

ФАРМАЦИЯ

КАЗАХСТАНА



2014

12





Дорогие друзья и коллеги!

Уходит в историю непростой, но созидательный 2014 год. В этом году мы смогли решить многие задачи, стоящие перед отечественным здравоохранением: открывали новые объекты здравоохранения, стремились оснащать наши поликлиники и больницы новейшим оборудованием, учились современным медицинским технологиям, работали над повышением профессионального мастерства. И все это для того, чтобы казахстанцы получали первоклассную медицинскую помощь в комфортных условиях и лечились качественными и безопасными лекарствами.

Работники отечественного здравоохранения делают все возможное для того, чтобы рождались здоровые дети, меньше болели взрослые и дольше жили пожилые люди.

Главным же событием года можно считать вступление нашей страны в Евразийский экономический союз. В конце декабря состоялось заседание Высшего Евразийского экономического совета, в ходе которого подписано Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза и Соглашение о единых принципах и правилах обращения медицинских изделий (изделий медицинского назначения и медицинской техники) в рамках Евразийского экономического союза. Целью соглашений является создание правовой основы для функционирования общего рынка лекарственных средств и медицинской продукции в рамках ЕАЭС.


Декабрьский номер журнала посвящен не менее значимым для фармацевтического сообщества событиям 2014 года: Казахстанскому форуму фармакопей мира и традиционным Дням университета, ежегодно отмечаемым в КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

От редакционной коллегии и коллектива редакции поздравляю вас с Новым годом! Пусть наступающий год воплотит в жизнь все мечты и надежды, а каждому доброму начинанию сопутствует успех!

Я желаю вам исполнения самых заветных желаний. Пусть каждый день нового года будет светлым, плодотворным и радостным!

От всей души желаю мира, счастья и благополучия каждому дому, каждой семье, всем жителям нашей прекрасной Родины!

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



**ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Ф.Э. Сулеева**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Н. Нусипкожаева

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; 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 27.12.2014 г.
Тираж — 1500 экз. Заказ №23

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.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕСМИ БӨЛІМ	4
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	5
СОБЫТИЕ ГОДА	
<i>А.У. ТУЛЕГЕНОВА.</i> Казахстанский форум фармакопей мира: хроника событий.....	8
Краткий обзор национальных фармакопей.....	15
Стандартизированные процедуры валидации методик контроля качества ЛС (лекция А.И. ГРИЗОДУБА, доктора химических наук, профессора, директора Украинского научного фармакопейного центра качества лекарственных средств).....	18
Программа профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС (лекция М.В. ДМИТРИЕВОЙ, ученого секретаря Украинского научного фармакопейного центра качества лекарственных средств).....	26
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ	
<i>Н. ТОДОРОВА.</i> На пути к статусу «Университет международного уровня» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова демонстрирует блестящие результаты.....	34
<i>Н. ТОДОРОВА.</i> Дни университета – 2014: опыт, инновации, перспективы.....	38
ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ	
<i>А.М. БЕЛЯЕВ.</i> Оценка влияния вспомогательных веществ мягких лекарственных форм на генеративный потенциал микроорганизмов.....	44
<i>И.П. БУХТИЯРОВА, Е.Г. ЩЕКИНА, С.М. ДРОГОВОЗ.</i> Влияние ралейкина на развитие метаболического синдрома.....	48
НОВОСТИ ФАРМАЦИИ И МЕДИЦИНЫ	
«Зерде-Фито» – победитель конкурса-выставки «Лучший товар Казахстана – 2014».....	52
ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА	
<i>Г.М. БАЙДИЛЬДАЕВА.</i> Опыт клинического применения антагониста лейкотриеновых рецепторов «КЛАСТ» в лечении бронхиальной астмы.....	53
<i>Е.К. DUISEMBEKOV, A.R. KHALIMOV, I.T. KHURMAYEV, L.N. TANASHEVA, G.ZH. AKHANOV.</i> Cervico-occipital injury in the structure of craniocerebral traumatism.....	56
<i>Е.С. МАМБЕТАЛИН, А.Ш. БАЙСУЛТАНОВА, Ж.А. КУЛАНЧИЕВА, А.О. САПАРОВА.</i> Клиническая оценка эритроцитурии (по результатам скрининга жителей г. Алматы).....	58

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖӘНЕ ӘЛЕУМЕТТІК ДАМУ МИНИСТРЛІГІ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚЫЗМЕТТІ БАҚЫЛАУ КОМИТЕТІ

**«МИРОПРИСТОН», 200 МГ №3 ТАБЛЕТКАЛАР, ӨНДІРУШІСІ «ОБНИН ХИМИЯЛЫҚ-
ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ КОМПАНИЯСЫ» ЖАҚ, РЕСЕЙ, 2011 ЖЫЛҒЫ 21
ҚАРАШАДАҒЫ ҚР-ДЗ-5 №018394 НӨМІРІМЕН БЕРІЛГЕН ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ
ИЕСІ «НИЖФАРМ» ААҚ, РЕСЕЙ, ДӘРІЛІК ЗАТЫНЫҢ АЙНАЛЫМЫН ҚАЙТА
ЖАҢҒЫРТУ АРҚЫЛЫ ҚОЛДАНУДЫ ЖӘНЕ ӨТКІЗУДІ ТОҚТАТА ТҰРУДЫ
АЛЫП ТАСТАУ ТУРАЛЫ 2014 ЖЫЛДЫҢ 28 ҚАРАШАДАҒЫ №801 БҰЙРЫҒЫ**

Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2011 жылғы 5 желтоқсандағы №1461 қаулысымен бекітілген Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың айналысына тыйым салу, оларды тоқтата тұру немесе айналыстан алып қою қағидаларының 9-тармағына сәйкес, БҰЙЫРАМЫН:

1. «Миропристон», 200 мг №3 таблеткалар, өндірушісі «Обнин химиялық-фармацевтикалық компаниясы» ЖАҚ, Ресей, 2011 жылғы 21 қарашадағы ҚР-ДЗ-5 №018394 нөмірімен берілген тіркеу куәлігінің иесі «Нижфарм» ААҚ, Ресей, дәрілік затының (бұдан ары – дәрілік зат) айналымын қайта жаңғырту арқылы қолдануды және өткізуді тоқтата тұру алынып тасталсын.

2. Осы бұйрықты «Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігі Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитетінің Алматы қаласы бойынша департаменті» мемлекеттік мекемесі дәрілік затты тіркеу куәлігінің иесіне хабарласын.

3. Осы бұйрықты «Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігі Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау

комитетінің аумақтық бөлімшелері бес күнтізбелік күн ішінде:

Денсаулық сақтау басқармаларына, облыстардың, Алматы және Астана қалаларының Кедендік бақылау департаменттеріне, «СҚ-Фармация» ЖШС-қа; бұқаралық ақпарат құралдары және арнайы баспа басылымдары арқылы фармацевтикалық қызмет субъектілеріне хабарласын.

4. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті төрағасының орынбасары Ф.У. Макееваға жүктелсін.

5. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Негіздеме: «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау орталығы» ШЖҚ РМК-ның 2014 жылғы 28 қарашадағы №001/19506.

Төраға
Н. БЕЙСЕН

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Дулоксетин: риск ортостатической гипотензии

Новая информация по безопасности применения антидепрессанта дулоксетин одобрена FDA и внесена в Инструкцию по применению.

Предупреждения и меры предосторожности

Ортостатическая гипотензия, падения и обморок. При приеме дулоксетина в терапевтических дозах были зарегистрированы случаи ортостатической гипотензии, падений и обморока. Обморок и ортостатическая гипотензия, как правило, происходят в течение первой недели терапии, но могут отмечаться в любое время во время лечения, особенно после увеличения дозы. Риск падения, по-видимому, связан со степенью снижения АД, а также наличием других факторов, которые могут увеличить этот риск.

При анализе данных больных из всех плацебо-контролируемых испытаний выявлено, что у пациентов, получавших дулоксетин, отмечается более высокая вероятность падений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Риск снижения АД может быть выше у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, которые вызывают ортостатическую гипотензию или являются сильными ингибиторами CYP1A2. Например, флувоксамин и ципрофлоксацин при совместном применении значительно увеличивают концентрацию дулоксетина в плазме. АД снижается также у пациентов, принимающих дулоксетин в дозах свыше 60 мг в день.

Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения дулоксетином у больных, у которых отмечаются симптоматическая ортостатическая гипотензия, падения и/или обмороки во время терапии дулоксетином. Риск падения также неуклонно возрастает с возрастом.

fda.gov



ПРИКАЗ КОМИТЕТА КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
МЗ И СР РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН №738 ОТ 6 НОЯБРЯ 2014 ГОДА

**О ЗАПРЕТЕ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ НА
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА «НОВОФЕР-Д», РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ,
100 МГ/2МЛ, ПРОИЗВОДСТВА VEXTA LABORATORIES (ВЕКСТА ЛАБРАТОРИЗ),
ИНДИЯ, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР ОТ 12 СЕНТЯБРЯ 2011 ГОДА
РК-ЛС-5 №018184 И «ДИКЛОФЕНАК», РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2,5%,
3 МЛ, ПРОИЗВОДСТВА АО «ХИМФАРМ», КАЗАХСТАН, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ
НОМЕР ОТ 15 ФЕВРАЛЯ 2010 ГОДА РК-ЛС-5 №015668**

В соответствии с пунктом 10 постановления Правительства Республики Казахстан от 5 декабря 2011 года №1461 «Об утверждении Правил запрета, приостановления или изъятия из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Запретить действие регистрационных удостоверений на лекарственные средства «Новофер-Д», раствор для инъекций, 100 мг/2мл, производства Vexta Laboratories (Векста Лабраториз), Индия, регистрационный номер от 12 сентября 2011 года РК-ЛС-5 №018184 и «Диклофенак», раствор для инъекций 2,5%, 3 мл, производства АО «Химфарм», Казахстан, регистрационный номер от 15 февраля 2010 года РК-ЛС-5 №015668.

2. Республиканскому государственному предприятию на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан разместить соответствующие сведения в Государственном реестре лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Республики Казахстан.

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

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

управлений здравоохранения, департаментов таможенного контроля областей и городов Алматы и Астаны, 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 контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Макееву Ф.У.

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

Основание: Письмо республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 октября 2014 года №017/17729 о предоставлении заключений по безопасности и качеству лекарственных средств, образцы которых изъяты для проведения экспертизы по выявленным побочным действиям.

*Председатель
Н. БЕЙСЕН*

ПРИКАЗ КОМИТЕТА КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЗ И СР РК №801 ОТ 28 НОЯБРЯ 2014 ГОДА

**О СНЯТИИ ПРИОСТАНОВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «МИРОПРИСТОН», ТАБЛЕТКИ, 200 МГ №3,
ПРОИЗВОДСТВА ЗАО «ОБНИНСКАЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ», РОССИЯ, ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ – ОАО
«НИЖФАРМ», РОССИЯ, ВЫДАННОГО 21 НОЯБРЯ 2011 ГОДА, №РК-ЛС-5 №018394**

В соответствии с пунктом 9 Правил запрета, приостановления или изъятия из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и меди-

цинской техники, утвержденных постановлением Правительства Республики Казахстан от 5 декабря 2011 года №1461, ПРИКАЗЫВАЮ:

« 1. Снять приостановление применения и реализации лекарственного средства «Миропристон», таблетки, 200 мг №3, производства ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия, владелец регистрационного удостоверения – ОАО «Нижфарм», Россия, выданного 21 ноября 2011 года за номером РК-ЛС-5 №018394 (далее – лекарственное средство), путем возобновления обращения лекарственного средства.

2. Государственному учреждению «Департамент Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан по городу Алматы» довести настоящий приказ до сведения владельца регистрационного удостоверения лекарственного средства.

3. Территориальным подразделениям Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан в течение пяти календарных дней довести настоящий приказ до сведения:

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

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

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Ф.У. Макееву.

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

Основание: Письмо РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 28 ноября 2014 года №001/19506.

Председатель
Н. БЕЙСЕН

**ПРИКАЗ КОМИТЕТА КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
МЗ СР РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН №887 ОТ 30 ДЕКАБРЯ 2014 ГОДА**

**О СНЯТИИ ПРИОСТАНОВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ДОРИПЕНЕМ-ЭЛЕАС» (ДОРИПЕНЕМ), ПОРОШОК
ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ, ФЛАКОН, ПО 1 ФЛАКОНУ В
КОРОБКЕ КАРТОННОЙ 500 МГ, ПРОИЗВОДСТВА ТОО «ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ «ЭЛЕАС», КАЗАХСТАН, РЕГИСТРАЦИОННОЕ
УДОСТОВЕРЕНИЕ ОТ 14 ИЮНЯ 2013 ГОДА ЗА НОМЕРОМ РК-ЛС-5 №019979
ПУТЕМ ВОЗОБНОВЛЕНИЯ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

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 №1461, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Снять приостановление медицинского применения лекарственного средства «Дорипенем-Элеас» (Дорипенем), порошок для приготовления раствора для инфузий, флакон, по 1 флакону в коробке картонной 500 мг, производства ТОО «Производственная фармацевтическая компания «Элеас», Казахстан, регистрационное удостоверение от 14 июня 2013 года за номером РК-ЛС-5 №019979 (далее – лекарственное средство) путем возобновления обращения лекарственного средства.

