых, биоинженеров и студентов и будет вызовом для них. Так мы поможем продвинуть исследования в области долголетия и регенеративной медицины в Казахстане на следующий уровень».

Регенеративная медицина является новым этапом в эволюционном развитии медицинских технологий. Она основана на регенерации поврежденных тканей и органов путем использования стволовых клеток, восстановительных технологий и подходов, индуцирующих в органах процессы регенерации. Для дальнейшего развития биомедицинской



науки в Центре наук о жизни Назарбаев Университета созданы лаборатории регенеративной медицины, клеточных технологий и биоинженерии, долголетия и геномики.

В будущем уникальные лаборатории позволят Астане стать международным биотехнологическим центром в Средне-Азиатском регионе. Поэтому основной акцент сделан на прорывных научных проектах в области геронтологии, регенеративной медицины, клеточных технологий и развития международного сотрудничества в инновационных исследованиях.

«Конференция чрезвычайно важна для казахстанских ученых. Ее проведение – важный шаг для широкого обмена опытом, налаживания прочных международных связей, способствующий выработке эффективных подходов в развитии регенеративной медицины и медицины долголетия в нашей стране», – считает генеральный директор Центра наук о жизни Назарбаев Университета Жаксыбай ЖУМАДИЛОВ.

Спонсором конференции выступила компания Santo Member of Polpharma Group. Ее генеральный директор Шахин АРСЛАН отметил: «Наше сотруд-

«ничество с Назарбаев Университетом будет только крепнуть, а данная конференция – только начало будущего тесного сотрудничества».

В сессиях «Регенеративная медицина, биоинженерия и инновационные клеточные технологии» и «Качественное долголетие и геронтология» приняли участие Роки ТУАН, профессор, директор центра клеточной и молекулярной инженерии института МакГауна Питтсбургского Университета (США); Дэвид КИПЛИНГ, геронтолог, профессор Университета Кардиф (Великобритания); Криштоф ХЛЕБУС и Ирина МОГИЛЬНАЯ, профессора Гданьского медицинского университета (Польша)

Также выступили профессор эпидемиологии Мартин БОБАК (Университетский колледж Лондона) и профессор Киотского университета Ясухико ТАБАТА, деятельность которых направлена на разработку и подготовку биоразлагаемых и не поддающихся биохимическому разложению биоматериалов, а также на исследования в области тканевой инженерии, регенеративной медицины и медицинской диагностики. Отдельная секция была посвящена фармакоэкономическим исследованиям и оценке медицинских технологий.

Очень интересными мыслями по поводу слияния научных и коммерческих интересов в медицине поделился с аудиторией доктор философии Энтони ДВОРЯНЕ, генеральный директор американской инженеринговой компании «Дворяне медицинские технологии II». Он, в частности, поведал, что почти все его высокотехнологические приборы рождаются в операционной, где он наблюдает за работой хирургов. А путь от разработки до готового продукта в биоинженеринге весьма и весьма труден. Нужно быть готовым к тому, что из множества разработок лишь одна окажется востребованной и коммерчески выгодной. Ведение бизнеса в такой области, как медицина, это всегда риск, уверен один из лучших инженеров Америки: «Не бойтесь потерь, их будет слишком много». В заключение Энтони Дворяне рассказал о том, что в настоящее время специалисты его компании заняты разработкой методики замены биоматериалами фрагментов черепа.

Не менее интересным и познавательным стало заседание секции по фармацевтической экономике. На нем выступил доктор медицинских наук, профессор В.В. ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ, директор Центра оценки технологических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Необходимость создания и структурного оформления института оценки технологий здравоохранения сегодня признают правительства всех стран. В первую очередь, не только для обоснования принятия управленческих решений и повышения доступности новых подходов к лечению различных заболеваний, но и в качестве механизма сдерживания затрат на здравоохранение. Докладчик

отметил, что внедрение ОТЗ в странах СНГ пока еще только на начальном этапе и на примере Российской Федерации разъяснил, какие факторы мешают организации этого процесса.

В рамках мероприятия состоялось подписание меморандума о сотрудничестве между Назарбаев Университетом и Гданьским медицинским университетом.

Цели документа озвучил Войцек КУЗЬМЕРКЕВИЧ, представитель группы «Польфарма»: «Наше предприятие вошло на фармацевтический рынок Казахстана не только в качестве инвестора. Мы заинтересованы еще и в том, чтобы помочь развитию казахстанской науки. С этой целью и был подписан меморандум между ведущим вузом республики и Гданьским медицинским университетом. Надеюсь, что это будет плодотворное сотрудничество. Для руководства группы «Польфарма» самое главное – человеческий капитал. Ежегодно, начиная с 2002 года, проводим конкурсы на лучшие проекты в медицине. Например, в 2010 году работы победителей были опубликованы в специальном сборнике, выпуск которого финансировала наша компания. Вот и сегодня впервые в Казахстане, в рамках конференции, проводится конкурс научных работ 24 молодых ученых, посвященных проблемам биомедицины и биотехнологии».

Молодежь съехалась со всех регионов Казахстана, а конкурсная комиссия состояла из представителей зарубежных компаний и маститых ученых.

В докладах освещались разные актуальные для отечественного здравоохранения темы, но лучшей членами конкурсной комиссии была признана презентация Юлии ЯНЦЕН на тему «Bone-targeted cell delivery». Она рассказала о методике лечения остеопороза с помощью нового биоматериала, разработанной учеными Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Помимо презентаций проводился конкурс постерных докладов, которые, по мнению организаторов, показали высокий уровень подготовки магистрантов.

По итогам конкурса первое место присуждено Юлии Янцен, а по постерным докладом лучшей признали Жанар МУСТАФИНУ. Обе девушки получили главный приз – по 200 тысяч тенге. Денежные призы достались и обладателям второго и третьего места.

Молодежи эта конференция запомнится надолго, ведь здесь они впервые заявили о себе как будущие биотехнологи и биоинженеры. А поддержали молодых исследователей не только научные руководители, но и представители Santo Member of Polpharma Group – казахстанского предприятия группы «Польфарма».

Эта казахстанская компания имеет международные сертификаты качества GMP и в числе первых выполняет поручение Н.А. Назарбаева, президента РК, об объединении науки и бизнеса. ■

Ф. СУЛЕЕВА

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ЖЕТЕКШІ ДӘРІГЕРЛЕРІНІҢ АЛҒАШҚЫ РЕСПУБЛИКАЛЫҚ КОНГРЕСІ – ДӘРІГЕРЛЕРДІҢ ТӘЖІРИБЕ АЛМАСУЫНА МҮМКІНДІК БЕРЕТІН КӘСІБИ ПЛАТФОРМА

Медицинаның әр-түрлі салаларындағы таяу шетел мен Қазақстанның 350-ден астам жетекші дәрігерлері 2014 жылдың 29-30 мамыр күндері өткізілген Қазақстанның жетекші дәрігерлерінің Алғашқы Республикалық Конгресінде бас қосты.



**К**онгресті ұйымдастырушы – Европа бойынша жетекші болып саналатын Santo member of Polpharma Group компаниясы.

Конгрестің басты мақсаты – фармация және медицина саласындағы білікті мамандардың өзара тәжірибе алмасуына мүмкіндік беретін кәсіби платформа құру, дәрігерлік тәжірибедегі емдеу мен диагностиканың заманауи тәсілдерімен таныстыру.

Аталмыш мамандандырылған ауқымды іс шараға Қазақстан, Ресей, Украина денсаулық сақтау саласының мамандары, жетекші ғалымдар, терапия, кардиология, жалпы тәжірибе бойынша дәрігерлер жиналды.

Салтанатты ашылу сағат күндізгі екіде, Алматы қаласының Rixos қонақжайында басталды. Конгресте ҚР ДСМ «Дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы» РМК фармакологиялық сараптама басқармасының басшысы, ҚР ҰҒА академигі, профессор, медицина ғылымдарының докторы Раиса КҮЗДЕНБАЕВА сөз сөйлеп, аталмыш іс-шара Ресей, Беларусь және Қазақстан арасында Евразиялық экономикалық одаққа қол қою сынды маңызды жаңалықпен қатар ұштасқан, білім алмасуға зор мүмкіндіктер беретін мерекелік іс-шара екендігін атап өтті.

Іс-шара Polpharma-ның сапа бойынша директоры Марчин Тужинскийдің және Назарбаев Университеті Өмір туралы ғылымдар орталығының трансляциялық медицина, ұзақ өмір сүру және жаһандық денсаулық департаментінің жетекші ғылыми қызметкері А.Е. Гуляевтың баяндамаларымен жалғасты.

Марчин ТУЖИНСКИЙ GMP сапа стандарттарына қатысты жинақтаған тәжірибесімен бөліссе, А.Е. ГУЛЯЕВ заманауи клиникалық тәжірибедегі дәрілік заттар сапасының мәнісін түсіндіріп өтті.

Қатысушылар GP, кардиология және педиатрия салаларына бөлінген үш бірдей залдың қалағанына кіріп, әр елден келген мамандардың баяндамаларын тыңдауға мүмкіндік алды.

Конгресс барысында Украинадан – И.Г. БЕРЕЗНЯКОВ, Н.В. МОЛОЧЕК, О.Г. ШАДРИН, Ресейден – Р.Г. ОГАНОВ, В.Б. МЫЧКА, Е.Г. ФИЛАТОВА, В.В. БОРИСОВ, И.Н. ЗАХАРОВА, ал Қазақстаннан – Ю.П. ШУМКОВ, Г.А. ДЖУНУСБЕКОВА, Л.К. ТАШЕНОВА, М.Г. ИМАНТАЕВА, Н.В. ВОЛКОВА, Е.С. ТАУБАКУЛОВ сынды мамандар баяндама жасап, өз тәжірибелерімен бөлісті. Іс-шара қатысушылар арасында көтерілген тақырыптарды талқыға алу және викторина жүргізумен аяқталды. ■

Ж. КЕНЖЕФАЛИЕВА

УДК 618.4-089.5

**Б.Н. БИЩЕКОВА<sup>1</sup>, Э.К. ШУКЕНОВА<sup>1</sup>, В.Н. ТАРАСОВ<sup>2</sup>,  
А.С. ТАЙБОГАРОВА<sup>2</sup>, А.С. АЙТБАЕВА<sup>2</sup>,**

*кандидат медицинских наук, доцент; врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова<sup>1</sup>; врач анестезиолог-реаниматолог; врач акушер-гинеколог; врач акушер-гинеколог родильного дома №1<sup>2</sup>, г. Алматы*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ РОДАХ

**В современном акушерстве используется метод обезболивания, который называют перидуральной или эпидуральной анестезией (ПДА или ЭДА). Он позволяет роженице пережить роды, будучи в полном сознании, принимая в них активное участие.**

### АННОТАЦИЯ

Использование «Наропина» (Ропивакаин) – местного анестетика амидного типа длительного действия – путем болюсного введения для эпидурального обезболивания родов, при наличии четких показаний, оказывает благоприятное воздействие на течение и исход родов.

**Ключевые слова:** эпидуральная анестезия (ЭДА), «Наропин» (Ропивакаин) – местный анестетик, роды.

### ВВЕДЕНИЕ

Главной целью этого метода анестезии родов является снижение или полное устранение болевых ощущений, что, в конечном итоге, делает процесс комфортным для матери и безопасным для новорожденного. Однако нельзя забывать, что ЭДА является медицинским вмешательством, следовательно, имеет показания, противопоказания и осложнения. Трудность заключается в том, что анестезиолог должен уменьшить или снять боль, не замедлив при этом роды и не нанеся вреда матери и ребенку. [1,2]

К медицинским показаниям для применения регионарных методов анальгезии в родах относят выраженный болевой синдром, преэклампсию, аномалии родовой деятельности, родовозбуждение и/или родостимуляцию, роды у женщин с экстрагенитальной патологией (артериальной гипертензией, сахарным диабетом). [1,3]



Противопоказаниями к проведению регионарной анальгезии в родах являются непереносимость местного анестетика, выраженная деформация позвоночника (затрудняющая выполнение люмбальной пункции), коагулопатические нарушения, инфекции кожи или мягких тканей в области введения иглы, тяжелая гипотония и гиповолемия, заболевания нервной системы (менингит, арахноидит, рассеянный склероз и др.). [1]

Во время проведения эпидуральной анестезии возможно снижение АД у роженицы, что потребует принятия лежачего положения и, возможно, внутривенного введения жидкостей. В связи со снижением АД и маточно-плацентарного кровотока у матери может наблюдаться снижение ЧСС у внутриутробного

плода, что требует мониторингования, часто трактуется как гипоксия и показание к проведению кесарева сечения. [1,2,3]

Как правило, для эпидурального обезболивания родов используются местные анестетики и наркотические анальгетики. Так как препараты вводятся в эпидуральное пространство, то оказывают локальное действие (устраняя болевые ощущения на уровне спинного мозга), не приводя к какому-либо системному эффекту. То есть не влияют на организм будущей матери и плода. В зависимости от дозы введенных лекарственных препаратов может наступить либо частичное обезболивание родов, при котором у женщины сохраняется способность ощущать сокращения матки, либо полное обезболивание, сопровождающееся утратой восприятия болевых ощущений. [1,2,3,4]

Зачастую проводят обезболивание первого периода родов – раскрытия шейки матки. Введение препарата начинают при раскрытии шейки матки на 3-5 см, но иногда, при очень болезненных схватках, ЭДА проводят и раньше. Было установлено, что эпидуральная анестезия не оказывает влияния на продолжительность первого периода родов вне зависимости от величины раскрытия шейки матки, при которой анестезия была начата. [4,5]

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В данной статье коллектив авторов ставит целью изучение эффективности использования эпидуральной анестезии в родах на основе мониторинга пациенток, к которым применялась ЭДА с использованием «Наропина» (Ропивакаина).

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под наблюдением находились 34 роженицы с доношенным сроком беременности в возрасте от 20 до 38 лет (средний возраст – 26,4±0,7 лет), которым в первом периоде родов (при раскрытии шейки матки на 3-5 см) с целью обезболивания проводилась эпидуральная анестезия «Наропином» (Ропивакаин). Это местный анестетик амидного типа длительного действия. Для оценки состояния плода и гемодинамики материнского организма осуществлялось наблюдение с помощью кардиомонитора.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При изучении анамнеза у каждой второй (47,0%) пациентки беременность протекала на фоне умеренной анемии, у каждой четвертой (23,5%) – на фоне хронического пиелонефрита и хронического бронхита. Далее в структуре экстрагенитальной патологии отмечены:

- артериальная гипертензия (8,8%);
- хронический тонзиллит (5,9%);
- хронический гайморит (5,9%);
- аутоиммунный тиреоидит (3,0%);

- ожирение I степени (3,0%).

Течение беременности у 20,6% женщин осложнилось преэклампсией легкой степени, у 17,6% – задержкой внутриутробного развития плода. 20,6% рожениц поступили в родильный дом с дородовым разрывом плодных оболочек, амниотомия проведена в двух случаях (5,9%). Каждой четвертой (23,5%) роженице проведено родовозбуждение с применением «Окситоцина» – 5 ед. в 500 мл физиологического раствора по общепринятой схеме (согласно протокола МЗ РК от 2010 г.).

Основными показаниями для проведения ЭДА явились:

- выраженный болевой синдром – 29,4%;
- родовозбуждение – 26,5%;
- преэклампсия легкой степени – 20,6%;
- экстрагенитальная патология – 14,7%;
- слабость родовой деятельности – 8,8%.

Для проведения ЭДА использовали «Наропин» (Ропивакаин) – местный анестетик амидного типа длительного действия, являющийся чистым энантиомером. «Наропин» обратимо блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов, а также их проведению по нервам. Анальгезирующее действие достигается при эпидуральном введении на поясничном уровне (болюсное введение 0,2-процентного раствора) через 10-15 мин. и сохраняется до 1,5 часов. Всем роженицам ЭДА проводилась в первом периоде родов при раскрытии шейки матки на 3-5 см.

При проведении эпидуральной анестезии использовали болюсное введение 0,2-процентного раствора «Наропина» в дозе 40 мг (в 53,0% случаев) и 80 мг (в 47,0% случаев) с интервалом в 1,5, 2, 3 часа.