2. Исключить в приложении к приказу председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Респуб-

лики Казахстан от 21 октября 2013 года №915 «О приостановлении медицинского применения лекарственных средств производства «Производственная фармацевтическая компания «Элеас» и Перечня приостановленных к медицинскому применению лекарственных средств производства ТОО «Производственная фармацевтическая компания «Элеас» следующую строку:

«

6	Дорипенем-Элеас (Дорипенем) порошок для приготовления раствора для инфузий флакон по 1 флакону в коробке картонной 500 мг	РК-ЛС-5 №019979 14 июня 2013 года
---	---	--------------------------------------

»

3. Государственному учреждению «Департамент Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан по городу Алматы» довести настоящий приказ до сведения владельца регистрационного удостоверения лекарственного средства.

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

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

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

4. Контроль за исполнением настоящего приказа

оставляю за собой.

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

Основание: письмо РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 5 декабря 2014 года №017/19868, письмо департамента Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 23 декабря 2014 года №08-03-2043.

Председатель
Н. БЕЙСЕН

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Введенная в ЕС временная приостановка маркетинговых разрешений на дженерики затронула 16 компаний

Германский Федеральный институт лекарств и медизделий (BfArM) назвал компании, чьи дженерики временно не могут продаваться на территории Европы из-за расследования нарушений, допущенных индийской фирмой GVK Biosciences при проведении исследований биоэквивалентности. Европейские регуляторные органы ранее приняли решение о приостановке действия маркетинговых разрешений 25 дженериков, производимых 16 компаниями, среди которых называются Stada, Dr. Reddy, Mylan, Torrent Pharmaceuticals и Lupin. Как информирует Reuters, среди прочих дженериков под временный запрет попали аналоги клопидогрела (используется для профилактики атеротромботических осложнений), эзомепразола (противоязвенное средство). Ранее вопросы к качеству исследований биоэквивалентности возникли в результате проверки данных испытаний, проводимых GVK Biosciences в 2008-2014 гг. Тогда специалисты обнаружили нарушения в методах проведения ЭКГ в ходе клинических испытаний биоэквивалентности ЛС.

remedium.ru

Сочетание НПВС и антикоагулянтов при фибрилляции предсердий повышает риск кровотечений и тромбоэмболических осложнений

Результаты исследования, проведенного сотрудниками Университетской больницы Гентофте в Хеллерупе, Дания (Gentofte University Hospital, Hellerup, Denmark), указывают на то, что риск геморрагических и тромбоэмболических осложнений возрастает при совместном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. Авторы работы использовали данные национальной регистры жителей Дании. Изучались случаи больных фибрилляцией предсердий, госпитализированных с 1997 по 2011 гг. Было включено 150 900 больных, медиана возраста составила 75 лет (межквартильный интервал от 65 до 83 лет), 47% женщин. В течение периода наблюдения (медиана – 6,2 года, межквартильный интервал от 2,1 до 14 лет) в этой группе пациентов НПВС были назначены 53 732 (35,6%). Сообщалось о 17 187 случаях (11,4%) тяжелых кровотечений и о 19 561 случаях (13,0%) тромбоэмболических осложнений. За период наблюдения в три месяца абсолютный риск кровотечения после приема НПВС хотя бы в течение 14 дней составил 3,5 случаев на 1 000 больных, а у больных, не получавших этих препаратов – 1,5 случаев на 1 000. Наиболее распространены были внутримозговые кровоизлияния и желудочно-кишечные кровотечения. В случае если пациенты с фибрилляцией предсердий получали антикоагулянты, разница была еще более значительной. Эффект не зависел от вида антикоагулянтной терапии и типа НПВС. Кроме того, отмечено повышение риска тромбоэмболических осложнений у больных, получавших НПВС длительно (отношение шансов составило 1,36, 95-процентный доверительный интервал 1,27-1,45). Авторы призывают с осторожностью применять лекарственные средства этой группы у больных фибрилляцией предсердий. При необходимости длительного использования НПВС у больных, получающих антикоагулянты, они рекомендуют рассмотреть возможность приема препаратов, не угнетающих синтез витамина К, так как есть данные о меньшем количестве геморрагических осложнений при их использовании.



Univadis.ru

А.У. ТУЛЕГЕНОВА,

главный редактор ГФ РК, доктор фармацевтических наук, профессор, начальник управления фармацевтической экспертизы, Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, г. Алматы

КАЗАХСТАНСКИЙ ФОРУМ ФАРМАКОПЕЙ МИРА: ХРОНИКА СОБЫТИЙ



Охрана здоровья общества путем создания официальных стандартов качества лекарственных средств, способствующих обеспечению населения безопасными, эффективными и качественными лекарственными препаратами, составляет высокую миссию фармакопей. Достижение взаимопонимания, гармонизация и сотрудничество в создании фармакопей стали насущным требованием времени. С этой целью 17-18 сентября 2014 года в г. Алматы состоялся Казахстанский форум фармакопей мира.

Форум приурочен к выпуску III тома Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) и проведен в рамках выполнения Государственной программы «Саламатты Қазақстан». Организатором мероприятия стал РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных

средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

Форум предполагал решение следующих задач:

- представление миссии и роли фармакопей в современных условиях;

- обмен опытом в создании фармакопей;
- улучшение взаимопонимания и сотрудничество в создании фармакопей;
- позиционирование ГФ РК на международном уровне.

В работе форума приняли участие представители фармацевтической общественности Казахстана: сотрудники регуляторных и экспертных органов, представительств зарубежных фармацевтических компаний в Республике Казахстан и их ассоциаций, производители и дистрибьюторы лекарственных средств.

В качестве гостей на форуме присутствовали представители регуляторных, экспертных и фармакопейных органов Республики Беларусь, Индонезии, Кыргызстана, Польши, Российской Федерации, Таиланда, Узбекистана, Украины, Японии, производители фармацевтической продукции из стран ближнего и дальнего зарубежья.

К участию в форуме приглашены представители научно-исследовательских институтов и высших учебных заведений Казахстана, России, Узбекистана и Украины.

В качестве спикеров выступили представители Европейского директората качества лекарственных средств Совета Европы, Фармакопейной конвенции США, а также ведущие специалисты Индонезийской, Тайской и Японской фармакопей, Государственных фармакопей Республики Беларусь, Российской Федерации и Украины.

Первый день форума начался с церемонии подписания Меморандумов о взаимопонимании и сотрудничестве между РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан и следующими организациями:

- РУП «Центр испытаний и экспертиз в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь;
- ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации;
- ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Меморандум с Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации (Росздравнадзор) был подписан днем позже, после официального открытия форума.

Сотрудничество в рамках Меморандумов предусматривается в таких приоритетных направлениях, как развитие и гармонизация национальных фармакопей, разработка общих и частных фармакопейных монографий, гармонизация требований к качеству лекарственных средств, обмен информацией в области методических подходов к экспертизе и испытаниям лекарственных средств и любой другой информации, в том числе научного и практическо-

го характера. Исключение – блок информации, носящей конфиденциальный характер и не подлежащей распространению в соответствии с законодательством Сторон.

Большое внимание при составлении меморандумов уделялось образовательной деятельности (обучающие методические и практические семинары, стажировка сотрудников, чтение лекций на актуальные темы, научное консультирование и прочее), издательской деятельности (взаимная публикация статей, обмен научными и учебно-методическими публикациями и материалами), участию в научных и практических совещаниях, симпозиумах, семинарах и форумах, а также обмену специалистами, передовым опытом, практиками, методиками и исследовательскими материалами.

Подписание Меморандумов позволяет объединить и рационально распределить усилия профессионалов для решения насущных проблем в области сотрудничества, обозначенной данными документами.

В рамках форума были прочитаны научно-практические лекции и проведены консультации на актуальные темы: «Стандартизованные процедуры валидации аналитических методик» (А.И. ГРИЗОДУБ, Украина) и «Программа профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств: 10 раундов – итоги и перспективы» (М.В. ДМИТРИЕВА, Украина).

Лекции предназначены, в первую очередь, для специалистов испытательных лабораторий РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», а также отечественных производителей лекарственных средств. Актуальность тем обоснована необходимостью осуществления программы профессионального тестирования испытательных лабораторий для повышения качества испытаний и совершенствования квалификационного уровня персонала лабораторий. Реализация такой программы предусмотрена в рамках проведения мероприятий в соответствии с Меморандумом о взаимопонимании и сотрудничестве, подписанным с ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Первый день форума завершился дискуссиями за круглым столом на тему «Роль фармакопей в науке и образовании», который проходил в Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова. С презентациями выступили заведующие кафедрами Национального фармацевтического университета Украины профессора В.А. ГЕОРГИЯНЦ, Е.В. ГЛАДУХ, И.А. ЖУРАВЕЛЬ, В.С. КИСЛИЧЕНКО, заведующая кафедрой Ташкентского фармацевтического института, профессор К.С. МАХМУДЖАНОВА и первый проректор Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии Е.Н. КИРИЛЛОВА. В рамках мероприятия рассматривалось значение фарма-

« копей в научных исследованиях по разработке новых лекарственных средств, фармакогностических исследованиях лекарственного растительного сырья, а также обучении студентов и магистрантов по фармацевтическим дисциплинам.

На второй день состоялось официальное открытие форума. С приветственным словом к участникам форума обратились заместитель председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Ф.У. МАКЕЕВА, президент Национальной академии наук Казахстана, академик М.Ж. ЖУРИНОВ, президент Ассоциации развития и поддержки фармацевтической деятельности Казахстана З.Н. СЫБАНКУЛОВА. От имени отечественных производителей лекарственных средств выступил генеральный директор ТОО «ВиваФарм» Б.А. МАШКЕЕВ.

Пленарное заседание форума было разделено на три секции.

Первая началась с презентации «Государственная фармакопея Республики Казахстан: настоящее и будущее» главного редактора ГФ РК, профессора А.У. ТУЛЕГЕНОВОЙ. В докладе изложены основные принципы создания и развития национальных фармакопейных стандартов, освещены вопросы ее гармонизации (подходы, типы и механизмы) с ведущими фармакопеями мира – Европейской фармакопеей (ЕР), Фармакопеей США (USP) и Британской фармакопеей (ВР), а также приоритетности в использовании фармакопей. С 2006 года республика является официальным наблюдателем Европейской фармакопейной комиссии, а с 2009 года – официальным наблюдателем, с 2010 года – полноправным членом Фармакопейной конвенции США.

Первые два тома фармакопеи, увидевшие свет в 2008 году, помимо общих разделов и монографий, включают в себя 300 частных монографий на субстанции для фармацевтического применения, 77 – на лекарственные препараты (ГЛС), 26 – на лекарственное растительное сырье, 15 – на иммунобиологические препараты.

Особое внимание уделено содержанию III тома ГФ РК, в котором появились новые разделы, посвященные гомеопатическим, радиофармацевтическим препаратам, лекарственному растительному сырью и лекарственным растительным препаратам, отдельным видам медицинских изделий (катетеры внутрисудистые и шовные материалы), а также исследованиям биоэквивалентности.

Объем издания насчитывает 304 новые монографии, в том числе 68 общих и 236 частных. Значитель-

ное место в издании занимает национальная часть, отличающая ГФ РК от фармакопей, с которыми осуществлена ее гармонизация. Она учитывает особенности фармацевтического рынка в республике, содержит дополнительные требования к лекарственным средствам, произведенным не в соответствии с требованиями GMP, включает альтернативные методики, дополнительные информационные материалы. Составляя 37% от общего числа монографий, национальная часть позволяет позиционировать ГФ РК как национальную фармакопею, а не Европейскую или любую другую на национальном языке.

Значительна роль ГФ РК в государственной регистрации лекарственных средств как критерия их доступа на фармацевтический рынок страны. Так, с 2008 по 2014 г. общее число заявок на регистрацию, перерегистрацию и внесение изменений, подвергшихся экспертной оценке по требованиям ГФ РК, составило 16 187. Число заявок, получивших отказ по несоответствию требованиям ГФ РК, составило в среднем 28% от общего числа заявок с отказом.

В докладе освещены насущные проблемы в развитии ГФ РК и перспективные задачи, в числе которых – подготовка и выпуск второго издания ГФ РК (I и II томов) в 2014-2016 гг., разработка фармакопейных стандартных образцов для испытаний лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, дальнейшее распространение требований ГФ РК на лекарственные средства, находящиеся в обращении на отечественном рынке, укрепление экспериментальной базы фармакопейных исследований и совершенствование профессионального уровня персонала испытательных лабораторий, гармонизация национальных фармакопей государств-членов Евразийского экономического союза.