Над всеми осуществлялось наблюдение с помощью кардиомонитора – за состоянием плода и гемодинамикой материнского организма. После введения «Наропина» у 91,8% женщин роды произошли через естественные родовые пути, у остальных (8,2%) – путем проведения кесарева сечения из-за угрожающего состояния плода и несоответствия размеров таза и головки плода. Средняя продолжительность родов составила 8-10 часов. В 94,1% случаев состояние новорожденных оценено по шкале Апгар на 7-8 баллов, в 5,9% случаев – на 6-7 баллов (извлеченные путем проведения кесарева сечения из-за угрожающего состояния плода). Все новорожденные выписаны домой с матерями в удовлетворительном состоянии.

На основании вышеизложенного можно констатировать, что применение ЭДА в первом периоде родов (при наличии показаний) путем болюсного введения 0,2-процентного раствора «Наропина» в дозе 40 мг и 80 мг с интервалом в 1,5, 2, 3 часа оказывает благоприятное воздействие на течение и исход родов.

## **ВЫВОДЫ**

Эпидуральная анестезия не оказывает влияния на продолжительность первого периода родов вне зави- ►

« симости от величины раскрытия шейки матки, при которой анестезия была начата.

ЭДА в родах необходимо проводить только при наличии четких конкретных показаний и отсутствии противопоказаний.

Болюсное введение 0,2-процентного раствора «Наропина» в дозе 40 мг и 80 мг с интервалом 1,5, 2, 3 часа оказывает благоприятное воздействие на течение и исход родов.

### ТҮЙІНДЕМЕ

**Б.Н. БИЩЕКОВА<sup>1</sup>, Э.К. ШУКЕНОВА<sup>1</sup>, В.Н. ТАРАСОВ<sup>2</sup>,  
А.С. ТАЙБОГАРОВА<sup>2</sup>, А.С. АЙТБАЕВА<sup>2</sup>,**

*медицина ғылымының кандидаты, доцент; дәрігер акушер-гинеколог, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің №2 акушерлік іс және гинекология кафедрасы<sup>1</sup>; дәрігер анестезиолог-реаниматолог; дәрігер акушер-гинеколог; дәрігер акушер-гинеколог, №1 перзентхана<sup>2</sup>, Алматы қ.*

## БОСАНУ КЕЗІНДЕ ЭПИДУРАЛДЫ АНЕСТЕЗИЯНЫ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

Босанудың бірінші кезеңінде нақты көрсетулер бойынша, ЭДА 0,2% «Наропин» (ұзақ әсерлі амидті типті

жергілікті анестетик) ерітіндісін болуы енгізу 40 мг және 80 мг дозалы, аралығы 1,5, 2, 3 сағат интервалмен, босанудың ағымы мен аяқталуына қолайлы әсерін тигізеді.

**Түйін сөздер:** эпидуралды анестезия (ЭДА), «Наропин» (Ропивакаин) – жергілікті анестетик, босану.

### SUMMARY

**B.N. BISHEKOVA<sup>1</sup>, E.K. SHUKENOVA<sup>1</sup>, V.N. TARASOV<sup>2</sup>,  
A.S. TAIBOGAROVA<sup>2</sup>, A.S. AITBAEVA<sup>2</sup>,**

*candidate of medical science, Associated professor; obstetrician and gynecologist, department №2 of obstetrics and gynecology of Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov<sup>1</sup>; anesthesiologist intensivist; obstetrician and gynecologist; obstetrician and gynecologist, maternity hospital №1<sup>2</sup>, Almaty city*

## EXPERIENCE OF USING EPIDURAL ANESTHESIA DURING LABOR

Application of the EDA in the first stage of labor at presence of indications by a bolus injection of 0.2% Naropin solution (long-acting amide-type local anesthetic) 40 mg and 80 mg with an interval of 1,5, 2, 3 hours has a beneficial effect on the current and outcome of labor.

**Keywords:** Epidural anesthesia (EDA), Naropin – local anesthetic, labor. ■

### Литература:

1. Штабницкий А.М. Регионарная анестезия родов. / Тематический сборник под редакцией А.М. Овечкина, С.И. Ситкина: Регионарная анестезия и лечение боли. Москва – Тверь, 2009 г., стр.153-161.
2. Cook T.M., Counsell D., Wildsmith J.A.W. (2009). Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists». // BJA: British Journal of Anaesthesia 102 (2): 179-190.
3. Гончаров А.В., Ковбань И.В. Шабуров В.И. Особенности регионарной анестезии в акушерской практике. / Сборник: Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. Алматы, 2013 г., стр. 165-166.
4. Талдыкбаев К.С., Абденгалиев А.С., Сапаров А., Балабеков Ж.А. Сравнительная характеристика паравerteбральной и эпидуральной анестезии для обезболивания первого периода родов. / Сборник: Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. Алматы, 2013 г., стр. 281-285.
5. Ергалиев Н.Ж., Жолдин А.Б., Тогай М.Ж., Шаменова М.А. Продленная эпидуральная анестезия в родах. / Сборник: Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. Алматы, 2013 г., стр. 184-187.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здравоохранению

Опубликован новый доклад ВОЗ – «Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору». В нем указано, что элемент устойчивости проявляется в случае множества самых различных переносчиков инфекции. Особое внимание обращается на устойчивость к антибиотикам 7 различных бактерий, которые вызывают широко распространенные и серьезные болезни, такие как заражение крови (сепсис), диарея, пневмония, инфекции мочевыводящих путей и гонорея. Эти результаты вызывают большую озабоченность, документально подтверждая устойчивость к антибиотикам, в особенности к тем, которые назначают в качестве «крайней меры» во всех регионах мира.

antibiotic.ru



С.Ш. ИСЕНОВА<sup>1</sup>, Б.Н. БИЩЕКОВА<sup>1</sup>, Э.К. ШУКЕНОВА<sup>1</sup>,  
Г.К. КАЛДЫБАЕВ<sup>2</sup>, С.Б. БАЙДИЛЬДАЕВА<sup>2</sup>,

медицина ғылымының докторы, доцент; медицина ғылымының кандидаты,  
доцент; ассистент, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина  
университетінің №2 акушерлік іс және гинекология кафедрасы<sup>1</sup>; дәрігер акушер-  
гинеколог; дәрігер акушер-гинеколог, №1 перзентхана<sup>2</sup>, Алматы қ.

## ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ БАКТЕРИАЛДЫ ВАГИНОЗДЫ ЕМДЕУДІҢ

### ҚАЗІРГІ КЕЗДЕГІ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ

**Инфекция мәселесі медико-әлеуметтік, сонымен қатар ғылыми-тәжірибелік аспектіде де өте өзекті және маңызы зор болып табылады. Диагностикасында және емдеуде бірқатар жеткен жетістіктерге қарамастан, бұл инфекция акушерлік патологияда және перинаталды аурушылдық пен өлім-жітімде орасан зор маңызды мәселе [1,2,3].**



#### АҢДАТПА

Вагид-CL – жүкті әйелдерде бактериалды вагинозды емдеуге ұсынылған препарат. Пациенттердің клиникалық жағдайының жақсаруы, жүктіліктің ағымы мен аяқталуына жақсы әсері осы препараттың жоғары нәтижелілігін көрсетеді.

**Түйін сөздер:** Вагид-CL, бактериалды вагиноз, жүкті әйелдер.

#### КІРІСПЕ

Жүктілік патологиясында зерттеушілер бактериалды вагинозға ерекше көңіл аударады. Бактериалды вагиноздың анықталу жиілігі зерттелетін топтың қауіп дәрежесіне байланысты. Қабынудың өршуінен жоғары қауіп тобындағы жүкті әйелдер арасында бактериалды вагиноздың анықталу жиілігі 30-37%. Мерзімінен ерте босану және мезгілінен бұрын қағанақ суының кетуі бактериалды вагиноз анықталған жүкті әйелдердің арасында 2,6-3,8 есе жиі кездеседі. Біздің зерттеу нәтижесі бойынша бактериалды вагинозбен сырқаттанатын жүкті әйелдерде жүктілікті көтере алмаушылық 21%, оның ішінде үйреншікті жүктілікті көтере алмаушылық 52,3% құрайды [4,5].

Бактериалды вагиноз диагнозын қоюда, микробиологиялық зерттеу тәсілі үлкен рөлге ие. Диагнозды нақты қоюда Грам бойынша боялған жағындыны зерттеу патологиялық процестің ағымын сипаттайтын көптеген параметрлерді, микроб-ассоциациясы құрамының сапалық және сандық көрсеткіштерінен бастап, иесінің организмнің олардың болуына қарсы реакциясы, эпителиалды клеткалардың жағдайы мен лейкоцитарлы реакция түрінде көрінуін есепке алуға мүмкіндік береді. Бактериалды вагиноздың патогномикалық белгісіне микрофлораның массивті саны (көру алаңында микробты клеткалардың 103 асуы) және «кілттік» эпителиалды клеткалардың болуы жатады. Грам бойынша бояу бактериалды морфологиялық белгілеріне байланысты ажыратуға және оларды қатаң анаэробты бактериялар тобына, лактобактериялар тобына немесе факультативті анаэробты микроорганизмдерге және саңырауқұлақтарға жатқызуға мүмкіндік береді [2,3].

Бактериалды вагинозды емдеу комплексті – этиотропты, патогенетикалық және симптоматикалық түрде жүргізледі. Аралас инфекцияны анықтаған кез-

« де қосалқы микрофлораға әсер ететін препараттар тағайындайды.

Бактериалды вагинозды емдеуде таңдау препаратына метронидазол жатады, бірақ бұл препараттың жүктілік кезінде аздаған мутагенді және тератогенді қаупі бар. Метронидазолды күніне 0,5 г күніне 3 рет немесе 0,5 г күніне 2 рет 7-10 күн бойы тағайындайды [3].

Бактериалды вагинозды жүйелі емдеуде «Орнидазол» (Тиберал) нәтижелі препарат болып табылады, оны 10 күн бойы 12 сағат сайын 0,5 г тағайындайды.

Бактериалды вагиноздың кешенді емінің бірінші этапында анаэробқа қарсы әсері бар далацин кремні 5 мг 7 күн бойы тағайындалады. Препараттың құрамына 2% клиндамицин (клиндамицин фосфаты түрінде) кіреді, ол интравагиналды қолданылады, 20 г және 40 г құтыда және бір рет қолданатын 3 және 7 аппликатор түрінде шығарылады. Әрбір аппликатор креммен толтырылған, шамамен 5 г крем (100 мг клиндамицин).

Жүктіліктің екінші триместрінде Клиндамицин фосфаты кремні интравагиналды қолдануды клиникалық тексеруде, сонымен қатар екінші және үшінші триместрде клиндамицинді жүйелі қолдану кезінде патологиялық нәтиже байқалған жоқ. Жүктіліктің бірінші триместрінде препаратты нақты көрсетулер бойынша қолдану қажет.

Далацин вагиналды кремні микробқа қарсы препараттармен бірге тағайындалады. Бұл екі препараттың жиынтығы анаэробтардың концентрациясын төмендетеді және далацин – вагиналды кремні қолданғанда пайда болатын вагиналды кандидозды болдырмайды.

Екінші этапта эубиотиктердің көмегімен қынаптың қалыпты микроценозын қалпына келтіреді (гиолакт, экофемин, ацилакт), олар өзіндік лактофлораның өсуін күшейтеді және аурудың қайталану санын төмендетеді. Эубиотиктерді 10 күн бойын түнге 1 балауыздан тағайындайды.

Жүкті әйелдерде урогениталды жолдың төменгі бөлігінің инфекциясын емдеуде қабынуға қарсы препаратты таңдау бірқатар талаптарға сай болуы тиіс: кең спектрлі әсерлі; препарат лактобациллалардың белсенділігін бұзбауы және олардың биологиялық циклын басауы тиіс; препарат жақсы әсерлі және ана мен нәрестеге жанама әсері болмауы тиіс [2,3,4].

Осы бағытта жаңа қосарланған жергілікті қолданылатын препарат вагиналды суппозиторий «Вагид-CL» сыналады, оның құрамында бір-біріне сәйкес екі компонент: кең спектрлі әсерлі клиндамицин 100 мг және саңырауқұлаққа қарсы препарат клотримазолдың 200 мг кіреді. Емдеу жүктіліктің екінші триместрінде жүргізіледі. Жүкті әйелдер «Вагид-CL» жергілікті терапияны қынапқа 1 капсуладан 6 күн бойын өздері жүргізді.

Қосарланған препараттың жетістігі – құрамындағы клиндамициннің бактериалды вагинозды шақыратын микроорганизмдерге этиологиялық әсері болып табылады. Маңыздылығына құрамындағы клотримазол жатады, ол гениталийдің кандидозды зақымдалуының

алдын алады. Белгілі болғандай, соңғы жылдары жүкті әйелдерде Candida тобының саңырауқұлақтарымен урогениталды қазымдалу жиіледі. Әйел гениталийінің кандидозы мәселесі патологияның өсуімен, қайталамалы ағымдылығымен, емдеу қиындылығымен, құрсақшілік нәрестенің және жаңа туған баланың індеттелуімен, кандидоздың өзіндік түсігімен, мерзімінен ерте босанумен байланысты.

### ЗЕРТТЕУДІҢ МАҚСАТЫ

Жүкті әйелдерде бактериалды вагинозды емдеуге ұсынылған «Вагид-CL» препараттың нәтижелілігін анықтау.

### МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ТӘСІЛДЕРІ

Бақылауда клиникалық-лабораторлық, ИФА және ПЦР диагностика тәсілдерімен бактериалды вагинозды дәлелденген 97 жүкті әйел болды.

Зерттелген жүкті әйелдер екі топқа бөлінді: 1-ші топқа (негізгі) базис-терапиямен қатар «Вагид-CL» препаратын қабылдаған 67 жүкті әйел, 2-ші топқа (салыстырмалы) базис-терапия алған 30 жүкті әйел кірді. Базис-терапия құрамына: ерлі-зайыптының міндетті емделуі, рационалды арнайы жүйелі және жергілікті антибиотикотерапия, кандидоздың алдын алуы, емдеуден кейін қынап нормоценозын қалыптастыру мақсатында эубиотиктер тағайындау кіреді.

Ұсынылған терапияның нәтижесін бағалау, салыстырмалы талдау (емдеуге дейін және кейін), клиникалық-лабораторлық зерттеулер, жүктіліктің ағымы мен аяқталуы, сонымен қатар жаңа туған бала жағдайы бағаланды.

Зерттелушілердің орташа жасы 27,7 құрайды.

Негізгі және салыстырмалы топтарда жиі зәр шығару жүйесінің созылмалы аурулары (66,7% және 60,0% сәйкес).

Негізгі және салыстырмалы топтардағы пациенттердің гинекологиялық ауруларының құрамы: жиі жатыр және оның қосалқыларының қабыну аурулары, ол 53,3% және 36,7% сәйкес. Сонда да 33,3% бақыланушыларда жатыр қосалқыларының қабынуы мен жатыр эрозиясы бірге кездесті. Жүктіліктің III триместрінде мерзімінен бұрын босану қаупі 6,7% 1-ші топта, 3% 2-ші топта.

Жүктіліктің аяқталуын талдау кезінде, негізгі топтағы жүкті әйелдердің барлығы мерзімінде босанды, ал салыстырмалы топтағы мерзімінде босану 90,0%, 10% (3) жүктілік мерзімінен ерте босанумен аяқталды.

Созылмалы плацентарлық жетіспеушілік (нәрестенің құрсақшілік дамуының кідіруі) белгілері ( $p < 0,05$ ) екінші топта жиі кездесті.

Салыстырмалы топтардағы жүктіліктің аяқталуын талдағанда екінші топтағы пациенттердің арасында 2 жағдайда шекаралық, 37 аптада қағанақ суының мезгілінен бұрын кетуі, 1 жағдайда қағанақ суы мекониялды болды. Туылғаннан кейін нәрестелерде мер-

зімінен ерте туылу және гипотрофия белгілері болған жоқ.

Терапияны бастау мерзіміне байланысты жүктілікке, босану ағымына және құрсақшілік нәресте жағдайының ерекшеліктеріне жүргізілген талдау, бактериалды вагинозды ерте мерзімде емдеу (12-14 апта) жүргізілген 22 жүкті әйелде жүктіліктің қолайлы ағымы мен аяқталуын көрсетті. Жүктіліктің ерте мерзімінде ем қабылдағандардың арасында сирек жүктіліктің үзілу қаупі, сирек плацентарлық жетіспеушілік белгілері байқалды.