На первой сессии форума также были презентованы фармакопеи, с которыми гармонизирована ГФ РК. С докладом «Место и роль EDQM и Европейской фармакопеи в международном масштабе» выступил руководитель отдела А Департамента Европейской фармакопеи д-р Ульрих РОУЗ.

Европейская фармакопейная конвенция, предусматривающая разработку общей фармакопеи для европейских стран, подписана 22 июля 1964 года в Страсбурге. В связи с этим часть европейских стран (Нидерланды, Финляндия, Швеция) признала ЕР как единственную действующую фармакопею и, переведя ее тексты на национальные языки, отказалась от дальнейшей разработки национальных фармакопей. Другая же часть стран либо включает требования ЕР в национальные фарма-



копей (Британская фармакопея, Королевская испанская фармакопея), либо издаёт национальные фармакопеи в качестве дополнения к ЕР (Австрия, Германия, Франция, Швейцария).

Докладчиком изложены структура и задачи Европейского директората качества лекарственных средств Совета Европы (EDQM) в части разработки и обновления фармакопейных монографий, осуществлении процедуры сертификации соответствия монографии ЕР, функционировании Европейской сети официальных лабораторий контроля качества лекарственных средств (OMCL). Показано значение Европейской фармакопейной комиссии в процедуре обсуждения и принятия фармакопейных монографий, ее состав (38 членов и 27 наблюдателей, включая ВОЗ) и функции.

Особое внимание уделено роли ЕР в деле охраны здоровья общества на глобальном уровне, состоящей в создании официальных стандартов качества лекарственных средств (лекарственное сырье, готовые лекарственные средства, материалы и контейнеры для упаковки) для их контроля на фармацевтическом рынке Европы. Текущее (8-е) издание фармакопеи содержит более 2 500 монографий и 346 общих методов.

Требования ЕР распространяются, в основном, на субстанции для фармацевтического применения, лекарственные растительные средства, радиофармацевтические и гомеопатические препараты, антибиотики, вакцины, биологические препараты, контейнеры и материалы для их изготовления. В докладе освещена активная деятельность EDQM по гармонизации требований ЕР, USP и JP в рамках PDG (Pharmaceutical Discussion Group), а также в подготовке правил «Надлежащая фармакопейная практика» под эгидой ВОЗ.

Фармакопее США и глобальной гармонизации посвятил свою презентацию д-р К.В. СУРЕНДРАНАТ КОДУРУ, первый вице-президент Индийского филиала Фармакопейной конвенции США (USP-India). Докладчиком сделан обзор обширной деятельности Фармакопейной конвенции США, основанной в 1820 году и представляющей собой некоммерческую частную независимую и самофинансируемую организацию. Ее деятельность осуществляется штаб-квартирой (г. Роквилл, штат Мэриленд), насчитывающей более 800 сотрудников, и отделениями в Индии, Китае, Бразилии, Швейцарии, Гане и Эфиопии (в ближайшем будущем – Индонезии и Нигерии). Научные решения принимаются экспертным советом и экспертными комитетами. В настоящее время к работе в экспертных комитетах и экспертных



группах привлекается 880 членов и 272 (31%) международных эксперта из 47 стран, в том числе из Казахстана. Помимо издания Фармакопеи США и Национального формуляра (USP-NF) Фармакопейная конвенция США выпускает Кодекс химических веществ, используемых в продуктах питания (FCC), Компендиум диетических добавок (DSC), Компендиум лекарственных средств USP (MC), USP по экстенпоральному изготовлению лекарственных средств, Компендиум растительных лекарственных средств (HMC).

Помимо общих разделов и монографий USP насчитывает 4 700 частных монографий, что превышает объем любой другой фармакопеи, и обеспечена 3 200 стандартными образцами. Осуществлен перевод текстов фармакопеи на испанский, русский и китайский языки.

Гармонизация фармакопейных стандартов проводится на глобальном уровне, в основном, в рамках PDG, а также с использованием неформальных форм (двусторонние соглашения, меморандумы о взаимопонимании и прочие мероприятия) и предпочтением перспективного типа. Значительное внимание в докладе уделено насущным проблемам и оценке реальных возможностей для решения поставленных целей и задач.

Вторая и третья сессии форума были посвящены презентациям национальных фармакопей.

Презентация Государственной фармакопеи Республики Беларусь представлена заместителем заведующего лабораторией фармакопейного и фармацевтического анализа РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» С.И. МАРЧЕНКО. Первое издание фармакопеи в трех томах, опубликованных в 2007-2009 годах, гармонизировано с ЕР.



С 2007 года республика является официальным наблюдателем Европейской фармакопейной комиссии. В настоящее время состоялся выпуск 1-го тома фармакопеи второго издания, в ближайшее время ожидается выход ее следующего тома. Частные монографии фармакопеи регламентируют требования на 465 субстанций для фармацевтического применения, 135 видов лекарственного растительного сырья. Раздел, посвященный экстенпоральным лекарственным средствам, содержит методики экспресс-анализа на 73 прописи. Экспериментальной базой фармакопеи является лаборатория фармакопейного и фармацевтического анализа центра, которая утверждена на правах ассоциированного члена общеевропейской сети OMCL (GEON) в августе 2013 года.

Индонезийскую фармакопею представлял начальник Управления по стандартизации и регулированию

« медицинкой продукции семейного здравоохранения Национального агентства по контролю лекарственных средств и продуктов питания (NADFC), доктор Рени ЗАЙНУР. Фармакопея Индонезии начала свою историю с 1962 года, когда увидело свет ее первое издание. С тех пор фармакопея выдержала 5 изданий, последнее из которых содержит монографии на субстанции для фармацевтического применения, готовые лекарственные средства, биологические лекарственные препараты, радиофармацевтические препараты, медицинские изделия.



Новое издание фармакопеи публикуется один раз в пять лет, а ее дополнения – ежегодно. За период обновлений количество монографий увеличилось от 549 в первом издании до 1 297 монографий и 145 приложений в последнем. При этом новыми являются 318 монографий и 13 приложений. Фармакопея Индонезии располагает 300 химическими стандартными образцами IPRS и 26 стандартными образцами ASEAN. Приоритетными направлениями развития представляются гармонизация с другими фармакопеями, разработка требований на примеси элементов и биологические лекарственные препараты, а также создание стандартных образцов ASEAN в сотрудничестве со странами, входящими в данный блок.

С презентацией «Государственная фармакопея Российской Федерации: современное состояние и перспективы развития» выступила директор Центра фармакопей и международного сотрудничества, заместитель председателя Совета министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее, доктор фармацевтических наук, профессор Е.И. САКАНЯН. Докладчик рассказала об истории развития фармакопей и представила современную структуру подразделений МЗ РФ, занимающихся ее подготовкой, а также обозначила место фармакопей в системе стандартизации и контроля качества лекарственных средств.



ГФ РФ XIII, публикация которой запланирована в конце 2014 года, содержит 226 общих и 173 частных статьи. Общие статьи охватывают методы анализа (106), лекарственные формы (17), показатели качества (17), лекарственные растительные средства и методы их анализа (31), лекарственные иммуно-

биологические средства и методы их анализа (52). Частные статьи распространяются на субстанции для фармацевтического применения (68), лекарственное растительное сырье (55) и лекарственные иммунобиологические средства (57). К числу значительных достижений следует отнести общие статьи на группы иммунобиологических лекарственных средств, ранее не представленных ни в одной из ведущих зарубежных фармакопей. Например: «Пробиотики для медицинского применения», «Споровые пробиотики», «Бифидосодержащие пробиотики», «Лактосодержащие пробиотики», «Имунобиологические лекарственные препараты», «Бактериофаги лечебно-профилактические», «Колисодержащие пробиотики» и другие. Сроки завершения работы над ГФ РФ XIII скоординированы с запланированным на 2014 год переходом отечественных фармацевтических предприятий на международные стандарты производства (GMP).

Современному состоянию Тайской фармакопеи и Тайской растительной фармакопеи был посвящен доклад помощника директора Бюро лекарственных и наркотических средств Министерства здравоохранения Королевства Таиланд, доктора Корнвики ЧАРУПАНТ. В структуру Министерства здравоохранения страны входит управление по контролю продуктов питания и лекарств (FDA) и 8 департаментов, одним из которых является департамент медицинских наук. Последнее подразделение имеет в своей структуре бюро лекарственных и наркотических средств, одна из секций которого занимается подготовкой Тайских фармакопей.



Тайский фармакопейный комитет состоит из 8 подразделений по различным направлениям. Лаборатория контроля качества, функционирующая для поддержки фармакопейных исследований, сертифицирована на соответствие стандартам ISO/IEC 17025 и выдержала переаквалификацию ВОЗ. Деятельность на глобальном уровне связана с сотрудничеством по разработке стандартных образцов ASEAN, а также регуляторными и фармакопейными органами различных стран. Публикация первого издания Тайской фармакопеи в двух томах была начата в 1887 году, а Тайской растительной фармакопеи в четырех томах издан в 1995 году. В настоящее время действует второе издание Тайской фармакопеи. Значительная роль растительной фармакопеи определяется широким распространением средств традиционной тайской медицины и необходимостью контроля их качества. Докладчиком детально освещена структура монографий на лекарственные растительные средства и методология их разработки, в основу которой положены результаты фундаментальных научных исследований.

Современное состояние и перспективы развития Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) подробно были изложены в докладе директора ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», доктора химических наук, профессора А.И. Гризодуба. Развитие ГФУ в настоящее время связано с изменением статуса страны на полноправного члена в Европейской фармакопейной комиссии. В связи с этим национальная часть монографий может иметь только рекомендательный и информационный характер. Влияние данного изменения на регуляторную политику проявляется в том, что лекарственные средства, стандарты качества которых ниже требований ЕФ и GMP, не должны допускаться на рынок Украины, а в регистрационных досье допустимы ссылки только на ГФУ/ЕФ при отсутствии в них соответствующих монографий на BP, USP и JP.



Второе издание ГФУ опубликовано в трех томах общим объемом в 2 200 страниц и содержит 800 актуализированных и 300 новых монографий, в том числе на вакцины, иммуносыворотки, гомеопатические и радиофармацевтические препараты, шовный материал и другие. На лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты разработано 170 статей, из которых 27 имеют значительные национальные части, а 19 монографий являются только национальными.

В докладе представлена концепция дальнейшего развития ГФУ в статусе постоянного члена Европейской фармакопейной комиссии. Приоритетными направлениями развития является распространение фармакопейных требований на лекарственные средства для ветеринарии, экстенпоральные лекарственные средства и диетические добавки, с учетом опыта BP и USP, а также отечественной практики их применения.

С докладом «Японская фармакопея: настоящее и будущее» выступил ведущий специалист отдела фармакопеи и стандартов качества лекарственных средств Агентства по лекарственным препаратам и медицинским изделиям (PMDA) Японии д-р Такаши ТАКИТОХ. История JP начата в 1886 году и насчитывает 128 лет.



В настоящее время действующим является издание JP16, опубликованное в 2012 году и два дополне-

ния, выпущенные в 2013 и 2014 годах. JP16 содержит 1 764 монографий, а дополнения к ней – 1 837 и 1 896 монографий соответственно. Монографии последнего дополнения распространяются на общие испытания (73), субстанции для фармацевтического применения (1288), готовые лекарственные средства (608), лекарственные растительные средства (291), биологические субстанции (32) и лекарственные препараты (43). Фармакопея обеспечена 376 стандартными образцами, предназначенными для общих испытаний, испытаний химических веществ, антибиотиков и прочих. Англиязычная версия JP16 предоставляется бесплатно в режиме онлайн на сайте PMDA. В докладе освещены основные принципы, положенные в основу разработки следующего издания фармакопеи, который увидит свет в 2016 году, обозначены ключевые разделы и монографии, требующие обновления.

Большое внимание в докладе уделено вопросам фармакопейной гармонизации на глобальном уровне в рамках работы PDG, начатой в 1989 году. С этого времени гармонизировано 29 общих разделов и 46 монографий, в процессе гармонизации находятся 7 общих разделов и 16 монографий. Перспективы дальнейшего развития JP связаны с осуществлением Дорожной карты международной деятельности PMDA.

К большому сожалению участников форума, на пленарном заседании не были заслушаны презентации Британской, Индийской, Китайской и Мексиканской фармакопей, хотя они и были заявлены в программе. С целью информирования профессиональной общественности материалы, отражающие современное состояние и перспективы развития перечисленных фармакопей, опубликованы в настоящем выпуске журнала.

В процессе обсуждения докладов участниками заданы многочисленные вопросы, касающиеся разнообразных аспектов создания, гармонизации и функционирования фармакопейных стандартов. Например, рассмотрены такие актуальные вопросы, как срок введения в действие ГФ РК, обеспечение доступности ее для пользователей на сайте Национального центра экспертизы, возможность дальнейшего развития ГФ РК как национальной фармакопеи в условиях Евразийского экономического союза (ЕАЭС), гармонизация национальных фармакопей государств-членов ЕАЭС, использование стандартных образцов в условиях гармонизации одновременно с несколькими фармакопеями, переквалификация лабораторий, выполняющих фармакопейные испытания, и другие.

В дискуссиях приняли участие первый проректор Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии профессор Е.Н. КИРИЛЛОВА, главный специалист по контролю качества лекарственных средств, эксперт Комиссии по лекарственным средствам Министерства здравоохранения Республики Беларусь В.В. ТИМОШИНА, начальник Управления фармакологической экспертизы РГП «НЦЭЛС» действительный член НАН РК, профессор Р.С. КУЗДЕНБАЕВА, ▶▶

« студент фармацевтического факультета КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова К. ОРАЗБАЙ.

Итоги форума подведены главным редактором ГФ РК, профессором А.У. Тулегеновой. Особо подчеркнуто, что создание фармакопей представляет собой по сути научный процесс, основанный на фундаментальных и прикладных научных исследованиях. Взаимосвязь данных понятий отражена в концепции Китайской фармакопеи: «Научные исследования – для стандартов качества, стандарты качества – для контроля, контроль – для здоровья общества». Научный характер разработки фармакопей требует укрепления научного сотрудничества фармакопейных органов, взаимобмена научными взглядами и опытом, рационального распределения ресурсов при их ограниченности. Особенно необходимо взаимопонимание профессионалов для предстоящей гармонизации фармакопей в рамках ЕАЭС.

Фармакопейная гармонизация является насущным требованием времени. Глобализация сферы обращения лекарственных средств подтверждает бессмысленность самобытного развития фармакопейных стандартов. Примером успешной гармонизации стандартов EP, USP и JP является работа в рамках PDG. Другим примером эффективных усилий в данной области может служить опыт латиноамериканских фармакопей в рамках MERCUSOR.

Подготовка (под эгидой ВОЗ) правил «Надлежащая фармакопейная практика» позволит на глобальном уровне внедрить единые требования в процесс разработки фармакопейных монографий, что облегчит их гармонизацию. Важно, что глобальная фармакопейная активность способствует консолидации всех фармакопей мира для осуществления их высокой миссии по охране здоровья общества путем

создания официальных стандартов качества лекарственных средств для обеспечения населения безопасными, эффективными и качественными лекарственными препаратами.

При обсуждении и подведении итогов участники форума подчеркнули, что роль фармакопей, как главного инструмента государственного регулирования качества лекарственных средств на фармацевтическом рынке, эффективного средства обнаружения недоброкачественной и фальсифицированной продукции, огромна. Представляя собой официальный критерий доступа на рынок фармакопей выполняют роль первого барьера, отсеивающего лекарственные средства с несоответствием фармакопейным стандартам. Фармакопей в значительной степени влияют на спектр производителей, присутствующих на рынке. Предъявляя высокие требования к качеству лекарственных средств, они способствуют повышению конкурентоспособности и экспортной ориентированности фармацевтической продукции. Фармакопей играют роль фактора, стимулирующего развитие научных исследований по разработке лекарственных средств и стандартных образцов для их испытаний. Наконец, они могут быть использованы в качестве фундаментального учебного пособия при подготовке высококвалифицированных кадров в высших и средних специальных учебных заведениях.

От имени Министерства здравоохранения и социального обеспечения Республики Казахстан и НЦЭЛС оргкомитетом форума была выражена благодарность участникам и гостям форума, организациям и предприятиям, оказавшим содействие в его проведении.

В память о Казахстанском форуме фармакопей мира докладчикам и гостям вручены национальные сувениры. ■

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Дексаметазон: изменена инструкция по применению

FDA информирует о внесении новой информации в описание дексаметазона в виде имплантата для интравитреального введения, использующегося в офтальмологии для лечения макулярного отека. Изменения касаются разделов «Противопоказания» и «Предупреждения и меры предосторожности».

Противопоказания

Глаукома. Дексаметазон в виде имплантата для интравитреального введения противопоказан пациентам с развитой стадией глаукомы (имеется глаукоматозная экскавация диска зрительного нерва, отношение диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва (cup/discratio), наблюдаемое при офтальмоскопии, более 0,8).

Нарушение целостности или разрыв задней капсулы хрусталика. Имплантат противопоказан пациентам, у которых повреждена задняя капсула хрусталика, из-за риска перемещения в переднюю камеру глаза. Лазерная задняя капсулотомия у больных с псевдофакией не является противопоказанием для использования имплантата.

Предупреждение и меры предосторожности

Стероидассоциированные эффекты. Дексаметазон не рекомендуется для использования у пациентов с герпесной инфекцией глаз в анамнезе из-за возможности реактивации вирусной инфекции.

fda.gov



КРАТКИЙ ОБЗОР НАЦИОНАЛЬНЫХ ФАРМАКОПЕЙ

В обзоре приводится краткая информация о ряде национальных фармакопей, не представленных на Казахстанском форуме фармакопей мира.



БРИТАНСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

Британская фармакопея содержит ФС на стандарты для всех ЛП, выпускаемых фармацевтической промышленностью страны. Переиздается и обновляется ежегодно. Данное издание используется всеми производителями ЛП, включая работников химической и фармацевтической промышленности, а также специалистов по контролю за качеством лекарств, сотрудников государственных медицинских служб.

В 2003 году Британская фармакопея вошла в Торговый фонд Агентства по обеспечению лекарственных средствами и изделиями медицинского назначения при правительстве Объединенного Королевства. Подготовка ее к изданию осуществляется Британской фармакопейной комиссией, учрежденной в 1968 году. Деятельность комиссии охватывает широкий круг традиционных вопросов: номенклатура, фармакопейные стандартные образцы, лабораторная база, поддержка собственного веб-сайта, издательская и прочая деятельность. Значительна международная активность комиссии, включающая тесное

сотрудничество с EDQM, EMA и национальными регуляторными органами европейских стран, ВОЗ, Китайской фармакопейной комиссией и другими.

В августе 2011 года опубликовано новое издание BP & BP (Vet) в пяти томах с дополнением по лекарственным средствам для ветеринарии и полной электронной версией. Издание введено в действие с 1 января 2012 года, гармонизировано с Европейской фармакопеей, содержит 35 новых монографий.

КИТАЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

ChP основана с целью создания национальных фармакопейных стандартов в 1950 году в качестве подведомственного учреждения Государственного управления по контролю качества лекарственных средств Китая (SFDA). Ее состав избирается каждые 5 лет из представителей университетов, центров научных исследований, фармацевтических компаний, институтов по контролю качества лекарственных средств, медицинских институтов и органов управления. Нынешний состав ChP является десятым по счету и включает 348 членов и 26 консультантов, в том числе 28 действительных членов Китайской академии наук и Китайской инженерной академии.

Председателем ChP является министр здравоохранения Китая, а первым заместителем председателя – генеральный директор SFDA, что указывает на высокий статус ChP и Китайской фармакопеи в стране. В состав ChP входит Исполнительный комитет и 23 специализированных комитета по биотехнологии, физико-химическому анализу, фармакопейным стан-



« дартным образцам, природным лекарственным средствам, гомеопатическим препаратам, средствам традиционной китайской медицины, препаратам крови и другим.

Впервые Китайская фармакопея издана в 1953 году. Начиная с 1985 года, публикация ее обновленных версий осуществляется каждые пять лет, а дополнений – между двумя основными изданиями. Действующее в настоящее время 10-е издание фармакопеи опубликовано в 2010 году, содержит 4 567 монографий, изложенных в 3-х томах. Первый том посвящен средствам традиционной китайской медицины (2 165 монографий), второй том – лекарственным средствам, полученным путем химического синтеза (2 271 монографий), третий том – биологическим препаратам (131). В каждом томе есть раздел «Общие замечания», монографии и приложения. Англоязычная версия Китайской фармакопеи впервые опубликована в 1985 году и издается каждые пять лет (6 выпусков).

С изданием Китайской фармакопеи связаны подготовка и выпуск широкого ряда публикаций. Например, Атласа инфракрасных спектров лекарственных веществ, Атласа тонкослойных хроматограмм средств традиционной китайской медицины, Иллюстрированного сборника для микроскопической идентификации средств традиционной китайской медицины в виде порошков, Руководства по клиническому применению лекарственных средств.

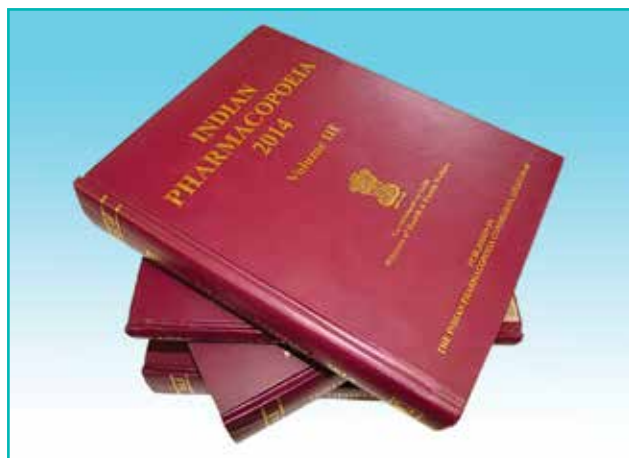
Главная миссия Китайской фармакопеи:

- внедрение нового механизма разработки фармакопеи;
- повышение качественного уровня фармакопейных стандартов путем разработки и внедрения современных методик, непосредственно связанных с эффективностью лекарственных средств;
- усиление контроля за качеством новых методик испытаний;
- повышение контроля за безопасностью лекарственных средств путем разработки и внедрения чувствительных методик испытаний на остаточные растворители, токсичные примеси, афлатоксины.

ИНДИЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

Первое издание Индийской фармакопеи увидело свет в 1955 году. Органом, ответственным за подготовку и издание фармакопеи, является Индийская фармакопейная комиссия (IPC) – автономный орган при Министерстве здравоохранения и семейного благополучия Индии. Кроме этой основной деятельности, IPC занимается обеспечением пользователей Индийской фармакопеи собственными стандартными образцами, выполняет функции Национального координационного центра по фармаконадзору. Гармонизация осуществляется с целью повышения качества и снижения стоимости лекарственных средств.

Цель IPC, официального органа при Министерстве здравоохранения и семейного благополучия Индии, состоит в продвижении высочайших стандартов



лекарственных средств для применения человеком и животными в рамках доступных технологий для их производства и анализа.

Задача же этого государственного органа – укреплять здоровье граждан страны путем контроля за тем, чтобы в процессе производства лекарственных препаратов применялись только качественные активные фармацевтические ингредиенты, вспомогательные вещества и лекарственные формы.

IPC разработаны директивные документы по использованию ЛС:

- Подготовка к публикации Индийской Фармакопеи (IP) и Национального формуляра Индии;
- регламентация деятельности Национального координационного совета;
- разработка стандартов лекарственных препаратов;
- разработка директивного документа по рациональному использованию лекарственных средств;
- внедрение национальной программы Фармаконадзора.

Все эти меры направлены на поддержание качества лекарственных средств и обеспечение их безопасности.

Фармакопейная комиссия, автономный орган при Министерстве здравоохранения и семейного благополучия Индии, устанавливающий стандарты качества для фармацевтических препаратов, медицинских приборов и технологий, регулярно, с 1955 года, занимается созданием национальной фармакопеи. Периодически издаются приложения и дополнения к ней в целях более рационального использования лекарственных средств.

Первое издание Национальной фармакопеи Индии вышло в свет в 1960 году, второе – в 1966, третье – в 1979, четвертое – в 2011.

Особое внимание фармакопейная комиссия уделяет развитию Фармаконадзора, составив собственную программу. Цель же развития фармакопеи – приблизить национальные стандарты к общемировым для достижения всемирного признания.

Прочные партнерские отношения связывают фармакопейную комиссию Индии с Фармакопеей США,

Европейской Фармакопеей, Международной Фармакопеей (ВОЗ), Китайской и Японской Фармакопеей.

Задача этого государственного органа – завоевать доверие потребителей во всем мире к национальному лекарственному бренду.

Сотрудники фармакопейной комиссии плодотворно трудятся для того, чтобы здоровье населения укреплялось благодаря потреблению качественных лекарственных средств.

МЕКСИКАНСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

Мексиканская фармакопея регулируется статьями национального законодательства. В статьях 195, 200, 224, 258 и 370 общего закона о здоровье говорится, что лекарства и другие товары для здоровья регулируются мексиканской Фармакопеей. Статьи 2, 7, 8, 13, 17, 21, 75 и 167 посвящены регулированию товаров медицинского назначения.