Созылмалы плацентарлық жетіспеушіліктің клиникалық-лабораториялық белгілері (нәрестенің құрсақшілік дамуының кідіруі, қағанақ қабығының патологиясы, нәрестенің антенаталды гипоксиясы, жатырлық плацентарлық қанайналым бұзылыстары), ( $p < 0,05$ ) екінші топта жиі кездесті.

Алынған нәтижелерді салыстырғанда, терапияны жүктіліктің 2 триместрінде жүргізгенде плацентарлық жетіспеушіліктің клиникалық-лабораториялық белгілерінің жиілігі жүктіліктің 3 триместрінде ем алғандарға қарағанда 1,6 есе аз.

Плацентаның жетілуі сатысын зерттегенде, 2 топтың жүкті әйелдерінде 3 триместрде оның эхоқұрылымының артта қалуы байқалды, ал 1 топтағыларда жетілмеудің эхографиялық белгілері анықталған жоқ.

Допплерометрия мәліметтері бойынша 3 триместрде ем қабылдағандар арасында жатырлық-плацентарлық қанайналым бұзылысының 1 және 2 дәрежесі тіркелді. Жүктіліктің 2 триместрінде терапия жүргізгенде доплерометрия бойынша гемодинамиканың жақсарғанын анықтадық.

Осылай, пациенттердің клиникалық жағдайының жақсаруы, жүктіліктің ағымы мен аяқталуына жақсы әсері жүкті әйелдерде бактериалды вагинозды жоғары нәтижелі емдеуге ұсынылған «Вагид-CL» препаратын қолдануға байланысты екендігі дәлелденді. Бұдан басқа, бұл препаратты шартты-патогенді микстинфекцияны емдеуге қолдану ұсынылады.

### ТҰЖЫРЫМ

Бактериалды вагинозы дәлелденген 67 жүкті әйелге базис-терапиямен қатар «Вагид-CL» препараты, ал 30 жүкті әйелге тек «базис-терапия» тағайындалды.

«Вагид-CL» – жүкті әйелдерде бактериалды вагинозды емдеуге ұсынылған жоғары нәтижелі препарат.

Бактериалды вагинозды ерте мерзімде емдеу (12-14 апта) жүкті әйелде жүктіліктің қолайлы ағымы мен аяқталуын көрсетті.

### РЕЗЮМЕ

**С.Ш. ИСЕНОВА<sup>1</sup>, Б.Н. БИЩЕКОВА<sup>1</sup>, Э.К. ШУКЕНОВА<sup>1</sup>, Г.К. КАЛДЫБАЕВ<sup>2</sup>, С.Б. БАЙДИЛЬДАЕВА<sup>2</sup>,**

#### Әдебиет:

1. Taylor-Robinson D, Furr PM. Genital Mycoplasma infections // Wien KlinWochenschr. – 1997. – Vol.109 (14-15). – P. 578-83.
2. Гриноу А., Осборн Д., Сазерленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции. – М.: Медицина, 2000. – 287 с.
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб, 2001. – 359 с.
4. Арестова И.М., Занько С.Н., Русакевич П.С. Генитальные инфекции и беременность. – М., 2003. – 170 с.

*доктор медицинских наук, доцент; кандидат медицинских наук, доцент; ассистент, кафедра акушерства и гинекологии №2 Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова<sup>1</sup>, врач акушер-гинеколог; врач акушер-гинеколог, родильный дом №1<sup>2</sup>, г. Алматы*

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Обследованы две группы беременных с бактериальным вагинозом: первая группа (основная) – 67 беременных, получавших наряду с базисной терапией препараты «Вагид-CL»; вторая группа (сравнения) – 30 беременных, получавших базис-терапию. Улучшение клинического состояния пациенток, положительное воздействие на течение и исход беременности свидетельствуют о том, что предложенная терапия с применением препарата «Вагид-CL» является высокоэффективной при лечении бактериального вагиноза у беременных женщин.

**Ключевые слова:** «Вагид-CL», бактериальный вагиноз, беременные.

### SUMMARY

**S.S. ISENOVA<sup>1</sup>, B.N. BISCHEKOVA<sup>1</sup>, E.K. SHUKENOVA<sup>1</sup>, G.K. KALDYBAEV<sup>2</sup>, S.B. BAYDILDAEVA<sup>2</sup>,**  
*doctor of medical science, Associated professor; Candidate of medical science, Associated professor; Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2 of the Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov<sup>1</sup>, obstetrician-gynecologist; obstetrician-gynecologist, a maternity hospital №1<sup>2</sup>, Almaty city*

## MODERN METHODS DIAGNOSING AND TREATING OF BACTERIAL VAGINOSIS IN PREGNANT WOMEN

2 groups of pregnant women with bacterial vaginosis were examined: the first group (basic) – 67 pregnant women who received along with basic therapy preparations Vahid-CL, the second group (comparison) – 30 pregnant women who received basal therapy. Improved clinical status of the patients, a positive impact on the course and outcome of pregnancy indicate that the proposed therapy with preparation Vahid-CL is highly effective in the treatment of bacterial vaginosis in pregnancy.

**Keywords:** Vahid-CL, bacterial vaginosis, pregnant women. ■

**Г.Х. ЖАНСАРИНА,**

кандидат медицинских наук, доцент,  
РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных  
средств, изделий медицинского назначения и  
медицинской техники», г. Алматы, Казахстан

## 20 МАЯ – МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕНЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Во всем мире клинические исследования являются одним из обязательных этапов разработки препарата, предшествующим его регистрации и широкому медицинскому применению. Каков же порядок исследования лекарственных препаратов?



Сначала проводятся доклинические исследования на биологических моделях и животных. Как показывает практика, экстраполировать результаты доклинических испытаний на человеке нельзя. По данным Ассоциации исследовательских организаций и фармацевтических производителей США (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)), из 10 тысяч лекарственных кандидатов на стадии моделирования и раннего изучения только 250 переходят на следующую стадию доклинических исследований. До этапа клинических исследований из 250 кандидатов доходят только 5, из которых только один, успешно прошедший все фазы клинических исследований и получивший одобрение государственного регуляторного органа, становится лекарственным препаратом.

Если допустить регистрацию препаратов, успешно прошедших только доклинические исследования, то, исходя из статистики PhRMA, 80% ЛС (т.е. 4 из 5), обращающихся на рынке, окажутся неэффективными либо (что еще хуже) небезопасными для человека.

I фаза клинических исследований – первое применение препарата у человека, направленное на исследование

его переносимости. Оно, как правило, проводится на ограниченной (до 100 человек) группе здоровых добровольцев. Для ряда заболеваний однако уже I фаза исследований проводится с участием больных, страдающих соответствующим заболеванием (например, в онкологии).

II фаза клинических исследований проводится уже с участием нескольких сотен пациентов, страдающих заболеванием, для лечения которого и предназначен препарат.

III фаза предусматривает участие еще большего числа пациентов – до нескольких тысяч. Цель III фазы – собрать статистически достоверные данные, подтверждающие эффективность и безопасность исследуемого препарата.

Кто пренебрегает всем тем, что себя оправдало, и хочет вести исследование только иным способом, тот заблуждается сам и обманывает других.

Гиппократ

Импульсом к разработке всеобъемлющих правил проведения клинических исследований послужила катастрофа с талидомидом, разразившаяся в 1959-1961 гг. Препарат, не прошедший достаточного доклинического и клинического изучения, начал продаваться в Европе как седативное средство для облегчения засыпания и лекарство от утренней тошноты, рекомендованное для применения беременными женщинами. В США талидомид не был зарегистрирован, однако компания-производитель рассылала врачам бесплатные образцы для раздачи пациентам. Сначала в Германии, затем и в 40 других странах стали регистрироваться случаи фокомелии («тюленьи конечности») – врожденной аномалии развития, при которой отмечаются дефекты трубчатых костей и формируются нормальные или рудиментарные кисти и стопы, расположенные близко к туловищу, как у тюленей.

С 1956 по 1962 гг. более 10 тысяч детей по всему миру родилось с пороками развития, обусловленными приемом талидомида. Спонтанно фокомелия развивается крайне редко, и большинство клиницистов до 1959 г. таких случаев не встречало. Ретроспективные исследования выявили связь между приемом талидомида во время беременности и рождением детей с пороками развития, но эти данные оказались недостаточно убедительными. После этого были организованы проспективные наблюдения в женских консультациях за беременными, принимавшими талидомид, которые подтвердили, что новое средство стало причиной самой страшной трагедии в истории современной лекарственной терапии.

После трагедии с талидомидом стало очевидно, что обращение лекарственных препаратов должно осуществляться под государственным контролем, а основанием для регистрации препарата могут быть только результаты, полученные в ходе полноценных и объективных исследований, а не субъективное мнение отдельных специалистов.

Ранее, 20 мая 1747 г. на борту корабля «Солсбери» шотландский судовой врач Джеймс ЛИНД начал сравнивать действие шести различных продуктов у 12 моряков, больных цингой. У всех были одни и те же симптомы – кровоточащие десны, сыпь, слабость. Их поместили в одной части корабля, составив единообразный рацион питания для всех заболевших. Линд считал, что причиной цинги оказалось гниение тела, которое можно остановить с помощью кислот. Поэтому он решил ввести в рацион моряков кислые продукты. Моряков разделили на 6 групп по 2 человека в каждой: первая группа получала сидр, вторая – разбавленную серную кислоту, третья – морскую воду, четвертая – уксус, пятая – смесь специй, шестая – по два апельсина и лимона. Лечение больных, получавших апельсины и лимоны, пришлось прекратить через 6 дней, потому что фрукты закончились. Однако этих дней оказалось

достаточно, чтобы один моряк выздоровел полностью и смог вернуться к работе, а самочувствие второго улучшилось настолько, что он начал ухаживать за остальными больными.

Результаты эксперимента Джеймс Линд изложил в научном труде «Лечение цинги», опубликованном в 1753 г. и содержащем рекомендацию употреблять цитрусовые для профилактики болезни.

Наиболее небезопасной принято считать I фазу клинических исследований, поскольку она подразумевает первое применение препарата у человека. Исследования I фазы проводятся в специализированных клиниках или отделениях многопрофильных больниц, где имеется современное оборудование и лекарства для выполнения процедур исследования и оказания экстренной медицинской помощи участникам исследования в случае необходимости. При проведении исследования I фазы добровольцы находятся, как правило, в стационаре под постоянным наблюдением квалифицированного и специально обученного персонала – врачей и медицинских сестер.

#### Важно помнить:

- клинические исследования – залог появления новых эффективных и безопасных препаратов;
- клинические исследования – строго регламентированная и контролируемая на государственном и международном уровне деятельность;
- участие страны в международных исследованиях повышает ее научный потенциал и служит благу ее населения.

Сегодня все исследования с участием людей проводятся в соответствии с такими этическими принципами, как добровольность участия субъекта в исследовании и непричинение вреда.

В основе этических принципов, касающихся исследований с участием человека в качестве субъекта, лежит необходимость уважения и защиты человеческого достоинства и, как следствие, принцип приоритета интересов пациента. В соответствии с этим принципом интересы и благополучие участника клинического исследования всегда должны превалировать над интересами науки и общества.

Основы современных этических принципов проведения клинических исследований были заложены на Нюрнбергском процессе (1947 г.), а все принятые на сегодняшний день юридически обязательные и не-обязательные документы развивают и дополняют положения Нюрнбергского кодекса.

« В международной практике правила проведения клинических исследований и их этические аспекты регулируют два основополагающих документа.

В первую очередь, это Хельсинкская декларация, принятая на 18-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (ВМА). Положения Декларации своевременно дополняются и актуализируются по мере необходимости.

Второй документ, представляющий собой международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта – Руководство по надлежащей клинической практике или ICH GCP (Guideline for Good Clinical Practice). Существующий стандарт разработан с учетом действующих требований Европейского союза, США, Японии, а также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), признается всеми развитыми странами. В преамбуле ICH GCP говорится, что соблюдение этого стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской

декларацией, и что данные клинического исследования достоверны.

В Казахстане, как и во всем мире, проведение клинических исследований контролируется государством и обществом.

В настоящее время в республике совершенствуется законодательная база, регламентирующая проведение клинических исследований.

Во всем мире 20 мая отмечают как Международный день клинических исследований. Он появился в 2005 г. по предложению European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) – некоммерческой организации, целью которой является содействие проведению международных клинических исследований в Европе. Международный день клинических исследований учрежден с целью повышения осведомленности общества о важности клинических исследований и в память о первом задокументированном исследовании.

Поздравляю всех, кто работает в сфере клинических исследований, с профессиональным праздником! Хочу пожелать вам терпения, сил, выдержки и удачи. С праздником, уважаемые коллеги! ■

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### О риске поражения печени при приеме лекарственного средства Темозоломид (Temozolomide)

Merck Sharp & Dohme Limited, производитель оригинального лекарственного средства Темодал® при одобрении Европейского медицинского агентства проинформировал специалистов здравоохранения о случаях поражения печени, включая печеночную недостаточность с летальным исходом при применении темозоломида и необходимости мониторировать показатели функций печени.

Темозоломид – лекарственное средство для лечения злокачественных глиом. Показан для лечения: взрослых пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой в составе комбинированного лечения с применением лучевой терапии и последующей монотерапией; детей в возрасте 3 лет и старше, подростков, взрослых пациентов со злокачественной глиомой в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы, при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии. Выявлено 44 случая поражения печени, в том числе печеночная недостаточность с летальным исходом, связанных с применением темозоломида. Печеночная недостаточность развивалась примерно через несколько недель после начала терапии (на 42-77 день приема) или после прекращения приема препарата. Случаи нефатальной гепатотоксичности зарегистрированы в различное время от начала терапии темозоломидом (до 112 дней). Утвержденные инструкции по медицинскому применению содержат информацию о риске гепатотоксичности во время терапии темозоломидом, однако не включена информация о риске развития фатального гепатоцеллюлярного поражения печени, печеночной недостаточности и мер по снижению данных рисков. Получены сообщения о случаях поражения печени, включая печеночную недостаточность с летальным исходом, у пациентов, принимающих темозоломид. Следует оценить показатели функций печени до начала терапии. Если лабораторные показатели отклонены от нормы до начала терапии темозоломидом, необходимо тщательно оценить соотношение «польза-риск» при назначении темозоломида, включая возможность развития печеночной недостаточности с летальным исходом. Пациентам, получающим 42-дневный курс лечения темозоломидом, необходимо проводить контроль показателей функций печени в середине курса. Всем пациентам, получающим темозоломид, необходимо проводить мониторинг показателей после каждого курса лечения. У пациентов со значительными отклонениями показателей лабораторных тестов необходимо оценить соотношение «польза-риск» для принятия решения о целесообразности продолжения терапии.



rceth.by

**Б.А. ДОСЖАНОВА, С.Е. КЕЛІМХАНОВА, Л.Г. САТАЕВА,  
Б.Т. СЕЙДАХМЕТОВА, А.Ф. ӨМІРЗАҚОВА, Р.Д. СМАИЛОВА,**

*2-ші оқу жылының магистранты; фармацевт-фармакогност модулінің доценті; фармацевтика ғылымдарының кандидаты, денсаулық сақтау мен медицина менеджменті кафедрасының оқытушысы; фармацевтика факультетінің 5 курс студенті; фармацевтика факультетінің 5 курс студенті; Б.Б. Атчабаров атындағы қолданбалы медицинаның ғылыми-білімдік зертханасының жоғары ғылыми қызметкері, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университет, Алматы қ.*

## **КӨМІРТЕК ДИОКСИДІМЕН ЭКСТРАКЦИЯЛАУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ДӘРІЛІК ҚАЛЫПТАР ӨНДІРІСІНДЕ ҚОЛДАНУ**

**Өсімдіктердегі эфир майларының мөлшері салыстырмалы түрде өте аз – 1%-ға жуық. Субстанция алу үшін шикізаттың үлкен көлемі қажет. Сондықтан таза және сапалы эфир майлары әрқашан қымбат бағаланады. Құнды эфир майларын, экстракттарын CO<sub>2</sub>-экстракциялау технологиялық тәсілімен алу тиімді.**

### **АҢДАТПА**

Сапалы өнім шикізатқа тікелей тәуелді. Биологиялық белсенді заттарды қазіргі заманғы технологиялармен бөліп алу өсімдіктің емдік қасиетінің максималды сақталуына мүмкіндік береді. CO<sub>2</sub>-экстракттардың айқын антиоксиданттық белсенділігі синтетикалық консерванттар қолдануды қажет етпей, ұзақ мерзімге жарамдылығын қамтамасыз етеді.