Приняты также официальные стандарты. Например, официальный стандарт NOM-001-SSA-1-93, который устанавливает порядок, в котором будут пересматриваться, обновляться и редактироваться Фармакопеи Соединенных штатов Мексики.

Министерством здравоохранения разработаны документы, устанавливающие общие методы анализа и требования к чистоте и качеству лекарственных средств, добавок, биологических препаратов и изделий медицинского назначения.

В законе о здоровье говорится об обязательном использовании характеристик качества пищевых добавок, лекарственных средств, указанных в действующей редакции мексиканской Фармакопеи, а в случае отсутствия таковых – сведений фармакопей других стран.

Первая Фармакопея Мексики была издана в 1846 году. С тех пор она периодически переиздается. В 1984 году была определена новая структура, позволяющая быстро и своевременного обновлять данные Фармакопеи.

В 11 издание Мексиканской Фармакопеи в 2014 году внесены обновления: 138 – в общие методы анализа; 178 – в монографии добавок; 527 – в монографии о наркотических средствах; 662 – в монографии по лекарственным средствам; 7 – в монографии по медицинским газам; 39 – в монографии по биологическим продуктам и другие.

Также в 2014 году изданы дополнения для медицинской техники. Третье издание (октябрь 2014 г.) содержит обновление нескольких монографий по медицинским устройствам.

Второе издание Фармакопеи по лекарственным растениям увидело свет в 2013 году (обновляется каждые 6 лет).

Гомеопатическая Фармакопея переиздана во второй раз в 2007 г., она также обновляется каждые 6 лет. Третье издание 2014 года уже доступно, оно содержит 50 новых монографий гомеопатических настоек и 15 обновлений монографий о гомеопатических активных ингредиентах.

В настоящее время коллектив Мексиканской Фармакопеи работает над программой создания фармацевтических стандартных образцов.

Хотя гармонизации с другими фармакопеями нет, монографии наркотических веществ последовательны в своих спецификациях с USP, EP, BP в 60% из 100%.

Сотрудники постоянно на связи с производителями лекарственных средств. Четыре раза в год проводятся консультации онлайн на веб-сайте www.farmacopea.org.mx, открытом для всех пользователей. По мере необходимости организуются форумы для обсуждения конкретных вопросов.

Использование Интернет ресурса позволяет оперативно получать информацию о нуждах здравоохранения и обычных пациентов, обеспечивает участие пользователей в создании и обсуждении фармакопейных монографий, помогает общаться с коллегами по всему миру. ■

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Варениклин: новая информация по безопасности

FDA информирует о внесении новой информации по безопасности в описание варениклина – ЛС, использующегося при никотиновой зависимости. Изменения касаются разделов «Предупреждения и меры предосторожности», «Побочные действия», «Информация для пациентов».

Судороги. Во время клинических испытаний и в постмаркетинговый период были сообщения о случаях судорог у пациентов, получавших варениклин. У некоторых пациентов не отмечалось судорог в анамнезе, в то время как другие имели судорожные расстройства в прошлом. В большинстве случаев судороги отмечались в первый месяц терапии.

Взаимодействие с алкоголем. Имеются постмаркетинговые сообщения об увеличении интоксикационных эффектов алкоголя у пациентов, принимающих варениклин. В некоторых случаях отмечалось необычное, а иногда и агрессивное поведение, часто сопровождавшееся амнезией. Необходимо предупреждать пациентов об уменьшении употребления алкоголя при лечении варениклином.

fda.gov



СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИК КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛС

В связи с переходом казахстанской фарминдустрии на международные стандарты Надлежащих фармацевтических практик (GMP, GCP, GLP) для всех ее участников очень важной является информация о том, как организована эта деятельность в развитых странах мира. Международный фармакопейный форум дал возможность получить информацию «из первых рук», от самых авторитетных в мире экспертов в этой сфере знаний.



А.И. ГРИЗОДУБ,
доктор химических наук, профессор

Так, в Национальном центре экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в рамках форума прошли лекции и научные консультации для фармацевтов-практиков по вопросам стандартизации и валидации методик контроля качества лекарственных средств, профессионального тестирования исследовательских лабораторий.

Открывая встречу, главный спикер форума А.У. ТУЛЕГЕНОВА обратила внимание собравшихся на актуальность вынесенных для обсуждения вопросов. Совсем скоро нам предстоит внедрять у себя все эти подходы и методы. Потому так важно, чтобы новые понятия (СПВ – стандартизированные процедуры валидации методик контроля качества ЛС, ППТ – программа профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС) стали близки и понятны каждому специалисту. Только тогда отечественные фармацевты смогут четко представить, что от них потребуется в процессе внедрения этих новшеств, какие ошибки и просчеты зарубежных коллег надо учесть, чтобы не наступать на одни и те же «грабли».

В качестве лекторов на семинар были приглашены специалисты из Украины. И сделано это было организаторами не случайно. Внедрением СПВ и ППТ в этой стране успешно занимаются уже несколько лет, и опыт украинских коллег для нас, как подчеркнула Ардак Уринбасаровна, будет очень полезен.

«Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств» – тема лекции директора ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», доктора химических наук, профессора А.И. ГРИЗОДУБА.

В начале лекции Александр Иванович подчеркнул, что стандартизованные процедуры валидации аналитических методов являются теоретической базой для основных научных направлений деятельности украинского Фармакопейного центра. Это следующие исследования:

- валидация методик анализа ЛС;
- аттестация стандартных образцов;
- аттестация тестовых образцов и оценка результатов Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС, метрологическое обеспечение качества результатов анализа ЛС.

Почему же так необходима стандартизация подходов к валидации методик контроля качества ЛС? В соответствии с требованиями Европейской фармакопеи (ЕФ), гармонизованными с требованиями ICH (Международной конференции по гармонизации), все методики контроля качества ЛС должны быть валидированы. Однако в этих документах изложены лишь общие принципы валидации методик. Необходимые критерии приемлемости и сама процедура проведения валидации разрабатываются для конкретных методик с учетом их специфики. Поэтому могут быть предложены разные критерии и подходы, которые формально не противоречат требованиям ЕФ и ICH, однако будут давать разные выводы по валидации.

На практике это означает, что в соответствии с одним подходом, который, например, применяет производитель, методика считается валидированной, а в соответствии с другим (который, например, применяет контролирующая организация) – не валидированной. В связи с этим очевидна необходимость в разработке стандартных процедур проведения валидации методик контроля качества ЛС и формулировке принципов этой стандартности.

Такие подходы предназначены для методик количественного определения ЛС (как стандартного метода), но основные принципы являются достаточно общими для контроля качества любой серийной продукции с регламентируемыми допусками.

Валидация аналитической методики – экспериментальное доказательство того, что данная методика пригодна для решения поставленной аналитической задачи.

Валидировать можно только конкретную методику. Нельзя, например, валидировать методику количественного определения (МКО) кислоты ацетилсалициловой (КАС) методом кислотно-основного титрования в любых таблетках. Но можно – МКО КАС в таблетках КАС 0,500 г производства фармацевтической фирмы «Здоровье» методом кислотно-основного титрования в воде 0,1 М водным раствором натрия гидроксида при использовании индикатора фенолфталеина.

Валидационные критерии зависят от типа поставленной аналитической задачи. Основные типы аналитических задач в фармацевтическом анализе следующие:

- Определение концентрации некоего соединения в каком-то объекте (например, содержания кислоты в таблетках). В этом случае нас интересует именно сама концентрация, которая должна быть определена в достаточно широких пределах с заданной правильностью и прецизионностью. Примеры: изучение стабильности и профилей растворения.

- Контроль качества определенного объекта (например, таблеток по содержанию КАС, допуски 90-110%). В этом случае интерес в том, находится ли (с заданной надежностью) концентрация анализируемого соединения в пределах допусков (препарат качественный) или нет (брак). При этом само значе-

ние концентрации (91% или 109%) не имеет значения. Пример: рутинный контроль качества таблеток КАС 0,5 г на предприятии или на стадии госконтроля.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Стандартизацию процесса валидации методик анализа ЛС можно условно разбить на 5 этапов:

1. Стандартизация самой процедуры проведения валидации, то есть алгоритм ее проведения.
2. Стандартизация используемых координат.
3. Формулировка и стандартизация критериев приемлемости (данные получены, но не определено, что с ними нужно делать дальше).
4. Стандартизация представления результатов валидации.
5. Прогноз полной неопределенности методики анализа.

Особое внимание нужно обратить на стандартизацию процедуры проведения валидации.

Исследования линейности являются основными при валидации методик количественного определения, поскольку из полученных данных можно рассчитать и другие метрологические характеристики. Критерии линейности определяются количеством точек прямой, их концентрациями, процедурой анализа и допусками содержания по спецификации.

Для ЛС типичным является применение сравнительных методов в варианте метода стандарта (хроматография, спектрофотометрия). Стандартизация процедуры позволяет стандартизовать и требования к метрологическим характеристикам прямой.

Исследования линейности целесообразно совместить с исследованиями прецизионности и правильности, что позволяет существенно сократить объем эксперимента.

Учитывая вышесказанное, а также требования ЕФ-ICH, минимально достаточным является использование девяти точек – концентраций (меньше нельзя, а больше незачем), распределенных с равномерным шагом внутри диапазона (D) применения методики, который различен для разных тестов. Кроме того, параллельно проводится измерение и для раствора сравнения с концентрацией, близкой к номинальной. Концентрация и аналитический сигнал раствора сравнения используются для перехода в нормализованные координаты в соответствии с соотношениями. Таким способом мы получаем 9 точек, каждая из которых – анализ по спецификации в условиях валидирующей методики.

Пример для КО: D = 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 и 120% от номинального содержания.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ КООРДИНАТ

При проведении валидационных исследований независимой переменной (абсциссой X) выступает кон-

« концентрация, а зависимой (ординатой Y) – аналитический сигнал (высота или площадь пика, оптическая плотность и так далее). Концентрации и аналитические сигналы различных веществ могут находиться в самых разных цифровых диапазонах, что требует расчета критериев для каждого конкретного случая и лишает их общности и наглядности (например, представление прямой линии в реальных концентрациях и площадях пиков). В то же время обычно интересуют концентрации и аналитические сигналы не в реальных величинах, а в процентах к номинальному (или нормируемому) значению, то есть в так называемых «нормализованных» координатах. С практической точки зрения именно в нормализованных координатах целесообразно представлять концентрации и аналитические сигналы. Это позволяет сформулировать единые критерии, связанные только с допусками содержания, не зависящие от специфики конкретных веществ.

Пусть C_i – концентрация анализируемого вещества в i -ом анализируемом растворе (или образце), C_{sti} – концентрация этого же вещества в растворе (или образце) сравнения (которая очень близка к номинальной концентрации). Аналогично, A_i – аналитический сигнал анализируемого вещества для i -ого анализируемого раствора, A_{sti} – аналитический сигнал этого же вещества для раствора сравнения.

Введем нормализованные координаты X_i , Y_i и Z_i , определив таким образом, как это показано в формуле 1, и узнаем, как работает уже сама модель:

$$\begin{aligned} X_i &= \frac{C_i}{C_{sti}} \cdot 100\%, \\ Y_i &= \frac{A_i}{A_{sti}} \cdot 100\%, \\ Z_i &= \frac{Y_i}{X_i} \cdot 100\%, \end{aligned} \quad (1)$$

В чем преимущества нормализованных координат по сравнению с исходными величинами C_i , C_{sti} , A_i , A_{sti} ?

1. Величины X_i и Y_i , независимо от специфики анализируемого вещества, всегда находятся в пределах одного диапазона применения методики анализа, около 100%. Величина Z_i представляет собой коэффициент извлечения («найденно» в % к «введенному»).

2. График линейной зависимости Y_i от X_i ($Y_i = b \cdot X_i + a$), независимо от специфики анализируемого вещества, всегда лежит в одном и том же диапазоне. Угол наклона прямой (b) всегда близок к 1. Свободный член прямой (a) незначимо отличается от нуля (что не удивительно, поскольку предполагается применимость метода стандарта). Это стандартизует представление графика линейной зависимости и делает его наглядным.

3. Прямая $Y_i = b \cdot X_i + a$ характеризуется остаточным стандартным отклонением $SD_{y,res}$. Обратная линейная зависимость $X_i = (1/b) \cdot Y_i + (-a/b) = b' \cdot Y + a'$ характеризуется остаточным стандартным отклонением $SD_{x,res}$. Учитывая близость угла наклона прямой (b) к 1 и незначимость свободного члена (a), получим:

$$SD_{Y,res} \approx SD_{X,res} = RSD_0 \quad (2)$$

Величины $SD_{y,res}$ и $SD_{x,res}$ являются относительными стандартными отклонениями по отношению к номинальным (или нормируемым) значениям A_{st} и C_{st} , что подчеркнуто обозначением RSD_0 .

4. Облако точек $Y(X)$ в координатах Y - X можно охарактеризовать стандартными отклонениями SD_Y или SD_X . Так как средние значения величин X_i и Y_i близки к 100%, то величины SD_Y и SD_X являются относительными (по отношению к номинальным или нормируемым значениям) стандартными отклонениями и, учитывая пункт 2, близкими друг другу, то есть $g = 9$ – количество точек прямой:

$$SD_Y \approx SD_X = RSD_{range} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^g (X_i - \bar{X})^2}{g - 1}} \quad (3)$$

Величины RSD_{range} для различных диапазонов применения показаны в таблице 1.

5. Величины Z_i соотношения (1) для точек ($g = 9$) регрессионной прямой характеризуются средним значением Z и стандартным отклонением SD_Z , которое, учитывая близость величины Z к 100%, фактически является относительным стандартным отклонением. Поэтому неопределенность методики анализа во всем диапазоне концентраций характеризуется доверительным интервалом, равным доверительному интервалу единичного значения Z :

$$\Delta_{As} = t(95\%, g - 1) \cdot SD_Z \leq \max \Delta_{As} \quad (4)$$

Здесь $\max \Delta_{As}$ – максимально допустимое значение неопределенности методики.

Приступаем к самому главному – формулировке и стандартизации критериев приемлемости.

Валидация методики включает 3 основных этапа:

- получение валидационных характеристик;
- сравнение полученных величин с критическими значениями (критерии приемлемости);
- выводы о корректности методики.

Как видно из вышеизложенного, валидация методики обязательно предполагает формулировку и обоснование критериев приемлемости (что такое «хорошо» и что такое «плохо»). Без наличия обоснованных критериев приемлемости валидация невозможна.

Рассмотрим типичные примеры:

1. При валидации по описанной выше процедуре методики КО некой субстанции с допусками содержания по спецификации 98-102% в аналитическом диапазоне, равном 80-120%, получен коэффициент корреляции линейной зависимости $R_c=0.998$ и суммарная неопределенность $\Delta_{As}=1.9\%$. Это хорошо или плохо?

2. Аналогично, для КО неких таблеток с допусками содержания по спецификации 95-105% в том же АД получены значения $R_c=0.999$, $\Delta_{As}=1.7\%$. Опять-таки, хорошо это или плохо?

При обосновании критериев приемлемости возможно применение различных подходов, которые могут приводить к разным выводам по валидации. Изложенный подход основан на систематическом использовании линейной статистической модели, принципа незначимости и понятий, доказывающего и подтверждающего подходов. С этой точки зрения методика КО субстанции корректна, а таблеток – нет (см. таблицу 1), хотя формально метрология для таблеток лучше.

Понятно, что любая теория должна опираться на какую-то модель. Что же такое «Линейная статистическая модель»? Мы работаем с функцией нескольких случайных переменных.

Доверительный интервал функции Δ_y связан с доверительными интервалами случайных независимых переменных Δ_{x_i} соотношением

$$\Delta_y^2 = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right) \cdot \Delta_{x_i}^2$$

В фармакопейном анализе y представляет обычное произведение или частное случайных и постоянных величин (масс навесок, разбавлений, оптических плотностей или площадей пиков и так далее):

$$y = \frac{K \cdot x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_m}{x_{m+1} \cdot x_{m+2} \cdot \dots \cdot x_n}$$

В этом случае получим: $\Delta_{y,r}^2 = \sum_{i=1}^n \Delta_{x_i,r}^2$ (5)

Какова же взаимосвязь с другими, уже существующими статистическими моделями? В ЕС и США для расчета неопределенности функции нескольких случайных переменных широко применяется статистическая модель Уэлча-Сатуртуэйта. Данный подход дает более узкие доверительные интервалы, чем линейная модель. Но ее все-таки используют, так как применение сложных расчетов и формул не позволяет получить какие-либо критерии приемлемости валидационных характеристик. В то же время, если методика валидирована с использованием линейной статистической модели, то она тем более будет соответствовать валидационным критериям (если они будут когда-нибудь получены) для модели Уэлча-Сатуртуэйта, поскольку ее критерии либеральнее, чем те,

что получены для линейной модели. Поэтому можно утверждать, что наша модель корректна для любого случая.

Главный принцип, который используется в этой работе – принцип незначимости (ПН): «Неопределенность методики анализа (или ее составляющая) не должна значимо влиять на принятие решений о качестве лекарственного средства».

Каково же его математическое выражение? Доверительный интервал Δ_2 значим на уровне $p\%$ (не значим на уровне $100-p\%$) по сравнению с доверительным интервалом Δ_1 , если объединенный доверительный интервал Δ_p превышает Δ_1 не более, чем на $p\%$:

$$\Delta_p = \sqrt{\Delta_1^2 + \Delta_2^2} \leq \left(1 + \frac{p}{100}\right) \cdot \Delta_1$$

В принципе, можно задаваться любым уровнем значимости p . В аналитической практике обычно принят уровень значимости $p = 5\%$ (т.е. уровень незначимости 95%). В этом случае решением этого соотношения будет неравенство:

$$\Delta_2 \leq 0.32 \cdot \Delta_1 \quad (6)$$

Это неравенство является основным выражением ПН при выработке валидационных критериев приемлемости.

Выражение $\Delta_2 \leq 0.32 \cdot \Delta_1$ применяется и в других моделях. Требование неопределенности методики анализа, как минимум, в 3 раза меньше полуширины допуска содержания по спецификации широко использовалось в советской метрологии (без обоснования). Такое же требование и также без обоснования содержится в известном руководстве «Eurachem. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement», 1995, Laboratory of the Government Chemist, London, UK. ISBN 0-948926-08-2.

Как видно, сам подход не является инновационным. Новые только научное обоснование и математический смысл, что позволяет использовать его в самых разных случаях. В частности, для уровней незначимости 90% и 99% коэффициенты будут не 0.32 , а, соответственно, 0.14 и 0.46 .

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛС

Для осуществления такого вида контроля применяют два подхода: подтверждающий – для субстанций, доказывающий – для готовых лекарственных средств (ГЛС).

В случае субстанций содержание основного вещества известно до проведения количественного определения (КО). Оно равно [100% – содержание примесей], а примеси определяются в других тестах. Для фармацевтических субстанций содержание примесей (кроме воды) обычно очень незначительно и незначимо по сравнению с допусками содержания по спецификации (+ В%). Таким образом, при

« КО субстанций мы лишь подтверждаем, что найденное содержание основного вещества статистически значимо не отличается от 100%. Поэтому допуски содержания для субстанций определяются только предельно допустимой неопределенностью самого КО ($\max \Delta_{As} \%$).

Субстанции:

$$\max \Delta_{As} \% = B. \quad (7)$$

В отличие от субстанций, при количественном определении ГЛС (доказывающий подход) важна фактическая концентрация анализируемого вещества (она может колебаться в очень широких пределах за счет технологических факторов). Необходимо доказать, что найденная концентрация находится в пределах допусков содержания (+B%). В соответствии с принципом незначимости предельная неопределенность методики КО ГЛС ($\max \Delta_{As} \%$) должна быть незначима по сравнению с допусками содержания. В этом случае она значимо не влияет на принятие решений о качестве.

ГЛС:

$$\max \Delta_{As} \% = 0.32 \cdot B. \quad (8)$$

Следующий аспект – правильность, статистическая и практическая незначимость систематической погрешности

Обычным требованием к систематической погрешности (δ) является ее статистически незначимое отличие от нуля. Она не должна превосходить случайную составляющую неопределенности результата. Это означает, что она не должна превосходить доверительный интервал среднего значения Z , то есть должно выполняться неравенство ($g = 9$).

Статистическая незначимость:

$$\delta \% = |\bar{Z} - 100| \leq \Delta_Z = \frac{\Delta_{As}}{\sqrt{g}} = \frac{\Delta_{As}}{3}. \quad (9)$$

Как видно, критерий статистической незначимости систематической погрешности δ зависит от фактической неопределенности анализа Δ_{As} , ужесточаясь с ее уменьшением (то есть с повышением точности). Однако данное требование не является корректным, поскольку при более высокой точности анализа (например, за счет большого числа параллельных измерений) меньшие значения δ становятся статистически значимыми.

Наоборот, угрубляя результаты (например, уменьшая число параллельных измерений), можно даже большую величину δ сделать незначимо отличающейся от нуля.

Поэтому при проведении валидации более правильным является использование понятия практической незначимости систематической погрешности.

Систематическая погрешность δ является практически незначимой для решения поставленной задачи контроля качества ЛС, если она не значима в сравнении с максимально допустимой неопределенностью анализа $\max \Delta_{As}$. Получаются следующие соотношения:

Субстанции:

$$\delta \leq \max \delta = 0.32 \cdot \max \Delta_{As} = 0.1 \cdot B. \quad (10)$$

ГЛС:

$$\delta \leq \max \delta = 0.32 \cdot \max \Delta_{As} = 0.32 \cdot B. \quad (11)$$

Из этих соотношений видно, что критерий практической незначимости зависит только от допусков содержания, но не зависит, в отличие от статистической незначимости, от фактической неопределенности анализа Δ_{As} . Поскольку все величины нам известны, не надо ничего рассчитывать, это позволяет спокойно их стандартизовать и использовать (величины $\max \delta$ приведены в таблице 1).

ОСТАТОЧНОЕ СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ (RSD_o)

Его можно рассчитать при выполнении стандартизованной процедуры при помощи RSD_o из максимально допустимой неопределенности методики анализа. В итоге мы получаем предельные величины RSD_o , которые являются основой для тех расчетов, которые приведены в таблицах:

Субстанции:

$$RSD_o \leq B |t(95\%, g - 2) = 0.53 \cdot B. \quad (12)$$

ГЛС:

$$RSD_o \leq 0.32 \cdot B |t(95\%, g - 2) = 0.17 \cdot B. \quad (13)$$

Используя эти уравнения, предельные величины RSD_o можно табулировать для различных допусков содержания. К примеру, для тестов «Растворение» и «Однородность содержания» $\Delta_{As} = 3$ процента.

Как рассчитывается коэффициент корреляции? Есть линейный коэффициент корреляции, который позволяет узнать направление линейной зависимости (вверх-вниз), а нам он не нужен. Но есть и так называемый облегченный коэффициент корреляции, который применим к любой функции – квадратичной, кубической. Вычисляется из соотношения:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{RSD_o^2}{RSD_{range}^2}}. \quad (14)$$

Подставляя в уравнение величины RSD_{range} и предельные значения RSD_o из таблицы 1, можно получить критические (минимальные) значения коэффициента корреляции R_c для различных испытаний, $g = 9$ точек и различных допусков содержания B .

Иногда удобно проводить валидацию методики, которая была бы пригодна одновременно для проведения тестов «Количественное определение» (КО), «Однородность содержания» (ОС) и «Растворение» (Р). В этом случае в качестве допусков содержания (В) необходимо выбирать минимальные (из требований для тестов КО, ОС и Р) значения (обычно это требования для КО), соответствующие им значения остаточного стандартного отклонения RSD_o , критические значения свободного члена a для теста Р (как имеющего наименьший нижний предел диапазона). А критические значения коэффициента корреляции R_c рассчитываются из этих величин и реального, максимально широкого диапазона. Результаты расчетов также приведены в таблице 1.

Еще одно понятие при проведении СПВ – свободный член линейной зависимости. Отрезок, отсекаемый на оси ординат (это и есть свободный член прямой – a), характеризует систематическую погрешность при анализе методом стандарта. Требования к нему могут быть двух типов:

- Статистическая незначимость. В данном случае величина a должна быть меньше доверительного интервала своей неопределенности, то есть для $g = 9$:

$$a \leq t(95\%, g - 2) \cdot S_a = 1.89 \cdot S_a. \quad (15)$$

Здесь S_a – стандартное отклонение свободного члена прямой (a), найденное методом наименьших квадратов.

- Практическая незначимость. Величина a является практически незначимой для решения поставленной задачи, если вносимая ею систематическая погрешность не превышает максимальных значений. В нормализованных координатах критерий практической незначимости величины a для метода стандарта записывается следующим образом:

$$a \leq \max a = \left| \frac{\max \delta}{1 - (X_{\min}/100)} \right| = \left| \frac{0.32 \cdot \Delta_{As}}{1 - (X_{\min}/100)} \right|. \quad (16)$$

Выражение практической незначимости (16) применяются только в случае невыполнения критерия статистической незначимости. Критические значения a приведены в таблице 1.