**Түйін сөздер:** көміртек диоксиді, экстракциялау, дәрілік қалып, CO<sub>2</sub>-экстрактысы.

### **КІРІСПЕ**

Өсімдіктекті дәрілік заттар үлкен номенклатураға ие, оның басым көпшілігі экстракционды фитопрепараттар болып табылады: тұндырма, тұнба, экстракттар, эликсир, бальзам, фитосәй, қайнатпалар т.б. Қолдану бойынша емдік әсері жоғары экстракттар үлкен қызығушылық танытуда. Экстракциялаудың қарқынды әдістеріне: вихр экстракциясы, роторлы-пульсационды аппарат көмегімен, УД қолданып, электр разрядтарын қолданып, электрплазмолиз арқылы, электрдиализдеу арқылы экстракциялау жатады. Соңғы кезде

маңыздылығы жоғары CO<sub>2</sub>-экстракциялау әдісі фармацевтикада кеңінен қолданылуда.

### **ЗЕРТТЕУ МАҚСАТЫ**

Зерттеудің мақсаты – эвкалипттің CO<sub>2</sub>-экстрактысы мен чага тұндырмасы негізінде стоматологиялық гель алу.

CO<sub>2</sub>-экстракциялаудан алынған эфир майлары – таңдамалы экстракттардың қатарына жататын өсімдіктен алынатын негізгі ароматты химиялық заттар.



Сурет 1 – Таңдамалы экстракт алу

Бұл класқа жататын негізгі химиялық қосылыстардың бірнешеуі бар. Олар арнайы композиция түзгенде, өзіне тән ароматқа ие болады. Осындай химиялық қосылыстарға:

1. Гидрокарбонды монотерпендер. Мұнда C<sub>10</sub> көмірсутектер: пинен, лимонен тәрізді төмен қайнау температурасына ие заттар мен төмен молекулалы заттар жатады. Олар бумен дистилляцияға жеңіл ұшырайды. ▶

2. Сесквиптерпендер. C<sub>15</sub> қосылысты (ұшқыштық қасиеті төмен) кариофиллен, кадинен сияқты заттар жатады.

3. Оттегісі бар монотерпендер: карвон, гераниол сияқты қосылыстар жатады.

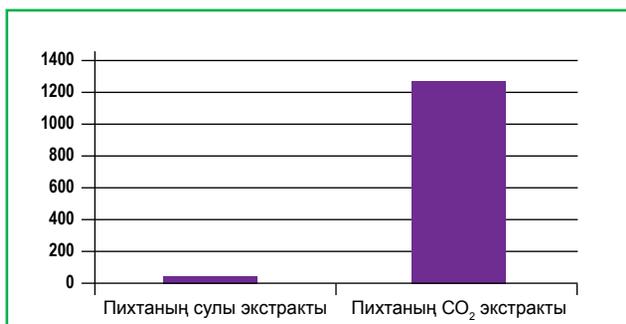
4. Фенил-пропантуындылары: атенол, эвгенол сияқтылар. Ұшқыштығы бойынша C<sub>15</sub>-қосылыстарына ұқсас.

5. Оттегісі бар сесквиптерпендер: валерианон, би-саболон сияқты қосылыстар жатады. Төмен ұшқыштық қасиетке ие (1 миллибар булану қысымы 100° C) [4].

Жоғары критикалық CO<sub>2</sub>-экстракциялау – критикалық жоғары температура мен қысымда нақты агрегаттық қалыптағы сұйықтықпен өсімдік компоненттерін бөліп алу қабілетіне ие технологиялық процесс. Мұндай сұйықтық негізінен газ тәрізді жүйеде болады, бірақ сұйықтықтың қасиетіне де ие, сондықтан органикалық еріткіш ретінде қолданылады [2].

Кесте 1 – Пихта экстракттарын биобелсенді заттарға салыстырмалы талдау

Препарат	Құрғақ қалдық	Флаваноидтардың массалық үлесі, мг/л	Аскорбин қышқылының мөлшері, мг/кг	Каротин мөлшері, %
Пихтаның сулы экстракты	0,016	22,1	0,01	0,00001
Пихтаның CO <sub>2</sub> -экстракты	3,2	1252,7	7549,5	0,0002



Сурет 2 – Флаваноидтардың массалық үлесі, мг/л

Байқағандай, сулы экстракциялауға қарағанда CO<sub>2</sub>-экстракциялаудан алынған биологиялық белсенді заттардың, микроэлементтердің спектрі кең, пайыздық мөлшері артық. CO<sub>2</sub>-экстрактысы бактерицидтік және айқын бактериостатикалық қасиет көрсететіндігі эксперименталды дәлелденген. Әсіресе, эвкалипт пен сібір пихтасы экстракттары осы қасиетке ие. Құрамында көп мөлшерде табиғи антиоксиданттар болғандықтан, синтетикалық консервантты қажет етпейді [6].

Алынған экстракт – ерекше тазартылып алынған өсімдік субстанциясы. Қолданылатын CO<sub>2</sub>-экстрагенті тұрақты, жанбайтын, арзан және қолжетімді. Қолдануда еріткіш қалдықтары қалмайды, алынған өнімдер стандартқа сай келеді. Тағы бір артықшылығы – қоқысы жоқ, әрі қоршаған ортаны ластамайды. Процесс соңында жоғары критикалық сұйықтық қайта қалпына келеді [3].

Таңдамалы экстракциялаудың мәні – қысым мен температураны өзгерткенде еріткіш нақты заттарды бөледі. Жоғары критикалық CO<sub>2</sub> 31° C-та, төмен газды қысымда ұшқыш ароматты майлар алынады, ал жоғары қысымда (250-500 бар) – майлы майлар, пигменттер, воск т.б. липофильді заттар алынады, майлышайырлар мен конкреттерге ұқсас концистенциялы келеді [2].

Қолдану салалары төменгі кестеде келтірілген.



Сурет 3 - Таңдамалы экстракциялауды қолдану салалары

Негізгі кемшілігі: күрделі технология, құрал-жабдықтардың қымбаттығы мен жоғары квалификацияланған персоналды талап етуі.

Алынған 100% CO<sub>2</sub>-экстракттар сыртқы түрі бойынша мөлдір емес, әлсіз боялған, қанық өзіне тән иісі бар, (фракциясына қарай) ақштық қасиетке ие сұйықтық.

Кесте 2 – Көміртек доиксидімен критикаға дейінгі және жоғары критикалық экстракциялаудың басты айырмашылықтары

Критикаға дейінгі CO <sub>2</sub> -экстракция	Жоғары критикалық CO <sub>2</sub> -экстракция
<ol style="list-style-type: none"> <li>73,8 атм. төмен қысым</li> <li>Таңдамалы емес</li> <li>Температураны жоғарылатқанда булы экстракциялау жүзеге асады</li> <li>Критикаға дейінгі CO<sub>2</sub> максималды еріткіш қасиеті салыстырмалы орташа</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>73,8 атм. жоғары қысым</li> <li>Таңдамалы</li> <li>Қысым мен температураны көтеру арқылы экстрагенттің тығыздығын арттырады; ол заттарды еріту қасиетін жоғарылатады</li> </ol>

Солардың бірі эвкалипттің CO<sub>2</sub>-экстрактысына үлкен қызығушылық танытылуда және дәрі өндірісінде қолданылуы қарқындап өсіп келе жатқан субстанция.

Ал емдік қасиеті айқын антимикробтық (бактерицидті), саңырауқұлаққа қарсы (фунгицидті), кейбір мөлiметтер бойынша тұмау вирусының кейбір түрлеріне қарсы белсенді [7]. Некроздық жараларда, терінің, шырышты қабықтың іріңді зақымдалуында, дерматит-

тер мен микроптық асқинуларда емдік әсер көрсетеді. Термо- және аэроендеуге ұшырамай, нативті түрде табиғи пропорцияда сақталуы тиіс болғандықтан CO<sub>2</sub>-экстракциямен алынған ББЗ-ды көбіне жеңіл дайындалатын қалыптарға қолданады.

Кесте 3 – Эвкалипттің CO<sub>2</sub>-экстрактысының сипаттамасы

Бастапқы шикізат	<i>Eucalyptus viminalis</i> L. – побеги
Өндірілуі:	Жоғары критикалық флюидті экстракция, табиғи көміртек диоксидімен, органикалық тұздары жоқ, еріткіш қалдығынсыз, ауыр металдары мен микроорганизмдері жоқ.
Экстракт түрі:	Майлы жақпамай тәрізді аққыш масса, сарғыш-жасыл түсті, өткір иісті.
Құрамы:	Терпендер мен терпеноидтар (оцимен, цинеол, малиен, аллоаромандрен, α-пинен, β-кумол, карен, копаен, элемен, терпинеол, каларен, леден, ледол, глобулол, палюстрол, гвайол, эвдесмол, бисаболол, лаурен), фитол.
Қолданылуы:	Косметика өндірісінде бактерицидті, қабынуға қарсы, антисептикалық компонент ретінде.
Табиғилығы:	Өнім 100% табиғи, қоспалары жоқ және химиялық формуласы бойынша дайындалмаған.
Сақталуы:	Жабық ыдыста, салқындатылған жарықтан қорғалған жерде, 2 жылдан аз емес уақыт ішінде сақталады.

Эфир майлары импорттық болғандықтан, эфирмайлы өсімдіктерден алынатын CO<sub>2</sub>-экстракттар қызығушылық танытатын қымбат өнім саналады. Сондай-ақ, құрамында CO<sub>2</sub>-экстракттары бар ұзартылған әсерлі отандық стоматологиялық дәрілік қалыптардың жоқтығы – осыған негізделіп «гель» алуға себеп болды. Стом гелдердің асортиментінің аздығы, табиғи құрамды препараттардың орнын синтетикалық препараттар босатпай тұрғандығы – эвкалипттің CO<sub>2</sub>-экстрактысы негізінде гель алуымызға себеп болды.

CO<sub>2</sub>-экстракциялау арқылы алдын-ала белгіленген препаративті құрамды экстракт алуға мүмкіндік бар. Балласты заттары жоқ, органикалық еріткіштердің қалдықтары болмайтын «абсолют» класты экстракттар майлармен де, спирттермен де жақсы араласады, гелдер мен эмульсияларда қабаттарға бөлінбейді. Оттектің қатысы жоқ, жоғары қысымда өтетіндіктен микроптармен бүлінбейді [8]. Сондықтан да, дәрілік препаратты бөлме температурасында, герметикалы ыдыста 5 жылға дейін сақтау мүмкіндігі бар. Химиялық тұрақты, өсімдіктің көптеген компоненттеріне индифферентті. Басқа еріткіштерге қарағанда CO<sub>2</sub> төмен температурада қалдықсыз буланып кетеді.

### ТҰЖЫРЫМДАР

Жоғары критикалық CO<sub>2</sub> экстракциясы біздің елде бастапқы сатыда десе де болады. CO<sub>2</sub>-химияның, CO<sub>2</sub>-металлургияның, нанотехнологияның, CO<sub>2</sub>-тазалау сияқты түсініктердің пайда болуына себеп болды. Батыста жоғары критикалық CO<sub>2</sub> технологиясы шынайы «21 ғасыр технологиясы» деген құрметті атаққа ие болған.

Сондықтан, біздің жұмысымыздың басты мақсаты эвкалипттің CO<sub>2</sub>-экстрактысы мен чага тұндырмасы негізінде стоматологиялық гель алу болды. Оны қабынуды жазу үшін, ауруды басу, әрі жараны жазу үшін ұсынуға болады.

### РЕЗЮМЕ

**Б.А. ДОСЖАНОВА, С.Е. КЕЛИМХАНОВА, Л.Г. САТАЕВА, Б.Т. СЕЙДАХМЕТОВА, А.Ф. УМИРЗАКОВА, Р.Д. СМАИЛОВА,**

*магистрант 2-го года обучения;*

*доцент модуля фармацевт-фармакогност; кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры менеджмента в здравоохранении и медицине; студент 5 курса факультета фармации; студент 5 курса факультета фармация; старший научный сотрудник Научно-образовательной лаборатории прикладной медицины им. Б.Б. Атчабарова, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКЦИИ УГЛЕРОДНЫМ ДИОКСИДОМ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Качество продукта зависит от исходного сырья. Извлечение новейшими технологиями биологически активных веществ из растений позволит максимальному сохранению его целебного действия. Выраженная антиоксидантная активность CO<sub>2</sub>-экстрактов обеспечивает долгосрочный срок годности без применения синтетических консервантов.

**Ключевые слова:** углеродный диоксид, экстракция, лекарственная форма, экстракт CO<sub>2</sub>.

### SUMMARY

**B.A. DOSZHANOVA, S.E. KELIMHANOVA, L.G. SATAEVA, B.T. SEYDAHMETOVA, A.F. UMIRZAKOVA, R.D. SMAILOVA,**

*student of the 2nd year master's degree;*

*Associated Professor of the pharmacopharmacognosists module; PhD, Lecturer of Department of healthcare's and medicine's management;*

*student of the 5th year Faculty of Pharmacy; student of the 5th year Faculty of Pharmacy; Senior Researcher of Scientific and Educational Laboratory of Applied Medicine named after B.B. Atchabarov, Kazakh National Medical University named after S.Zh. Asfendiyarov, Almaty city*

## USING TECHNOLOGIES OF EXTRACTION CARBON DIOXIDES IN PRODUCTION OF DOSAGE FORMS

The quality of the product depends on the feedstock. The extraction of bioactive compounds from plants with the newest technologies allows maximum conservation of its curative action. Marked antioxidant activity of extracts CO<sub>2</sub> provides long-term shelf life without the use of synthetic preservatives.

**Keywords:** carbon dioxide, extraction, formulation, CO<sub>2</sub>-extract. ■

« Әдебиеттер:

1. Экстракционные фитопрепараты промышленного производства. Учебно-методическое пособие к лабораторным занятиям для студентов СГМУ и слушателей ОПВП ТВМедИ, Томск – 2004.
2. CO<sub>2</sub>-экстрактысы. [Электронды ресурс]: www.aromataray.ru.
3. CO<sub>2</sub>-экстракты. Что это такое? [Электронный ресурс]: Aromata.lt.
4. Сравнение селективной CO<sub>2</sub>-экстракции с дистилляцией паром. Эфирные масла. [Электронный ресурс]: www.extract.ru.
5. Отличия до и сверх критики. [Электронный ресурс]: www.extract.ru.
6. Преимущества CO<sub>2</sub>-экстрактов. [Электронный ресурс]: www.agro.com.ua.
7. Вичканова С.А., Джанашия Н.М., Горюнова Л.В. Противовирусная активность эфирного масла e.viminalis и некоторых других морозостойких эвкалиптов / Фармакология и токсикология. – №3. – Медицина. – Москва.
8. Антибиотические свойства экстрактов, извлеченных сжиженной углекислотной из лекарственных растений / М.Л. Халин // Хим.-фармац. журн. – 1986. – №2. – С. 40-44.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Минпромторг России огласил первые результаты проверок на соответствие стандартам GMP

Министерство промышленности и торговли с начала года проверило на соответствие международным стандартам качества (GMP) 37 фармпредприятий, по результатам мониторинга были выданы предписания по устранению нарушений, пишет издание «Ведомости».

С 1 января 2014 года в России были введены стандарты GMP, которые объединили ряд требований к помещению производственной площадки, оборудованию и персоналу. Так, в российских стандартах предусмотрено более 270 требований к производству лекарств, более 360 – к выпуску фармацевтических субстанций и более 800 – к производству иммунобиологических и радиофармацевтических препаратов. Контроль за соответствием условий производства ЛС новым стандартам осуществляет Минпромторг, в годовом плане которого значится мониторинг 40 предприятий. Ранее в министерстве заявили, что на проверку всех фармацевтических предприятий специалистам ведомства потребуется 2-3 года.