Еще два необходимых для проведения СПВ понятия – предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО). Данные величины не требуются при проведении валидации методик количественного определения, но они полезны как информация о том, насколько диапазон применения методики превосходит ее предельные возможности («запас прочности» методики). В случае контроля примесей нахождение величин ПО и ПКО является обязательным. В соответствии с ГФУ, эти две величины могут быть рассчитаны из стандартного отклонения свободного члена линейной зависимости S_a и ее угла на-

Таблица 1 – Примеры валидационных критериев для разных допусков содержания В и числа точек $g = 9$

В%	max Δ_{As} %	max δ %	RSD _o %	min R_c	max a %
Субстанции: КО, диапазон 80-120%, RSD _{range} = 13.7%					
1.0	1.0	0.32	0.53	0.9993	1.6
2.0	2.0	0.64	1.06	0.9970	3.2
ГЛС: КО + Р + ОС, диапазон 60-135%, RSD _{range} = 25.7%					
5	1.60	0.51	0.84	0.9995	2.4
7.3	2.34	0.75	1.23	0.9989	2.4
10	3.20	1.02	1.56	0.9981	2.4
ГЛС: КО, диапазон 80-120%, RSD _{range} = 13.7%					
5	1.60	0.51	0.84	0.9981	2.6
10	3.20	1.02	1.69	0.9924	5.1

клона b (который близок к 1 в нормализованных координатах) по следующим формулам:

$$ПО = 3.3 \cdot S_a / b \approx 3.3 \cdot S_a \quad (17)$$

$$ПКО = 10 \cdot S_a / b \approx 10 \cdot S_a \quad (18)$$

Использование для расчетов ПО и ПКО характеристик линейной зависимости гораздо надежнее и корректнее применения отношения «сигнал/шум», поскольку учитывает не только шум, но и неопределенность пробоподготовки, которая, например, в случае парофазного анализа методом газовой хроматографии может быть определяющей.

Если линейная зависимость строилась в нормализованных координатах (т.е. $Y_i = b \cdot X_i + a$), то величины ПО и ПКО – в процентах к концентрации раствора сравнения, что позволяет легко оценить «запас прочности» методики.

В случае предельных тестов ПО должен быть незначим по сравнению с предельным нормируемым значением содержания примеси lmL . Для количественных испытаний незначимым по сравнению с lmL должен быть ПКО. Переходя в нормализованные координаты (в процентах к lmL) и учитывая принцип незначимости, получим:

$$\text{Предельные тесты: } ПО \leq \max ПО = 32\%. \quad (19)$$

$$\text{Количественные тесты: } ПКО \leq \max ПКО = 32\%. \quad (20)$$

В этом случае величины ПО и ПКО значимо не влияют на принятие решений о качестве. Отсюда следует важный вывод: при контроле качества ЛС, в том числе и при контроле примесей, сами величины ПО и ПКО интереса не представляют. Важно, чтобы они не превышали критические значения.

Есть еще один важный аспект. Обычно мы не можем получить абсолютно чистое основное вещество и потому при контроле примесей приходится считаться с неизбежным разложением основного вещества при пробоподготовке, хранении растворов и хроматографировании, что приводит, соответственно, к увеличению (иногда в несколько раз по сравнению с исходным) содержания обнаруживаемых примесей. Это ведет к тому, что для каждого образца существует

« некоторая предельная минимальная концентрация примесей. Ниже ее обнаруживаем не реальное содержание примесей в исходном испытуемом образце, а образованное в процессе пробоподготовки, хранения и хроматографирования. Поэтому работа в области очень малых концентраций примесей чревата большими систематическими погрешностями.

Для обеспечения внутрилабораторной точности целесообразен подтверждающий подход. По методике спецификации анализируют 5 образцов (навесок) одной и той же серии исследуемого препарата в течение трех дней. Исследования проводят разные аналитики на разном оборудовании (спектрофотометры, хроматографические колонки и прочее). Полученные результаты должны принадлежать одной и той же генеральной совокупности.

Изучение стабильности анализируемых растворов – одна из характеристик робастности. Обычно надо показать, что растворы являются стабильными не менее 1 часа. Если вновь обратиться к таблице 1, то видно, что вносимая их нестабильностью систематическая погрешность δ не превосходит предельного значения $\max \delta$.

Надо знать, что критерии стабильности для спектрофотометрии и хроматографии различаются. В случае спектрофотометрии методом стандарта (испытуемый и стандартный растворы готовят одновременно) следует показать, что изменение отношения оптических плотностей испытуемого и стандартного растворов не превосходит в течение 1 часа величины $\max \delta$ из таблицы 1. Для этого параллельно измеряют их оптическую плотность через 0, 15, 30, 45 и 60 минут, определяют величины Y и рассчитывают доверительный интервал $\Delta_{\gamma}\%$.

В случае хроматографического количественного определения методом стандарта такой подход принципиально невозможен из-за длительности хроматографирования (одна хроматограмма занимает обычно около 20 мин.). Однако это имеет и свои преимущества для доказательства необходимой стабильности растворов. Действительно, если мы приготовили и провели хроматографирование десяти растворов для изучения линейности, то это время значительно превышает время анализа 1-3 образцов, которые обычно анализируют на практике. Поэтому положительные результаты точности и правильности, полученные при изучении линейности, являются подтверждением необходимой стабильности растворов. Другим доказательством является практически незначимое различие ($\leq \sqrt{2} \cdot \max \Delta_{As}$) величины Z для первого и последнего хроматографируемого раствора.

ПРОГНОЗ ПОЛНОЙ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для подтверждения того факта, что методика будет воспроизводиться в другой лаборатории, недостаточны результаты валидации в одной лаборатории, поскольку уровень оборудования может быть гораздо выше достаточных по Фармакопее требований. По-

этому надо прогнозировать неопределенность методики. Прогнозируемая полная неопределенность результатов анализа Δ_{As} не должна превышать максимально допустимого значения $\max \Delta_{As}$ (таблица 1). Она рассчитывается по формуле:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2}. \quad (21)$$

где

Δ_{SP} – неопределенность пробоподготовки (прогноз), Δ_{FAO} – неопределенность конечной аналитической операции (прогноз).

Неопределенность пробоподготовки DSP может быть рассчитана по формуле линейной статистической модели:

$$\Delta_{Sp} = \sqrt{\sum_i^n \Delta_{Vi}^2}. \quad (22)$$

где

DV_{i} – составляющая неопределенности, связанная с конкретной операцией пробоподготовки (взятие навески, аликвоты малого объема, доведение до объема в мерной колбе и другое), выраженная как односторонний относительный доверительный интервал для уровня надежности 95%. При этом следует использовать предельную неопределенность мерной посуды, рекомендованную ГФУ.

НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ КОНЕЧНОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ DFAO

Что касается хроматографических методик, целесообразно исходить из предельного RSD, регламентированного в АНД разделом «Пригодность хроматографической системы». В случае спектрофотометрии требования спецификаций спектрофотометров к повторным измерениям оптической плотности с выниманием кювет (RSDA) отсутствуют, хотя имеются рекомендации ГФУ ($\leq 0.25\%$). Поэтому при прогнозе DFAO следует использовать величину RSDA = 0.52%, полученную при обширном межлабораторном эксперименте в рамках ППТ. Данная величина характеризует ту реальную точность, которая в настоящее время достижима в отечественных государственных лабораториях.

Учитывая наличие двух растворов (испытуемого и раствора сравнения), а также рекомендации ГФУ о не менее трех параллельных измерениях оптической плотности с выниманием кюветы для каждого раствора, получим для спектрофотометрического анализа: 1.65 – коэффициент Гаусса для односторонней вероятности 95%.

Это выражение и характеризует ту неопределенность конечной аналитической операции спектрофотометрического анализа, которая характерна в настоящее время для отечественной системы государственных лабораторий контроля качества ЛС.

Для наглядности привожу несколько примеров с результатами исследований в рамках СПС, о которых говорилось выше.

Эксперимент.*

Объект – таблетки «Амброксола» г/х (АГХ), 30 мг.
 Валидируемые процедуры – СФ, количественное определение, растворение и однородность содержания.
 Допуски содержания – В = + 7.3%.
 Диапазон – 60-135%.
 Линейность – $(Y_i = b \cdot X_i + a)$.

Параметры	Результат	Требования таблицы 1	Выводы
b	0.9937	–	–
S_b	0.0087		
a	0.78	2.4	соответствует
S_a	0.86		
RSD_p	0.58	1.23	соответствует
R_c	0.9997	0.9989	соответствует

*Предел количественного определения (факультативно): ПКО = 8.6% < 32%, соответствует требованиям (20).

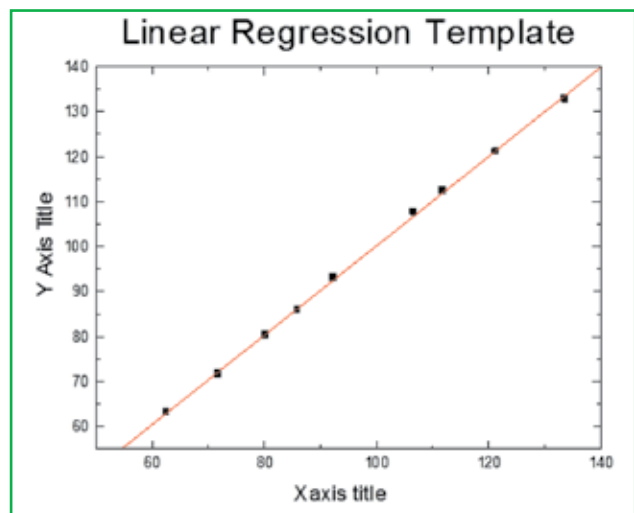


Рисунок 1 – Линейная зависимость оптической плотности (Y) от концентрации АГХ (X) в нормализованных координатах $Y_i = 0.9937 \cdot X_i + 0.78$

Таблица 2 – Прецизионность и правильность. Результаты анализа искусственных смесей (ИС)

ИС	Масса АГХ, мг ($m_{st}=29.7$)	X_i %	$A_{st} = 0.732$	Y_i %	Z_i %
1	18.6	62.51	0.462	63.1	100.9
...
9	39.8	133.7	0.973	132.8	99.4
Среднее =					100.3
$SD_z =$					0.58
$D_{As} \leq 2.34$					1.07 соответствует
$\delta =$					0.30
Незначимость систематической погрешности					
Статистическая $\delta \leq 1.07/3 = 0.36$		Практическая $\delta \leq 0.73$		соответствует	
Общее заключение					
соответствует					

Что касается прогноза полной неопределенности анализа Δ_{As} , то важно соблюдение следующих параметров:

Массы: АГХ R_s – 30 мг, порошок таблеток – 100 мг.

Разбавления (одинаковы для испытуемого и раствора сравнения): 100 мл в мерные колбы 2 раза; 10 мл – пипетка.

Используя требования ГФУ к точности взвешивания и мерной посуды и уже названные выше урав-

Таблица 3 – Внутрिलाбораторная точность

№ искусственной смеси	Z_i %		
	1 день	2 день	3 день
1	99.42	99.66	99.96
2	99.57	99.76	98.87
3	97.23	96.99	99.09
4	97.53	97.63	98.61
5	99.53	99.12	98.53
Среднее	98.65	98.63	99.01
Объединенное среднее	98.77		
SD_z	0.98		
$Dinter \leq 2.34$	1.76-0.98 = 1.72		

Вывод: Внутрिलाбораторная точность соответствует требованиям.

Таблица 4 – Стабильность растворов

Время, мин	Оптическая плотность		Y_i %
	Испытуемый раствор	Раствор сравнения	
0	0.7522	0.7560	99.50
15	0.7527	0.7567	99.46
30	0.7539	0.7595	99.26
45	0.7549	0.7592	99.44
60	0.7567	0.7618	99.33
Среднее	0.7541	0.7586	99.40
$RSD\%$	0.24	0.31	0.10
$\Delta_y \% \leq 0.73$	0.22		

Вывод: Стабильность растворов соответствует требованиям.

нения, получаем неопределенность пробоподготовки $DSP=1.02\%$, неопределенность конечной аналитической операции (спектрофотометрии) $DFAO=0.70\%$, полную прогнозируемую неопределенность анализа $\Delta_{As}=1.24\% < \max\Delta_{As}=2.34\%$.

Прогнозируемая неопределенность анализа соответствует требованиям, изложенным в таблице 1, что свидетельствует о том, что методика будет воспроизводиться в других контрольных лабораториях.

Надо сказать, что СПВ уже разработаны нами для следующих процедур:

1. Количественного определения (КО) СФ, ГХ и ВЭЖХ методом стандарта.
2. Методики КО для тестов «Растворение» и «Однородность содержания».
3. Методики КО для изучения профилей растворения при изучении биоэквивалентности in vitro.
4. КО методом титриметрии.
5. КО ААС методом стандарта и калибровочного графика.
6. КО суммарных биопрепаратов методом калибровочного графика.
7. КО СФ методом показателя поглощения.
8. Контроля сопутствующих примесей ГХ и ВЭЖХ методом стандарта.
9. Контроля остаточных количеств летучих органических растворителей ГХ методом добавок.