В настоящее время наиболее распространенными нарушениями являются отсутствие уполномоченного лица, прошедшего аттестацию в установленном порядке, а также отсутствие актуализированных документов предприятия. По словам генерального директора Ассоциации российских фармпроизводителей (АРФП) Виктора ДМИТРИЕВА, Министерство здравоохранения утвердило порядок прохождения аттестации уполномоченными лицами только в конце прошлого года, поэтому многие еще не успели получить необходимые документы.

Дмитриев также подчеркнул, что в России выдано около 450 лицензий на производство лекарственных препаратов, при этом только половина предприятий смогут пройти проверку на соответствие стандартам GMP. Однако закрытие заводов не скажется на отечественном фармрынке, так как обычно закрываются небольшие производства.

[remedium.ru](http://remedium.ru)

### Европа составила полный список опасных лекарств

Этот черный список составлялся на основе исследований медпрепаратов, проведенных в период между 2010 и 2013 годами. В настоящее время в него добавили еще 68 препаратов, у которых соотношение «риск-польза» колеблется в сторону риска во всех клинических случаях, для которых эти средства показаны.

Среди препаратов, которые имеют больший риск, «непропорциональный к преимуществам, которые они предоставляют», указан ранелат стронция. Это лекарство используют в лечении остеопороза с высоким риском переломов, однако оно может привести к серьезным неврологическим и сердечно-сосудистым заболеваниям, чреватым смертью.

Европейское агентство по лекарственным средствам также рекомендовало с осторожностью назначать хинин, который давно используется для лечения приступов малярии, но в то же время он подвергает больных риску развития серьезных и даже летальных побочных эффектов, среди которых – тяжелые анафилактические реакции (аллергические реакции), гематологические нарушения.

Некоторые препараты, которые назначают пациентам с болезнью Альцгеймера, проявляя «минимальную и кратковременную эффективность», одновременно подвергают больных серьезным побочным эффектам, таким как гепатит. Наиболее опасны такие лекарства в комбинации с другими препаратами.

[infosmi.net](http://infosmi.net)



**Ж.К. БУЛЕГЕНОВА<sup>1</sup>, З.Б. САКИПОВА<sup>1</sup>, Б.Ж. АБДИМАНОВА<sup>2</sup>,**  
*магистрант<sup>1</sup>; фармацевтика ғылымдарының докторы, доцент<sup>1</sup>, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, фармацевтика факультеті, «Фармацевтика өндірісінің технологиясы» мамандығы<sup>1</sup>; медициналық мақсаттағы бұйымдар және медициналық техниканы бастапқы сараптау басқармасының басшысы, ҚР ДСМ «Дәрілік құралдарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК<sup>2</sup>, Алматы қ.*

## БАҚЫРШЫҚ КЕН ОРНЫНАН АЛЫНҒАН ШУНГИТТІҢ РЕНТГЕНОФАЗДЫ АНАЛИЗІ

**Шунгиттің ерекше қасиеті – ондағы фуллерендердің болуын алғаш рет Украинаның медициналық ғылымдар Академиясының терапия институтында жұмыс істейтін Григорий АНДРИЕВСКИЙДІҢ тобы дәлелдеген.**

### АҢДАТПА

Бұл мақалада элементтік және рентгенофазалық анализдің нәтижелерін, ASTM рентгенофракциялық стандарттар мен минерология бойынша электронды база мәліметтерін қолдана отырып, «Бақыршық» кен орнынан алынған шунгиттің құрамы анықталған.

**Түйін сөздер:** Бақыршық кен орны, шунгит, рентгенофазды анализ, фуллерен.

### КІРІСПЕ

1985 жылы фуллерендер ашылған соң олардың табиғатта кездесетін жерлерін белсенді іздестіру басталды. Түрлі ғылыми басылымдарда фуллерендердің карельдік шунгитте кездесетіндігі жарияланды [1-3]. Дегенмен Қазақстан Республикасы да шунгитке өте бай. Осыған орай, біз ҚР-ның Шығыс аумағының Бақыршық кен орнынан алынған шунгитке рентгенофазды анализ жүргізіп, айтарлықтай көп мөлшерде фуллерен бар екенін анықтадық.

Американдық ғалымдар фуллерендерді синтездеп алғанымен оны биологиялық белсенді формаға ауыстыра алмаған [4]. Шунгитпен және антиоксиданттармен жұмыс тәжірибесі бар Андриевскийдің зертханасында сумен экстракциялануға қабілетті гидратталған фуллерендер алынған. Сонымен бірге, фуллерен молекулаларының қайта бірігіп, тұнбаға түсуіне кедергі келтіретін көміртегі молекулаларын бір-бірінен ажыратып, оларды судың бағытталған молекулаларынан алынған көпқабатты гидратты қабықтарға бекітетін

әдісін табуға мүмкіндік туды. Жануарлар мен клеткалық құрылымдарға көптеген тәжірибелер қойылып, фуллерендердің алғашқы биологиялық қасиеттері ашылды. Сөйтіп синтетикалық фуллерендердің судағы ерітіндісіне Андриевский ерітіндісі деген атау берілді.

Г. Андриевскийдің пікірінше, «... гидратталған фуллерендердің оң биологиялық белсенділігінің ерекше кең диапазоны пребиотикалық периодта Жердегі біріншілік биомолекулалар синтезі үшін су молекуласымен біріккен фуллерендер және фуллерен сынды құрылымдар табиғи матрица бола алады», – деген гипотезамен тікелей байланысты. Осы гипотеза бойынша, гидратталған фуллерендер тірі ағзалар үшін бөтен болмайды.

Фуллерендердің клетка деңгейінде ғана емес, сонымен бірге бүтін ағза деңгейінде де көрініс табатын фундаменталды қасиеті – біріншіден, фуллерендердің, дәлірек айтқанда, олардың сулы ерітінділерінің антиоксиданттар арасында ең күштісі болуында, олар жүрек-қан тамыр және онкологиялық аурулардың дамуы мен ерте қартаюды тежейді және бос радикалдарды жояды.

Олардың күші және әрекет ету ұзақтығы белгілі антиоксиданттар – С, Е витаминдерінің, каротиндердің әрекетінен бірнеше есе асып түседі, алайда олардың әрекет ету механизмі әртүрлі болуы мүмкін.

Классикалық антиоксиданттар – реакция барысында шығындалатын тотықсыздандырғыштар, ал фуллерендер – бос радикалдарды жоятын және мүлде шығындалмайтын катализаторлар.

Фуллерендер тіпті өте аз мөлшерде де қарапайым антиоксиданттардың он есе көп мөлшеріндегі тиімділікпен әсер етеді. Олардың бір реттік қолданыстан кейінгі әсері апталар және айлар бойы сақталуы мүмкін. Фуллерендер өзгермеген күйде ағзадан біртіндеп шығарылады. Олар белсенді гепатопротектор ретінде бауырда жинақталады. Ол токсиндердің бейтараптануын жылдамдатады және бауырды токсиндер әсерінен қорғайды [5,6].

Фуллерендердің биологиялық қасиеті, яғни анти-токсинділігі – табиғаты әр-түрлі токсиндер мен уларды залалсыздандыруды жылдамдату қабілеті. ►

« Жануарларға жүргізілген тәжірибе нәтижесінде фуллерендер интоксикацияны төмендетіп, күйіктің жазылуын жылдамдатқан. Жүйелі тұрғыда қарағанда фуллерендер клетканың физиологиясына табиғи түрде дәл келген. Олар адаптогендік және иммуномодулеуші қасиеттерге ие.

Фуллерендер клеткалық зат алмасуды қалыпқа келтіреді, ферменттердің белсенділігін жоғарылатады және қызу мен вирустық жұқпаның сыртқы әсерлеріне клетканың генетикалық аппаратының төзімділігін жоғарылатады. Олар клетканың регенеративті қабілетін жоғарылатады. Фуллерендер нейромедиаторлардың алмасуына әсер ете отырып, жұмыс қабілетін және стресске төзімділігін жоғарылатып, нервтік процестерді қалыпқа келтіреді.

Фуллерендер қабынуға және аллергияға қарсы айқын әсерге ие, ол қабынуды, ауруды және көптеген аллергиялық ауруларды басады және иммунитетті жоғарылатады. Сонымен қатар, фуллерендердің вирусқа қарсы және антиатерогенді қасиеттері анықталған.

Фуллерендердің ісік ауруларына әсеріне келсек, олар химиотерапия мен сәулелендірудің жағымсыз әсерлерін төмендетіп, ісіктің өсуін 1,5-2 есеге тежейді. Бірақ фуллерендер ісікті емдеуді алмастыра алмайды, ол ісікті кешенді емдеуде тек көмекші құрал қызметін атқарады. Гидратталған фуллерендермен жануарлардың ісік ауруларын емдеуде олардың өмір сүру ұзақтығы 2 есеге артқандығы мәлім. Ісік ауруларына ұшыраған, сонымен бірге қабынумен ауыратын пациенттердің өмір сүру сапасын жақсарту үшін фуллерендердің микроөлшерлері ұсынылады. Олар ағзаның антиоксиданттық және иммундық жүйесінің қорғаныс қызметін арттырады [7-9].

### МАТЕРИАЛДАР МЕН ӘДІСТЕР

Жоғарыда атаған мәліметтерді ескере отырып, біз ҚР-ның Шығыс аумағының Бақыршық кен орнынан алынған шунгитке рентгенфазды анализін жасадық.

Зерттеу барысында, біз ҚР Бақыршық кен орнынан алынған шунгит минералы және флотациялық байыту әдісімен алынған шунгитке (субстанция) рентгенофазды анализ және спектральді сараптаудың жартылай сандық әдісімен элементтік құрамын ЖШС «Гео-аналитика» орталық зертханасында анықтадық (Куәлік №24/12 08.06.2012 жылдан, АФ АО НаЦЭКС РК) [10].

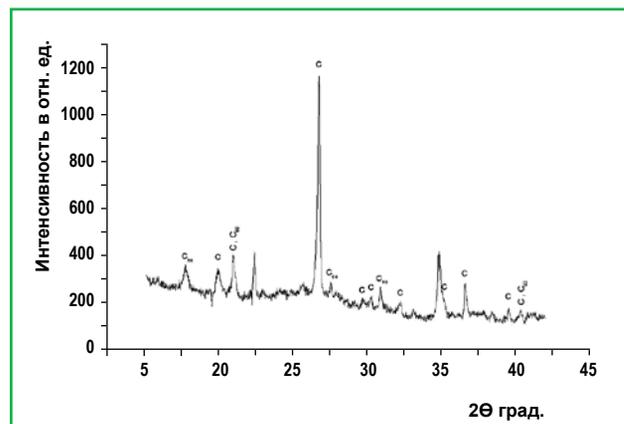
Шунгиттің рентгенфазды анализін ДРОН-6 ұнтақты дифрактометрде жүргіздік. Түсіру үшін  $\text{Cu K}_\alpha$  (мыс) – сәулелену қолданылды. Дифрактограмм түсірілімі бұрыш интервалы  $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$  бұрыш интервалында үздіксіз ( $J_{\text{жүм}} = 20\text{mA}$ ,  $U_{\text{жүм}} = 32\text{kV}$ , 500 имп/сек) жүргіздік.

Қолданылған ұнтақ әдісі кристалдық құрамға өтуі рентгеннің сәулелену дифракциясына негізделеді. Рентгенограмманы түсіру үшін үлгі салмағы 50-100 мг. Интенсивтілік рефлексі  $1_{\text{ш}}$  дифракция бұрышы  $2\theta_{\text{нк}}$  дифрактограммаға (рентгенограмма) тәуелді. Алын-

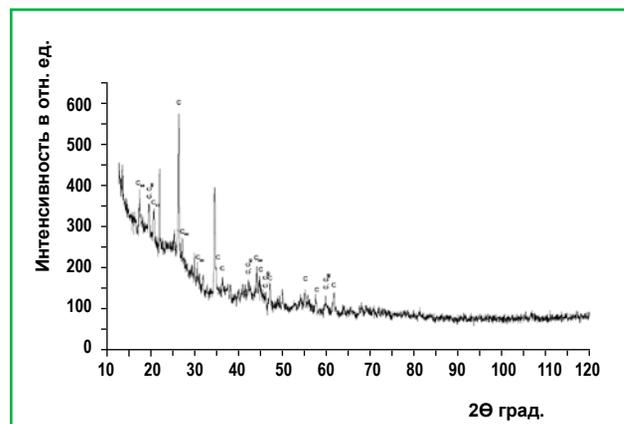
ған нәтижелерде (жазықтық аралық арақашықтық  $d$ ,  $^\circ$ ,  $A$  және қатысты интенсивтілік  $I/I_0$ , %) минералогияның электрондық мәліметтер базасы және ASTM рентген-дифракционды стандарттары қолданылды.

### НӘТИЖЕЛЕР

1 және 2 суреттерден шунгит минералына қарағанда флотациялық байыту әдісімен алынған шунгитте көміртек көп мөлшерде екендігін байқауға болады. Шунгит құрамында кварц ( $\text{SiO}_2$ , 28-32%), кианит ( $\text{Al}_2\text{SiO}_5$ , 13-15%), микролин ( $(\text{K,Na})[\text{AlSi}_3\text{O}_8]$ , 4-6%) графит (45-49%) және шамозиттан  $(\text{Fe,Al,Mg})_6(\text{Si,Al})_4\text{O}_{10}(\text{OH})_8$ , 1-3) тұратын күрделі минералды микст. 100% графиттің пик көрсеткіші тәжірибе түрінде 100% кварц пикімен сәйкес, ал қалған рефлекстер 11%-тен төмен интенсивтілік көрсетеді. Рентгенограммадағы пиктер: көміртегі (пик C) – графит (карточкалар 26-1080, 26-1076, 20-258, 26-1077, 18-311, 13-148) және фуллерендер (пик  $\text{C}_{60}$ ) (карточкалар 43-995, 44-558, 47-787) сәйкес келеді.



Сурет 1 – Бастапқы шунгиттің дифрактограммасы



Сурет 2 – Шунгит субстанциясының дифрактограммасы

1 және 2 кестелерде шунгиттің құрамындағы негізгі элементтер: Si, C, Al, Fe, K, Na, ал құрамындағы токсикалық элементтер Hg, Cd рұқсат етілген мөлшерден төмен, яғни  $1 \cdot 10^{-4}\%$  төмен екені көрсетілген.

Элементтер Hg, Bi, Cd, Tl, Ta, La, Ce, Yb, In, U, Gd, Hf – рұқсат етілген мөлшерден төмен.

1 кесте – Спектральді сараптаудың жартылай сандық әдісімен элементтік құрамы

Элементтер*	Құрамы, %	
	Бастапқы шунгиттің үлгісі	Шунгит субстанциясының үлгісі
Sr	0.04	0,04
Co	0.002	0,002
Zn	0.004	0,006
Y	0.004	0,005
Cu	0.002	0,002
Sn	0.0003	0,0003
Mo	0.0002	0,0002
Ba	0.08	0,08
Ni	0.004	0,004
V	0.006	0,006
Pb	0.0015	0,0015
Cr	0.0025	0,003
Ag	0.00001	0,00001
Zr	0.03	0,03
Li	0.006	0,005
Nb	0.0006	0,0006
Be	0.0003	0,0003
Ge	0.0001	0,0001
Ga	0.001	0,001
W	0.0008	0,0008
Sb	0.0015	0,0015
Au	0.00015	0,00015
Sc	0.0025	0,003
B	0.06	0,1

\*Hg, Bi, Cd, Tl, Ta, La, Ce, Yb, In, U, Gd, Hf – рұқсат етілген мөлшерден төмен

Кесте 2 – Шунгиттің құрамындағы кейбір элементтер оксид түрінде көрсетілген

Компоненттер	Масс., %	
	Бастапқы шунгиттің үлгісі	Шунгит субстанциясының үлгісі
Na <sub>2</sub> O	3.45	3,21
MgO	0.68	0,40
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15,93	13,82
SiO <sub>2</sub>	32,69	24,90
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0.18	0,10
K <sub>2</sub> O	2.51	2,23
CaO	0.51	0,09
TiO <sub>2</sub>	1,56	1,72
MnO	0,10	0,06
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5,05	4,66
п.п.п.	37,34	48,81

### ТҰЖЫРЫМДАР

Біз, элементтік және рентгенофазалық анализдің нәтижелерін, ASTM рентгенофракциялық стандарттар мен минерология бойынша электронды база мәліметтерін қолдана отырып, шунгиттің құрамын анықтадық. Алынған нәтижелер бойынша шунгит кварц, кианит, микроклина, графит (C және C<sub>60</sub>) және шамозиттен тұратыны мәлім болды. Спектральді сараптаудың жартылай сан-

### Әдебиеттер:

1. Buseck et al. Fullerenes from the Geological Environment. Science 10 July 1992: 215-217. DOI: 10.1126 / science. 257.5067.215.
2. Юшкин Н.П. Глобулярная надмолекулярная структура шунгита: данные растровой туннельной микроскопии. ДАН. – 1994. – № 6. – С. 800-803.

дық әдісімен элементтік құрамы: Si, C, Al, Fe, K, Na, ал құрамындағы токсикалық элементтер Hg, Cd рұқсат етілген мөлшерден төмен, яғни 1•10<sup>-4</sup>% төмен екенін анықтадық.

### РЕЗЮМЕ

Ж.К. БУЛЕГЕНОВА<sup>1</sup>, З.Б. САКИПОВА<sup>1</sup>,  
Б.Ж. АБДИМАНОВА<sup>2</sup>,

магистрант<sup>1</sup>; доктор фармацевтических наук, доцент<sup>1</sup>, Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж.Асфендиярова, факультет фармацевтики, специальность «Технология производства фармацевтики»<sup>1</sup>; начальник управления первичной экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники, РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК<sup>2</sup>, г. Алматы

### РЕНТГЕНОФАЗНЫЙ АНАЛИЗ ШУНГИТА С РУДНОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ БАКЫРЧИК

В статье описаны результаты элементного и рентгенофазного анализа шунгита с месторождения Бакырчик, с применением данных электронной базы ASTM рентгенофракционного стандарта и минералогии.

**Ключевые слова:** месторождение Бакырчик, шунгит, рентгенофазовый анализ, фуллерен.

### SUMMARY

ZH.K. BULEGENOVA<sup>1</sup>, Z.B. SAKIPOVA<sup>1</sup>,  
B.ZH. ABDIMANOVA<sup>2</sup>,

student of the master's degree<sup>1</sup>; Doctor of Pharmacy, Associated professor<sup>1</sup>, Kazakh National Medical University named after S.Zh.Asfendiyarova, Faculty of Pharmacy, specialty «Technology of production of Pharmacy»<sup>1</sup>; Head of the primary examination of medical devices and medical equipment, RSE «National center of examination medicinal products of medical devices and medical equipment» MH RK<sup>2</sup>, Almaty city

### RENTGENO-PHASE ANALYSIS OF THE SHUNGITE EXTRACTED FROM THE BAKYRCHIK ORE DEPOSIT

This article describes the results of elemental and rentgeno-phase analysis of the shungite at Bakyrchik deposit with using email data base rentgeno-fractional ASTM standard and mineralogy.

**Keywords:** Bakyrchik deposit, shungite, X-ray analysis, the fullerene. ■

УДК: 615.246.8/9:613.2-073:65.9(5K)2(574)

**Z.B. SAKIPOVA, G.S. AKYSHBAEVA, A.S. MAMATOVA, F.B. SARDARBEKOVA,**  
*doctor of Pharmacy, professor head of department of «Pharmaceutical technology»; doctor of Medicine, professor; student of master's degree by specialty «Pharmaceutical manufacturing technology»; student of master's degree by specialty «Pharmaceutical manufacturing technology», Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty city*

## MARKETING RESEARCH OF PHARMACEUTICAL MARKET

### OF PROBIOTICS, PREBIOTICS AND SYNBIOTICS IN KAZAKHSTAN

Today there is a growing interest in probiotic preparations containing bifidobacteria and lactobacilli as the main representatives of the normal microflora of a human body [1]. Clinical studies of probiotics, prebiotics and synbiotics discover new aspects of their positive impact, thus expanding the scope of their application [2].



#### ANNOTATION

The article presents the results of marketing study of probiotics, prebiotics and synbiotics at the pharmaceutical market. There are two segments of pharmaceuticals and biologically active additives: infant nutrition, biobased products on milk, with bifid- and lactic bacteria. The research shows the prevalence of each product, representation of manufacturing countries, medicines' best sellers. As a conclusion, is suggested to manufacture this category of products by domestic producers.

**Key words:** marketing research, probiotics, prebiotics, synbiotics.

#### INTRODUCTION

Increases in chronic bacterial infections, allergization of adults' and children's bodies, reduced immune status, unfavorable environmental conditions, inappropriate antibiotic treatment create conditions for the emergence of dysbiosis in the human body. This situation determines the increased interest in the application of pharmaceutical products and dietary supplements as a promising di-

rection of normalization of microflora violations. An example of those products and supplements are probiotics, prebiotics and synbiotics.

Numerous studies in this area show the beneficial effects of the drugs studied on the gastrointestinal part of the body and the immune system in general, and in the treatment of dental diseases as well [5].

One of the important directions among the many studies in the field of developing the latest drugs and pharmaceutical products is the study of probiotic agents. Since the discovery of probiotics interest in them has been increasing [8]. Now a significant number of products containing beneficial bacteria are being produced [9,10]. Basically they are designed for the treatment and prevention of intestinal dysbiosis [11,12,13].

However recent studies have shown that the microbiota of the human body has a great influence on the immune system [14]. Thus many researchers believe that the use of probiotics is much broader than intestinal dysbiosis [15,16]. Thus, for example, the effectiveness of their application in many other gastrointestinal dis-

eases, respiratory tract infections and allergic conditions has been studied [18,19,20,21].

### OBJECTS AND METHODS OF RESEARCH

The aim of this work is the marketing research of the domestic market of probiotics, prebiotics and synbiotics.

To achieve this goal it is necessary to achieve the following objectives: to determine the characteristics and quality requirements for the analyzed products – probiotics, prebiotics and synbiotics; classify and analyze them by the following criteria: the dosage form, the composition of the product, the manufacturing country, the manufacturing company, pharmacotherapeutic or another group, the domestic and foreign manufacturers' production share, as well as sales.

We used data from the State register of medicines, medical devices and medical equipment MoH, Register of biologically active additives (BAA) RK, analysis data of the pharmaceuticals consulting agency «Vi-ortis» and leading companies in the world's resources in the field of pharmaceutical industry market research and Health IMS Health.

The article presents the results of marketing research of a segment of the pharmaceutical market – probiotics, prebiotics and synbiotics.

Probiotics are microorganisms or substances of a microbial origin (mostly bacteria, but they may also be other organisms such as yeasts) which may be useful to the body, have a positive effect on the immune system, etc.

Prebiotics are products of a non-microbial origin (mostly polysaccharides and oligosaccharides), which have positive physiological effects on the human body through a selective stimulation of growth or enhance the metabolic activity of the normal microflora.

Synbiotics are products derived from the rational combination of probiotics and synbiotics.

The work is done using the methods of marketing analysis, sampling and statistical processing.

### RESULTS AND DISCUSSION

In the course of the analysis of the probiotic products range their characteristics have been studied: medicines and dietary supplements, international name, manufacturing company, manufacturing country. Anatomic – therapeutic – chemical classification (ATC) of the medicines has been done, table 1.

As seen from table 1, the products normalizing microflora of the human body are divided into two segments in the pharmaceutical market of Kazakhstan. They are pharmaceuticals (probiotics, synbiotics) and biologically active additives (baby food, milk-based bioproducts enriched with bifidobacteria and lactobacilli).

There are 18 producing countries in the Kazakhstan market, mostly overseas: Germany (Ratsiofarm, Ardeyfarm GmbH, Merck, Merkle), Slovenia (Lek), Canada (In-

Table 1 – Nomenclature of probiotics and synbiotics in Kazakhstan\*

	Drug name	Manufacturing company	ATC	Product category
Probiotics	Linex	Lek, Slovenia	A07FA51	PhP
	Hylac Forte	Merkle, Germany	-	PhP
	Lacidofil	Institut Rosell Inc., Canada	A07FA01	PhP
	Lacton	Kwality Pharmaceuticals, India	-	PhP
	Enterogermina	Sanofi -Aventis, France	A07FA	PhP
	Enterol	Biocodex, France	A07FA02	PhP
	Bifidumbacterin	Microgen, Russia	A07FA	PhP
	Lacto G	GM Pharmaceuticals Ltd., Georgia	-	BAS
	Lactobacterinum	Microgen, Russia	A07FA	PhP
	Sporobacterin	Bakor, Orenburg	J01XX	PhP
	Bactisubtil	Aventis, France	-	PhP
	Colibacterin	Biomed, Russia	A07FA	PhP
	Normagut	Ardeyfarm GmbH, Germany	A07FA02	PhP
	Micerol	Ratsiofarm, Germany	A07FA02	PhP
	BioGaia	BioGaia, Sweden	-	BAS
Bilact AC	Abani LLP, Kazakhstan	-	BAS	
Synbiotics	Fertal	ESI, Italy	-	BAS
	Bion 3	Merk, Germany	-	BAS
	Lactiv-Ratio-pharm	Merkle, Germany	-	BAS
	Bifform®	Ferrosan, Denmark	A07FA	PhP

\*Explanation of the code:

A – alimentary tract and metabolism; 07 – antidiarrhetic intestinal anti-inflammatory anti-antimicrobials preparations; F – antidiarrhetic microorganisms; 51 – microorganisms producing lactic acid when combined with other drugs; 01 – microorganisms, lactic acid producing; 02 – Saccharomyces Boulardii; J – General anti-infectives for systemic effects; 01 – antibacterials for systemic effects; XX – Other antibacterials.

stitut Rosell Inc), India (Kwality Pharmaceuticals), Denmark (Ferrosan), France (Sanofi-Aventis, Biocodex, Aventis), Italy (ESI).

Products from neighboring countries are represented by manufacturers of Russia (Microgen, Biomed) and Georgia (GM Pharmaceuticals Ltd). Domestic production is represented by only one item Bilact AS («Abani» LLP).

Figure 1 shows the relative share of domestic and imported drugs of probiotic market in their total number.

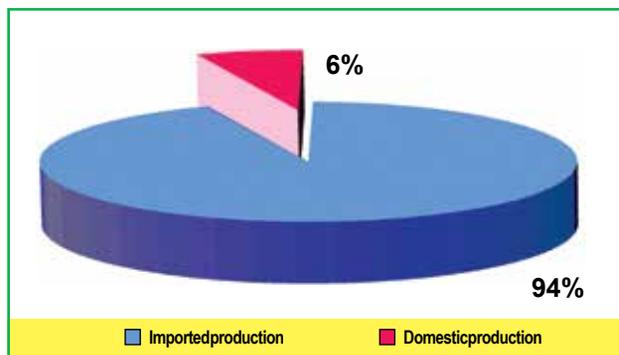


Figure 1 – The volume of the probiotic market in Kazakhstan

◀ The share of domestic production drugs is only 6%, the main share belong to the imported ones – 94%.

In general, in the Kazakhstani market there are registered 20 items of the studied segment of pharmaceutical products in the form of probiotics and synbiotics; their percentage is presented in Figure 2.

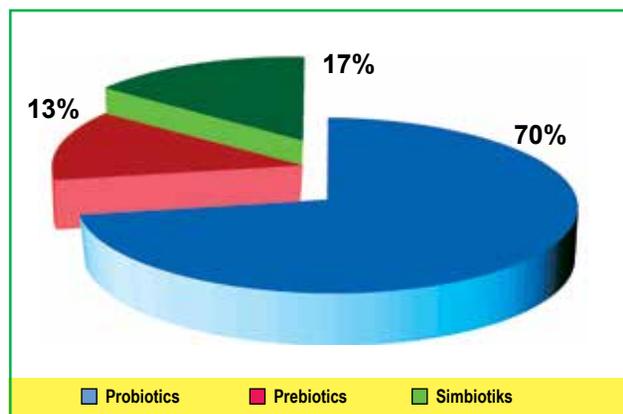


Figure 2 – Proportion of probiotics, prebiotics, synbiotics in the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan

As seen in Figure 2, significant shares of the pharmaceutical market consist of probiotics – 70%, prebiotics – 17% and synbiotics – 13%.

The correct choice of probiotics is largely dependent on information of its main components, which determine the tactics of their use in each case. Therefore, the market of probiotic preparations is classified according to the composition of active ingredients: monocomponent, multicomponent, combined, bacillary and metabolic.

Multicomponent drugs include: Latsidofil, Linex, Hilak Forte, G and Lacto domestic product Bilakt AU composed with lacto and bifidumbacteria. Monocomponent drugs include products with one active substance: bifidumbakterin, laktobakterin, kolibakterin and bacillary probiotics-sporobakterin, table 2.

Table 2 – Probiotic range according to the composition of probiotic strains

№	Drug name, manufacturing company	Preparations containing		
		lactobacteria	bifidobacteria	Other organisms
1.	Linex	-	+	+
2.	Hylac Forte	+	-	+
3.	Lacidofil	+	-	-
4.	Lacton	+	-	-
5.	Enterogermina	+	+	-
6.	Enterol	+	+	-
7.	Bifidumbacterin	+	-	-
8.	Lacto G	+	-	-
9.	Lactobacterinum	-	+	-
10.	Sporobacterin	-	-	-
11.	Bactisubtil	-	-	+
12.	Colibacterin	-	-	+
13.	Normagut	-	-	+
14.	Micerol	-	-	+
15.	BioGaia	-	-	+
16.	Bilact AC	-	-	+

As can be seen from the table the presented probiotic preparations of the pharmaceutical market RK contain strains of lactobacteria, bifidobacteria and other microorganisms.

Based on the obtained results it follows that only two of the drugs contain bifidobacteria and lactobacteria, seven drugs – lactobacteria, four – bifidobacteria, the rest of the products contain other microorganisms.

We have also analyzed the pharmaceutical products prebiotics. They include Normase, laktofiltrum, Duphalac. Table 3 presents their composition.

In prebiotic preparations active principle is one substance (lactulose). These drugs can stimulate the growth and metabolic activity of one or more groups of microorganisms.

Table 3 – Prebiotic nomenclature by composition

№	Preparation name	Lactulose
1.	Lactofiltrum	+
2.	Normase	+
3.	Duphalac	+

The table shows that in the market there are three prebiotic items, whose active ingredient is lactulose.

Symbiotic formulations may contain probiotic strains, prebiotic substances, and microorganisms and other substances as well, table 4.

Table 4 – Symbiotic drugs of the pharmaceutical market of Kazakhstan

№ n/n	Preparation name	Composition		
		Lactobacteria	Bifidobacteria	Other microorganisms and substances
1.	Fertal	+	+	+
2.	Bion 3	+	+	-
3.	Lactiv-Ratiopharm	+	+	+
4.	Biform®	-	+	+

As can be seen from table 4, synbiotics are represented in the pharmaceutical market of Kazakhstan by the following items: Fertal, Bion 3, Lactiv Ratiopharm, Biform. These preparations are rich in contents, normalize the microflora, have immunostimulatory effects, make up for a deficiency of vitamins.

The analysis of the investigational products by the type of dosage forms and their sale volumes for the year 2012 has been done, table 5.

The predominance of the following dosage forms – capsules, lyophilized powder in vials, suspensions for oral use – has been revealed. Capsule «Linex», «Latsidofil», Drops «Hilak Forte» have been identified as the best sold drugs. It should be noted that in recent years probiotics preparations have acquired a new form of manufacturing – the form of enteric-coated capsules. The new form helps to maximize the conservation of bacteria biological properties and protects against impact of gastric juice, then capsules dissolve into the duodenum, the bacteria rehydrate and begin to multiply due to the presence of nutrients in capsules.

Table 5 – Sales volumes of probiotics for 2012 year

№	Preparation name	Dosage form	Cost parameter, tg
1.	Linex	Capsules	5 150 492
2.	Hilak Forte	Drops	3 805 312
3.	Latsidofil	Capsules	1 322 400
4.	Lactone	Capsules	629 727
5.	Enterozhermina	Suspension for oral use	572 528
6.	Enterol	Powder	366525
7.	Bifidumbacterin	Lyophilized powder in vials	365 992
8.	Lacto G	Capsules	36 664
9.	BioGaia	Drops	27 629
10.	Bilakt AU	Lyophilized powder in vials	25 395
11.	Lactobacterin	Lyophilized powder in vials	4 053
12.	Sporobacterin	Lyophilized powder in vials	1 258
13.	Normagut	Capsules	1139
14.	Baktisubtil	Lyophilized powder in vials	1 096
15.	Colibacterin	Lyophilized powder in vials	178
16.	Mitseryl	Capsules	4
	Total		12 310 392

### CONCLUSION

The article presents the results of market research of a segment of the pharmaceutical market – probiotics, prebiotics and synbiotics. The products are divided into two segments – pharmaceuticals and biologically active additives: baby food, milk-based bioproducts enriched with bifidobacteria and lactobacteria. Significant share of the pharmaceutical market are probiotics – 70%, the active component of which are strains of lactobacteria and bifidobacteria. 17% are prebiotics, whose active ingredient is lactulose. 13% are synbiotics, which are composed of probiotics and prebiotics .

The share of products of domestic production is only 6%, the main share is made up by import and countries situated near and far abroad – 94% (Germany, Slovenia, Canada, India, Denmark, France, Italy, Russia, Georgia).

There have been identified best sold drugs – «Linex», «Latsidofil» and «Hilak Forte» in the dosage forms of capsules, lyophilized powders, oral suspension.

Taking into consideration the current trend in the pharmaceutical market domestic producers can be recommended to focus on import substitution is this category of pharmaceutical products. In turn, that will help to reduce dependence on foreign manufacturers and promote the development of the domestic pharmaceutical industry.

### ТҮЙІНДЕМЕ

**З.Б. САКИПОВА, Г.С. АҚЫШБАЕВА,**

**А.С. МАМАТОВА, Ф.Б. САРДАРБЕКОВА,**

*фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор,*

*«Фармацевт-технолог» модулінің жетекшісі;*

*медицина ғылымдарының докторы, профессор;*

### Literature:

1. Malik Nina, «New probiotic preparations for veterinary application». Moscow, 2002. P. 402.
2. Alyoshkin A.V., «Polycomponent probiotic preparations, design, production and promotion strategy in the Russian pharmaceutical market». Moscow, 2010.

*«Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша магистрант; «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша магистрант, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университет, Алматы*

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ НАРЫҒЫНДАҒЫ ПРОБИОТИКТЕР, ПРЕБИОТИКТЕР ЖӘНЕ СИНБИОТИКТЕРДІҢ МАРКЕТИНГТІК ЗЕРТТЕУЛЕРІ

Берілген мақалада пробиотиктер, пребиотиктер және синбиотиктердің фармацевтикалық нарықтағы маркетингтік зерттеулері көрсетілген. Пробиотиктер мен синбиотиктердің номенклатурасы келтіріліп, дәрілік заттары және биологиялық белсенді қоспалары, нарықтағы отандық және импорттық препараттардың үлесі, сату көлемі және сату белсенділері қарастырылды.

**Түйін сөздер:** маркетингтік зерттеу, пробиотиктер, пребиотиктер, синбиотиктер.

### РЕЗЮМЕ

**З.Б. САКИПОВА, Г.С. АҚЫШБАЕВА,**

**А.С. МАМАТОВА, Ф.Б. САРДАРБЕКОВА,**

*доктор фармацевтических наук, профессор,*

*руководитель модуля «Фармацевт-технолог»;*

*доктор медицинских наук, профессор;*

*магистрант по специальности «Технология*

*фармацевтического производства»;*

*магистрант по специальности «Технология*

*фармацевтического производства», Казахский*

*национальный медицинский университет*

*имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы*

## МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ПРОБИОТИКОВ, ПРЕБИОТИКОВ И СИНБИОТИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

В данной статье отражены маркетинговые исследования фармацевтического рынка пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков. Представлена номенклатура пробиотиков и синбиотиков, указаны их лекарственные формы в виде лекарственных средств и биологически активных добавок, доля отечественных и импортных препаратов на рынке, их удельный вес, объемы продаж, лидеры продаж.

**Ключевые слова:** маркетинговые исследования, пробиотики, пребиотики, синбиотики. ■

3. Valieva E.M., «Development of approaches to optimization of providing children with pharmaceutical products containing probiotics». Perm, 2012.
4. Valieva E.M., «Comparative analysis of the pharmaceutical market of probiotic agents of Tatarstan and the Perm region». / E.M. Valieva, S.N. Egorova, E.V. Orlova // XV All-Russian Scientific and Practical conference «Young scientists in medicine»: abstract, 2-3 April, 2010, Kazan. – Kazan, 2010. – P. 248.
5. Neschislyayev V.A. Probiotics: comparative characteristics of mono- and multicomponent preparations. / Neschislyayev V.A., Ya.V. Dolgikh, E.V. Orlova, E.M.Valieva // Siberian medical journal. – V.26. – №2. – Issue 2. – 2011.
6. Authors: I.P. Prokopenko, G.N. Shestakov «marketing study of the modern pharmaceutical diuretics market» Pharmacy, №1, February, 2010, P. 23-26.
7. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfley L.W. et al. The impact of gut microbiota on human health: An integrative view. Cell 2012; 148:1258-70.
8. Chow J., Lee S.M., Shen Y., et al. Host-bacterial symbiosis in health and disease. Adv. Immunol 2010; 107, 243-74.
9. Tonetti M.S. and Iain L.C. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. J ClinPeriodontol 2011; 38 (Suppl. 11): 114-8.
10. Avila M., Ojcius D.M., Yilmaz O. The oral microbiota: living with a permanent guest. DNA Cell Biol. 2009;28:405-11.
11. Lazarevic V., Whiteson K., Hernandez D. Study of inter- and intra-individual variations in the salivary microbiota. BMC Genomics. 2010;11:523-31.
12. Kolenbrander P.E., Palmer R.J. Jr., Rickard, A.H., et al Bacterial interactions and successions during plaque development. Periodontology 2006; 42: 47–59.
13. Ten Cate J. Biofilms, a new approach to the microbiology of dental plaque. Odontology 2006;94:1-9.
14. Takahashi N., Ishihara K., Kato T., et al. Susceptibility of Actinobacillus actinomycetemcomitans to six antibiotics decreases as biofilm matures. J Antimicrob Chemother 2007;59:59-65.
15. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease. Pharmacol Res 2013; 69:137-43.
16. Hamilton-Miller JMT. Antibiotic resistance from two perspectives: man and microbe. Int J Antimicrob Agents. 2004;23:209-12
17. Flichy-Fernández A., Alegre-Domingo T., Penarrocha-Oltra D., et al. Probiotic treatment in the oral cavity: An update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15:e677-80.
18. Aureli P., Capurso L., Castellazzi A.M., et al. Probiotics and health: An evidence-based review. Pharm Res 2011; 63:366-76.
19. Amara A.A., Shibl A. Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. SaudiPharmaceut J, 2013, inpress.
20. Meurman J.H. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry. Eur J Oral Sci 2005;113:188-96.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Прием инкретиномиметиков не повышает риск развития рака и воспалительных заболеваний поджелудочной железы

Согласно отчету FDA и ЕМА, прием инкретиномиметиков не повышает риск развития рака и воспалительных заболеваний поджелудочной железы. Американские и европейские регуляторы провели совместное исследование, направленное на изучение данного вопроса, результаты которого опубликованы в New England Journal of Medicine. Инкретиномиметики это агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (например, Виктоза, Янувия). Они назначаются пациентам с сахарным диабетом, способствуют снижению уровня глюкозы в крови, стимулируя выработку инсулина после приема пищи и замедляя всасывание в ЖКТ.

Данное исследование инициировано после опубликования информации о повышенной частоте панкреатита и рака поджелудочной железы среди пациентов, принимавших инкретиномиметики.

Эксперты изучили результаты всех исследований препаратов данной группы. Специалисты FDA проанализировали данные 200 исследований, в которых приняло участие 28 тысяч человек, а эксперты ЕМА изучили результаты 25 исследований с участием 16 тысяч пациентов. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между приемом инкретиномиметиков и риском развития заболеваний поджелудочной железы.

Также регуляторы заказали проведение дополнительных исследований безопасности данных лекарственных средств. Было инициировано проведение токсикологических исследований, в ходе которых несколько тысяч лабораторных животных получали инкретиномиметики в очень высоких дозах на протяжении длительного периода времени. Однако ни у здоровых грызунов, ни у животных с сахарным диабетом не было выявлено онкогенного эффекта при приеме высоких доз препаратов этой группы.

В настоящее время в инструкциях к лекарственным средствам указано предупреждение о повышенном риске заболеваний поджелудочной железы. Регуляторы отмечают, что они должны остаться в силе, однако при этом новых ограничений и противопоказаний в них не появится.

[clinic-pharmacy.ru](http://clinic-pharmacy.ru)



**O.V. SERMUKHAMEDOVA, Z.B. SAKIPOVA, L.N. IBRAGIMOVA, G.B. NADEN,**  
*student of master's degree by specialty «Pharmaceutical manufacturing technology»;  
doctor of Pharmacy, professor, head of department of «Pharmaceutical technology»;  
candidate of Pharmaceutical Sciences, member of department of «Pharmaceutical  
technology»;* member of department of «Pharmaceutical technology»,  
*Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty city*

# PHARMACEUTICAL MARKET ANALYSIS

## OF DRUGS FOR VAGINAL AND RECTAL USE

**Marketing research on assortment of medicines for vaginal and rectal administration in the Kazakhstani pharmaceutical market and studying the trends of development is urgent, as at present drugs of this group are becoming more common throughout the world.**

### ANNOTATION

The article presents the results of marketing study of medicines for vaginal and rectal use at the pharmaceutical market. There were reviewed quantitative data of vaginal and rectal use pharmaceuticals, their percentage ratio. Moreover in research are given statistics of different dosage forms of that group and their market share, their sales, vaginal and rectal use medicines production countries' segments.

**Key words:** marketing research, vaginal and rectal use, dosage form, sales, production country.

### INTRODUCTION

In accordance with modern classification formulations for vaginal application are represented by the following dosage forms: pessaries, vaginal tablets, vaginal capsules, vaginal solutions, emulsions, suspensions, tablets for preparation of vaginal solutions and suspensions, soft drugs for vaginal application, vaginal foams and vaginal tampons [1].

Medicines for rectal administration are presented as suppositories, rectal capsules, rectal solutions, suspensions and emulsions, powders and tablets and for the preparation of solutions and suspensions, rectal, pharmaceutical dosage forms for rectal administration, rectal foams and rectal tampons [1].

### OBJECTS AND METHODS OF RESEARCH

The purpose of this study is a marketing analysis of the Kazakh pharmaceutical drug market in the sector of medicines for vaginal and rectal use.

Study of pharmaceutical market of drugs of Kazakhstan has been carried out on the base of the Register of the RK medicines as it was on 31.12.2013 and data of the world's leading companies in the field of pharmaceutical industry and health care IMS Health market research using the method of statistical processing of information material.

### RESULTS AND DISCUSSION

The total range of medicines in Kazakhstan includes 7078 items. 172 of them are the sector of preparations for vaginal and rectal use, which is 2,43% of the total number of registered drugs, Figure 1. The share of medicines for vaginal and rectal administration in the sector is 55,82% and 44,8%, respectively, Figure 2.

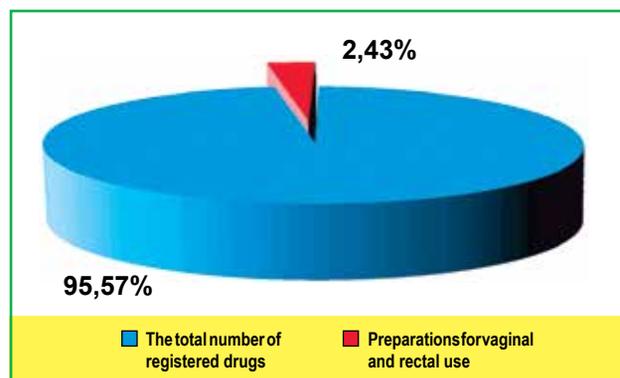


Figure 1 – The share of medicines for vaginal and rectal administration

Results of the study of dosage forms assortment in each direction of the sector under consideration in accordance with the pharmacopeia classification are presented in Figures 3 and 4.

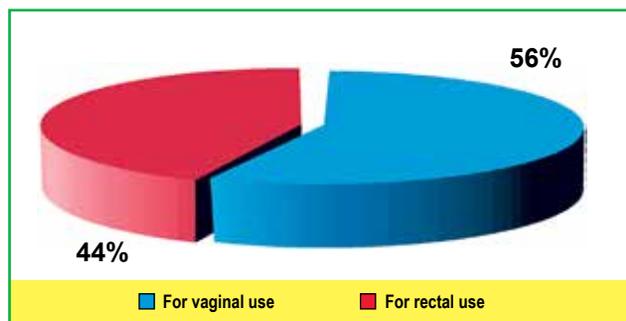


Figure 2 – Relative share in the sector (%) of medicines for vaginal and rectal use

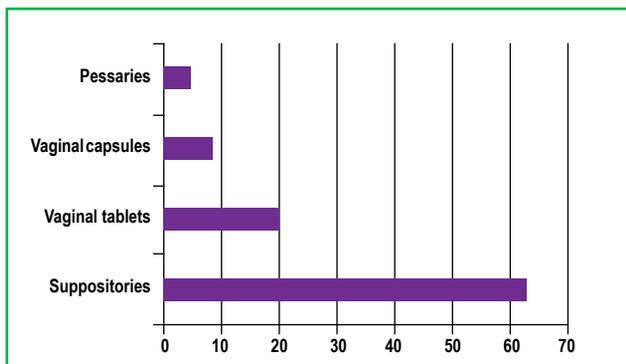


Figure 3 – Assortment chart of dosage forms for vaginal application

As seen at the figure, the leader of dosage forms for vaginal administration are suppositories – 62, vaginal tablets – 20, vaginal capsules – 9 and pessaries – 5.

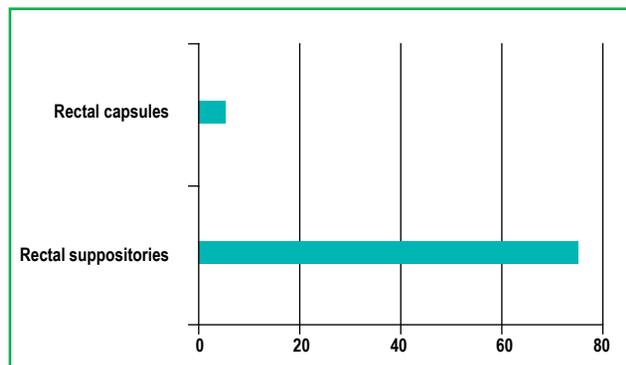


Figure 4 – Assortment chart of dosage forms for rectal application

Formulations for rectal administration are mainly represented by rectal suppositories – 74, rectal capsules are represented only by 2 names.

An analysis of the pharmaceutical market of the studied drugs sector per manufacturers has also been conducted, Figure 5.

The suppliers of medicines of the studied sector of vaginal and rectal forms are 22 countries: Russia – 42 drugs, Moldova – 25, India – 17, Germany – 13, Italy – 13, France – 12, Ukraine – 7, Turkey – 5, Poland – 4, Romania – 3, Slovenia – 2, Hungary – 2, Denmark – 2, Jordan – 2, Switzerland – 2, Argentina – 1, China – 1, Egypt – 1, Austria – 1, USA – 1, Israel – 1, Kazakhstan – 15.

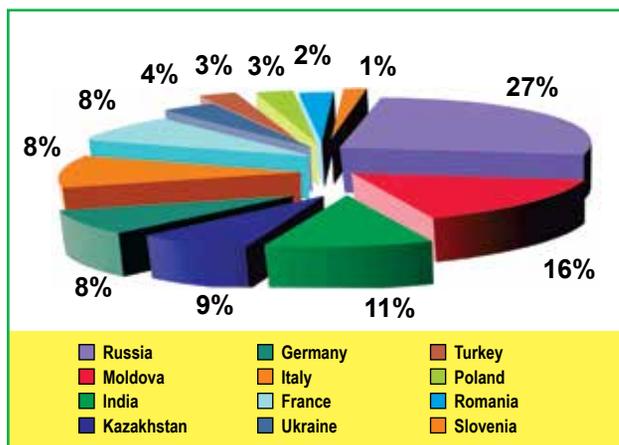


Figure 5 – The number of registered in Kazakhstan drugs for vaginal and rectal administration per countries – producers

Medications of domestic production segment for vaginal and rectal administration are represented by the following manufacturers: JSC «Chimpharm», LLP «FitOleum», PC «Firm «Kyzylmai». Their share is 8.72% of the segment total products, Figure 6.

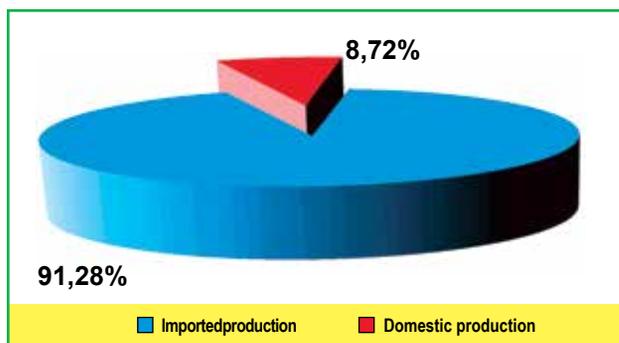


Figure 6 – Share (%) segment drugs: vaginal and rectal preparations of domestic production

Using data from IMS Health one can trace the dynamics of sales of medicines for vaginal and rectal use in the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan. So, for the period of 2011 sales totaled \$22 million, 2012 – \$29 million and in 2013 sales totaled \$32 million, in Figure 7.

Further analysis of the sales growth dynamics of vaginal and rectal drug segment was done. It revealed the fact that in the Kazakh market production for the 2011-2013 years update range index was 12,05%, indicating development trends of the segment. The sales amount of this segment of drugs in packages has been also analyzed see Figure 8.

Sales amount of packed medicines for vaginal and rectal use for years 2011-2013.

As it can be seen from the chart, the number of drugs packages of this segment for the period of years 2011-2013 increased by 2009235 pieces.

In examining the breadth of the range it was found that the structure of pharmaceuticals segment vaginal and rectal code ATX form the following kinds: containing paracetamol – 14, imidazole – 10, diclofenac – 9, anti-

septics – 6, bisacodyl – 4, antiinflammatory others – 4, nystatin – 3, immunostimulants – 3, immunomodulators – 3 etc., shown in Figure 9.

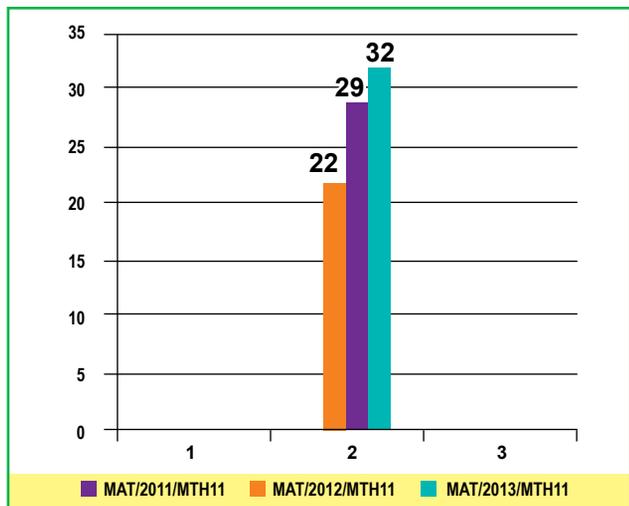


Figure 7 – Amount of sales of medicines for vaginal and rectal use for year 2011-2013 (million, USD)

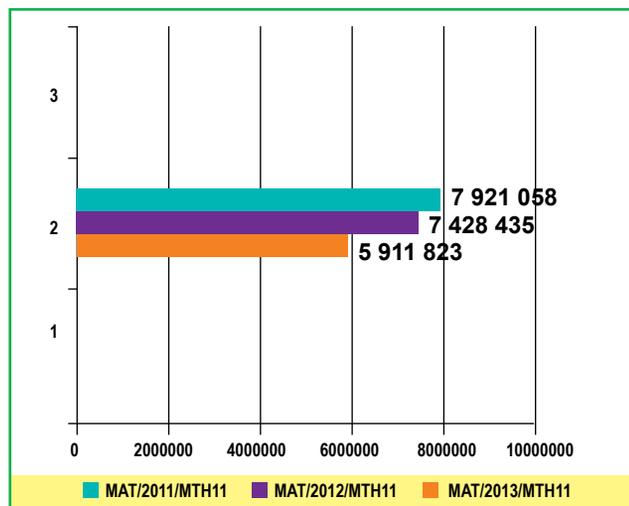


Figure 8 – The sales amount of vaginal and rectal drugs in packages

### CONCLUSION

Thus Kazakhstani pharmaceutical market of pharmaceuticals of vaginal and rectal preparations segment is represented by 172 items, whose share in the register of registered drugs in Kazakhstan is 2,48%. According to the place of production imported drugs prevail, the share of domestic ones is 8,72%. The assortment under consideration is advantageously represented by suppositories (74 rectal and 62 vaginal). Dominating preparations are those containing as the active drug substance paracetamol, imidazole, diclofenac.

Studies conducted have shown that the pharmaceutical market in this sector is growing rapidly, both in value and volume terms, and is attractive in terms of replacing imported drugs by domestic producers. Update index is 12,05%.

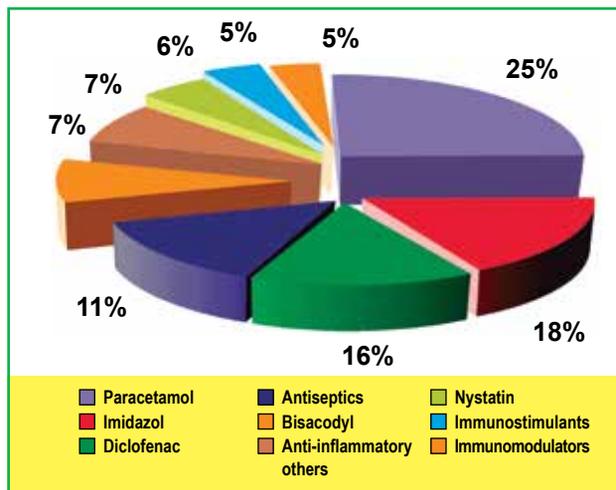


Figure 9 – Medicines share in the sector of vaginal and rectal drugs by active pharmaceutical ingredients

The main strategic opportunities for the regional market of medicines have been defined, expansion of the range of domestically produced medicines being one of them.

### ТҮЙІНДЕМЕ

**О.В. СЕРМУХАМЕДОВА, З.Б. САКИПОВА,  
Л.Н. ИБРАГИМОВА, Г.Б. НАДЕН,**

*«Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша магистрант; фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, «Фармацевт-технолог» модулінің жетекшісі; фармацевтика ғылымдарының кандидаты, «Фармацевт-технолог» модулінің оқытушысы; «Фармацевт-технолог» модулінің оқытушысы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университет, Алматы қ.*

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ҚОЛДАНЫЛАТЫН ҚЫНАПТЫҚ ЖӘНЕ ТІКІШЕКТІК ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ НАРЫҒЫН ТАЛДАУ

Фармацевтикалық нарықтың маркетингтік зерттеулері қынаптық және тікешектік дәрілік заттар қолданысы фармацевтикалық нарықта осы буынның құндық көрсеткіште және табиғи көрінесте динамикалы өсуін көрсетті және дәрілік заттың отандық өндірушілермен импорталмастыру жоспарындағы тиімділігін көрсетеді. Жаңғыру индексі 12,05 % құрады.

**Түйін сөздер:** маркетингтік зерттеу, қынаптық және тікешектік дәрілік заттар қолдану, дәрілік қалып, сатулар, өндіруші.

### РЕЗЮМЕ

**О.В. СЕРМУХАМЕДОВА, З.Б. САКИПОВА,  
Л.Н. ИБРАГИМОВА, Г.Б. НАДЕН,**

*магистрант по специальности «Технология фармацевтического производства»; доктор фармацевтических наук,*

« профессор, руководитель модуля «Фармацевт-технолог»; кандидат фармацевтических наук, преподаватель; преподаватель, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

## АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВАГИНАЛЬНОГО И РЕКТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

### В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Маркетинговые исследования фармацевтического рынка в сегменте лекарственных средств для вагинального и ректального применения показали, что фармацевтический рынок в этом секторе динамично растет как в стоимостном, так и натуральном выражении и является привлекательным в плане импортозамещения лекарственных средств отечественными производителями. Индекс обновления составляет 12,05%.

**Ключевые слова:** маркетинговые исследования, лекарственные средства для вагинального и ректального применения, лекарственная форма, продажи, страна-производитель. ■

#### Literature:

1. The public register of medicines, medical devices and medical equipment . [Electronic resourcehttp]: [http://www.dari.kz/catalogory/Gosudarstvennyi\\_reestr](http://www.dari.kz/catalogory/Gosudarstvennyi_reestr).

### БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

#### Противосудорожный препарат ONFI может привести к серьезному повреждению кожных покровов

FDA предупреждает, что противосудорожный препарат Онфи (ONFI) – клобазам – может вызвать редкое, но серьезное осложнение в виде специфических кожных реакций, которые способны привести к стойкому нарушению здоровья и смерти. FDA утвердили изменения в инструкции применения ONFI. Пациентам следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью, если у них появится сыпь, волдыри, шелушение кожи, язвы в полости рта или же крапивница. Медицинские работники должны прекратить назначение ONFI и рассмотреть альтернативную терапию при первых признаках сыпи в том случае, если не прослеживается связь с другим этиологическим фактором. Эти редкие, но серьезные кожные реакции, называемые синдромом Стивенса-Джонсона (SJS) и токсическим эпидермальным некролизом (TEN), могут проявиться в любой момент во время приема ONFI. Все случаи SJS и TEN, о которых сообщили в FDA, привели к госпитализации, в одном случае – к слепоте и в одном – к смерти.

*fda.gov*

#### Риск поражения печени при использовании лекарственного средства Зелбораф (Vemurafenib)

Компания Roche проинформировала медицинских работников о риске поражения печени на фоне применения лекарственного средства «Зелбораф» (vemurafenib).

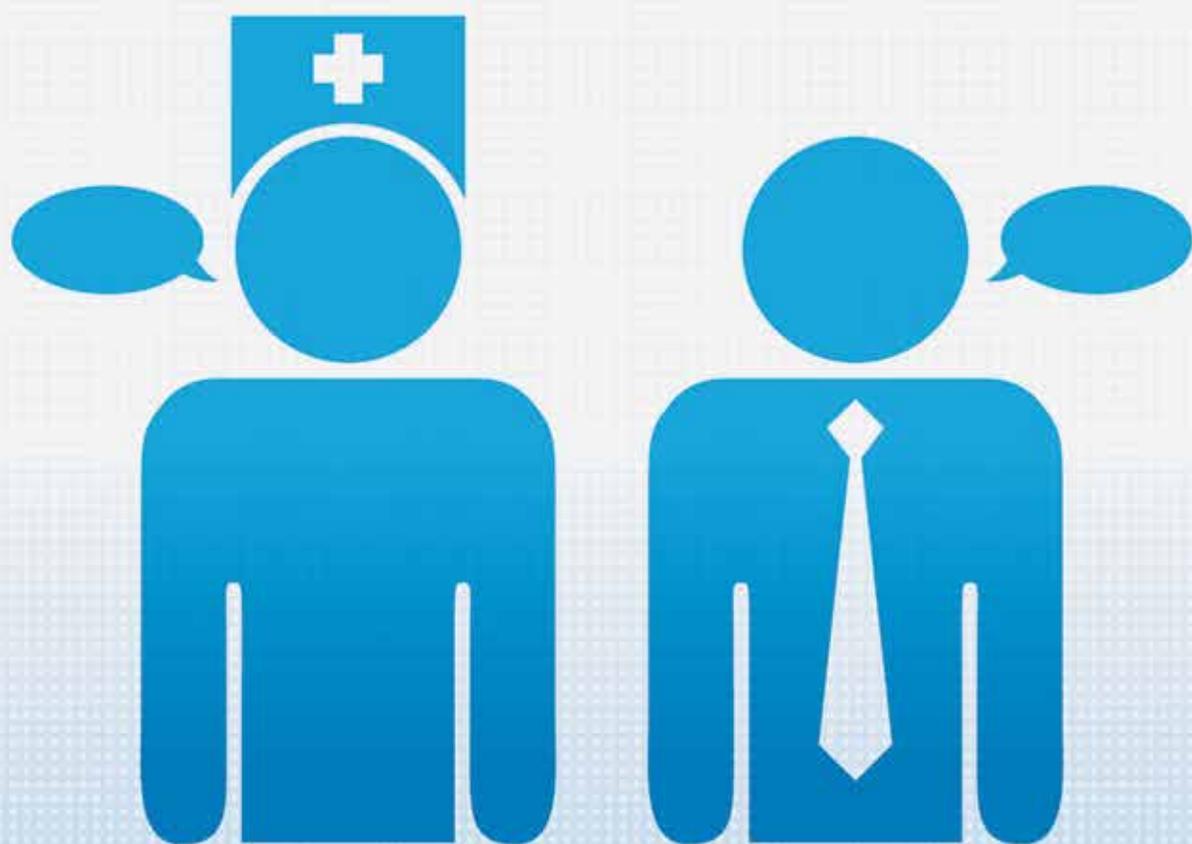
Были получены сообщения о поражении печени при приеме лекарственного средства «Зелбораф», включая случаи тяжелого поражения. Необходимо контролировать уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина до начала терапии «Зелборафом» и ежемесячно на протяжении всего курса лечения или при возникновении клинических симптомов. Согласно действующей инструкции по медицинскому применению «Зелборафа», при выявлении патологических изменений лабораторных показателей, характеризующих функции печени, необходимо снизить дозу, временно приостановить или полностью прекратить прием препарата. Полученная информация подтверждает возможность использования термина «поражение печени» при описании риска гепатотоксичности лекарственного средства «Зелбораф» (в действующей инструкции по медицинскому применению указан термин «патологические изменения лабораторных показателей, характеризующие функции печени»). Медицинским работникам следует контролировать уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина до начала терапии «Зелборафом», ежемесячно на протяжении всего курса лечения или по клиническим показателям. В случае выявления поражения печени необходимо снизить дозу, временно приостановить или полностью прекратить прием препарата в соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства «Зелбораф».



*roche.by*

# iVrach.com

Диалог между врачами и фармой



# Камистад® - Гель N

Состав: 1 г геля содержит  
**активные вещества:**  
лидокаина гидрохлорид - 20 мг  
**экстракт цветков ромашки**  
(1:4-5) - 185 мг

При местном применении Камистад®  
- Гель N оказывает:

- ✓ анальгетическое,
- ✓ противовоспалительное,
- ✓ антибактериальное,
- ✓ регенерирующее действие.

## Показания к применению

- ✓ воспаление слизистой оболочки рта и губ (при стоматите, хейлите, глетчерной эритеме губ, включая образование пузырьков и обветривание губ)
- ✓ гингивит
- ✓ раздражение слизистой полости рта зубными протезами и брекетами
- ✓ болевой синдром при прорезывании зубов мудрости
- ✓ состояния после челюстных ортопедических операций.

## Способ применения и дозы

- ✓ Для нанесения на слизистую оболочку полости рта. Полоску Камистад®- Геля N длиной ½ см наносят на воспаленные участки 3 раза в сутки и слегка втирают.
- ✓ Длительность лечения препаратом не ограничена. В связи с этим Камистад®- Гель N применяют до полного исчезновения симптомов.

## Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Препарат противопоказан детям до 12 лет,  
женщинам в период беременности и лактации

*Перед применением внимательно прочитайте  
инструкцию по медицинскому применению*

РК-ЛС-5 № 015035 от 28 декабря 2009 г.  
Разрешение №3149 от 13.09.2011 г.

Представительство ОАО "Нижфарм"  
050043, Республика Казахстан,  
г. Алматы, мкр. Хан-Танири, 55 б  
тел.: +7 (727) 271 99 68  
факс: +7 (727) 255 33 78  
e-mail: almaty@stada.kz

STADA  
Всегда са.се.ценно!