Стандартизированные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств введены в Государственную фармакопею Украины, имеют в нашей стране самое широкое применение. ■

ПРОГРАММА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛС

Не менее актуальной теме была посвящена вторая презентация украинских лекторов на встрече в Национальном центре экспертизы ЛС, ИМН и МТ. С Программой профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств, разработанной и успешно внедренной в Украине, слушателей познакомила ученый секретарь ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», непосредственно отвечающий на разработку и внедрение этой программы, кандидат фармацевтических наук **М.В. ДМИТРИЕВА**.



М.В. ДМИТРИЕВА

Программа профессионального тестирования (ППТ), как рассказала Марина Васильевна, является одним из направлений деятельности Фармакопейного центра Украины. В общем понимании ППТ – оценка деятельности участника тестирования в соответствии с установленными критериями посредством межлабораторных сравнительных испытаний. В настоящее время разработано и реализуется множество программ профессионального тестирования в различных областях деятельности лабораторий – клинических, технологических, пищевой отрасли, охраны окружающей среды и прочих. Соответственно, названий, определений и интерпретаций данной программы также довольно много. Наиболее общее определение дается в Международном стандарте ИСО 17043 «Оценка соответствия – общие требования к профессиональному тестированию»: «Межлабораторные сравнительные испытания – это организация, проведение и оценка измере-

ний или испытаний на одинаковых или аналогичных объектах двумя или более лабораториями в соответствии с установленными критериями».

Институт клинических и лабораторных стандартов США, который по поручению Международной ассоциации стандартов АСТМ проводит такие испытания на территории этой страны, дает более развернутое определение ППТ: «Программа, в которой участвующим лабораториям периодически направляются несколько образцов для анализа и/или идентификации; результаты каждой лаборатории сравниваются с результатами других участвующих лабораторий и/или с присвоенным значением и доводятся до сведения участвующих лабораторий». Цели, которые преследуются Программой профессионального тестирования, приведены в стандарте ИСО 17043, и они довольно обширны:

- оценка работы лабораторий по выполнению определенных испытаний или измерений;

- выявление проблем в работе лабораторий;
- адекватность методик испытаний или измерений;
- эффективность обучения персонала;
- калибровка оборудования;
- определение соответствия и эффективности испытаний или методов измерения;
- повышение уровня доверия клиентов лабораторий;
- идентификация причин межлабораторных различий;
- обучение лабораторий на основе результатов ППТ;
- обоснование требований к неопределенности измерений.

Последними тремя пунктами в этом списке значатся: оценка характеристик метода, присвоение аттестованных значений стандартным образцам, подтверждение эквивалентности измерений национальных метрологических институтов и дополнительные испытания. Они не совсем характерны для ППТ, однако, например, Фармакопея США широко использует межлабораторные сравнительные испытания при присвоении аттестованных значений своим стандартным образцам.

КАКИЕ ЦЕЛИ ПРЕСЛЕДУЕТ УЧАСТНИК ППТ?

Прежде всего, участвуя в программах межлабораторного сравнения результатов, лаборатория ставит целью продемонстрировать свою компетентность аккредитующим и регуляторным органам, а также заказчикам, клиентам и другим заинтересованным сторонам. Лучшим способом демонстрации компетентности лаборатории является аккредитация в соответствии с требованиями международного стандарта ISO 17025 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». Многие лаборатории стремятся получить именно такую аккредитацию. Одним из требований этого стандарта является участие лаборатории в межлабораторных сравнительных испытаниях. Этого же требует и документ, регламентирующий деятельность самих аккредитующих органов – ИСО 17011. В Руководстве ВОЗ по Надлежащей практике лабораторий контроля качества фармацевтической продукции также указано (раздел «Система управления качеством»), что в «Руководстве лаборатории по качеству должна быть прописана процедура участия в Программах профессионального тестирования». Содержат подобные указания и национальные требования к аттестации лабораторий.

Нередко целью участия лаборатории в ППТ является самоконтроль работы лаборатории, выявление систематических ошибок, получение объективных данных о качестве проводимых анализов, усовершенствование на основе полученной информации отдельных процедур. И, наконец, обучение сотрудников, определение направлений, по которым бу-

дет повышать свою квалификацию персонал лаборатории. Всю эту информацию лаборатория может получить, участвуя в соответствующих программах тестирования.

И вот лаборатория, осознав всю важность и необходимость участия в ППТ, начинает поиск подходящей программы.

ППТ В МИРОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

В мировой фармацевтической отрасли наиболее известными являются Программы (схемы) профессионального тестирования Европейского директората по качеству (PTS EDQM), Международной федерации фармацевтов (PTP FIP-LMCS), а также Всемирной организации здравоохранения (EQAAS).

С какими проблемами сталкиваются наши лаборатории, участвуя в этих зарубежных программах? Это проблемы сохранности тестовых образцов при транспортировке и, зачастую, длительном процессе таможенного оформления. Так же является препятствием языковой барьер: всю информацию надо правильно понять, интерпретировать, изложить. Стоимость доставки образцов иногда сопоставима со стоимостью участия в самой программе, которая также небольшая. Зарубежные партнеры не всегда в курсе того, как оснащены наши лаборатории, часто в программу включаются методы с использованием дорогостоящих приборов, которых нет в национальных лабораториях такого уровня.

АЛЬТЕРНАТИВОЙ В ТАКОЙ СИТУАЦИИ МОГУТ СТАТЬ НАЦИОНАЛЬНЫЕ ППТ

С 2001 года в фармацевтической отрасли Украины действует Программа профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств (единственная на территории стран ближнего зарубежья). Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств принимает участие в разработке этой программы, начиная с 3-го раунда, а с 2007 года он аккредитован как официальный координатор программ межлабораторных сравнительных испытаний в системе Госстандарта.

Для того, чтобы программа тестирования соответствовала своему назначению и отражала состояние дел в лабораториях фармацевтической отрасли, разработана концепция ППТ, которая учитывает методические и организационные особенности работы лабораторий контроля качества лекарственных средств в Украине. В рамках концепции обозначены критерии выбора методов тестирования, тестовых образцов, подходы к аттестации этих образцов и критерии оценивания результатов участников.

Основным критерием выбора метода тестирования является предоставление возможности лабораториям принять участие в ППТ, независимо от уров-

« на и области аккредитации. То есть мы стараемся выбирать для тестирования методы, которые широко представлены в области аккредитации лабораторий, и те, которые требуют более сложного оборудования и потому не так широко используются. Обязательно включаем методы, инструментальные и не инструментальные, которые сегодня используют в работе наши лаборатории.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА ТЕСТОВОГО ОБРАЗЦА ПО ПРИНЯТОЙ КОНЦЕПЦИИ

Наиболее важным моментом является информативность тестового образца. Допустим, даем образец на определение примесей. Желательно, чтобы в нем содержались эти примеси на уровне, регламентируемом в методике или выше, иначе как мы сможем оценить их? Тестовый образец должен соответствовать требованиям к неопределенности приписного значения, для него важны также стабильность, однородность, доступность, безопасность, возможность возможность транспортировки.

z-критерий	$z = (X_i - X_{aver}) / \sigma$
Недостатки:	
• необходимость задавать значение σ , которое трудно связать с требованиями к качеству ЛС;	$z \leq 2$: удовлетворительные
• трехступенчатая система оценивания	$2 < z < 3$: сомнительные
	$z \geq 3$: неудовлетворительные

Рисунок 1 – Оценивание результатов тестирования по Z-критерию.

Как рекомендуется в Концепции ППТ оценивать результаты тестирования? В зарубежных аналогах программ ППТ результаты тестирования оцениваются по z-критерию (рисунок 1).

Оценивание результатов (удовлетворительные – неудовлетворительные) в украинских ППТ происходит с учетом реальных задач лаборатории по контролю качества ЛС: оценить соответствие тестового образца регламентируемым требованиям. Так, например, результаты тестирования для методик количественного определения оцениваются определенным образом. Отклонение результатов участников от приписного значения должно быть незначимым по сравнению с допусками содержания анализируемой величины:

$$\Delta_{As} (\%) \leq 0.32 \times B = bias.$$

В основе оценивания результатов тестирования по качественным показателям лежит следующий принцип: Выводы участника о качестве лекарственных средств должны соответствовать выводам, полученным при аттестации ТО.

Кроме того, оценивается достоверность (легитимность) результатов участников. Так, достоверны-

ми считаются результаты, полученные с соблюдением требований ГФУ и принципов принятой аналитической практики, представленные на рисунке 2.

При таком подходе ППТ может совмещать сразу несколько функций. С одной стороны – внешний контроль качества результатов измерений, то есть предоставление участникам объективной оценки качества полученных ими результатов для дальнейшего усовершенствования качества испытаний, а также гарантия предоставления обществу достоверных данных о качестве лекарственных средств.

С другой стороны, учитывая, что в рамках Программы достаточно большое (статистически представительное) количество лабораторий выполняет анализ одним методом, по четко предписанной процедуре, данное тестирование можно рассматривать как обширный межлабораторный эксперимент. Таким образом, ППТ предоставляет возможность проверить профессиональную пригодность всей национальной системы контроля качества ЛС в целом, выявить проблемы в выполнении методик анализа и ввести соответствующие изменения в ГФУ.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИТОГИ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

С 2001 года в Украине проведено 10 раундов ППТ, в каждом из которых участвовало 60 лабораторий. Проведено тестирование по 16 методам анализа, описанным в общих статьях ГФУ. В раундах тестирования принимали участие лаборатории фармацевтических предприятий и независимые частные лаборатории Украины, а также стран СНГ и Евросоюза (Грузия, Молдова, Казахстан, Россия, Голландия, Португалия). Участниками тестирования были также территориальные лаборатории Гослекслужбы Украины и национальные лаборатории стран СНГ (Беларусь, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан, Армения, Кыргызстан).

За годы существования украинской национальной Программы профессионального тестирования лабораторий ее участниками накоплен большой опыт по проведению ППТ, его организации, получению достоверных результатов, их обработке и анализу. Этими знаниями украинский куратор программы М.В. Дмитриева поделилась на встрече с казахстанскими коллегами.

Так, по результатам тестирования по каждому методу анализа украинские специалисты составляют обобщенные таблицы. Лектор не только для наглядности включила их в свою презентацию, но и прокомментировала каждый этап, который вызвал вопросы аудитории. К примеру, детально разобрала результаты тестирования по одному из самых распространенных методов – ТСХ (таблица 1).

«Метод по определению содержания примесей ТСХ относительно прост в исполнении и не требует дорогостоящего оборудования, – объясняет Мари-

**РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ТЕСТОВОГО ЗАДАНИЯ №1 ППТ 9
ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В ТАБЛЕТКАХ МЕТОДОМ ТСХ**

Название лаборатории	
Руководитель лаборатории	
Дата получения образцов	
Дата проведения анализа	
Результаты проверки ТСХ пластинки на соответствие требованиям (ЕР/ГФУ)	

Проверялась хроматографическая разделяющая способность ТСХ пластинки:	Да/Нет
Если «Да»:	
ТСХ пластинка соответствовала требованиям хроматографической разделяющей способности:	Да/Нет
Значения R_f пятен красителей на хроматограмме раствора для определения пригодности ТСХ пластинки при определении хроматографической разделяющей способности:	Судан крас- ный Метило- вый оран- жевый Мети- ловый красный Бромкре- золовый зеленый

ТСХ пластинка проверялась на гашение флуоресценции:	Да/Нет
Если «Да»:	
ТСХ пластинка удовлетворяла требованиям теста на гашение флуоресценции:	Да/Нет
На хроматограмме раствора для проверки гашения флуоресценции обнаруживаются пятна с нанесением:	мкг

ТСХ пластинка проверялась на воспроизводимость значений R_f в рамках одной пластинки (ГФУ 1.2):	Да/Нет
Если «Да»:	
ТСХ пластинка удовлетворяла требованиям теста на воспроизводимость значений R_f в рамках одной пластинки:	Да/Нет

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ТЕСТОВЫХ ОБРАЗЦОВ
ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ТСХ**

Порядок расположения проб на пластинке (слева направо)	
Приблизительные размеры полосы нанесенной пробы:	Длина, ширина, мм
Время высушивания пластинки после нанесения проб:	
Порядок смешивания растворителей для подвижной фазы:	
Время насыщения хроматографической камеры:	
Значение R_f основного пятна на хроматограмме РС:	

	Значение R_f	Соответствие основной зоны на хроматограмме испытуемого раствора ТО основной зоне на хроматограмме РС (Да/Нет)			Выводы о результатах идентификации (положительно/отрицательно)
		по R_f	по размеру зоны	по интенсивности поглощения при 254 нм	
ТО 1					
ТО 2					
ТО 3					
ТО 4					

Руководитель лаборатории

(подпись)

Рисунок 2 – Форма отчета по результатам выполнения тестового задания

на Васильевна. – Это дает возможность участия в тестировании лабораториям разного уровня аккредитации. В таблице 1 представлена информация о количестве участников тестирования в каждом раунде, а также результаты статистической оценки успешности применения данного метода в отрасли. Не смотря на то, что доля отрицательных результатов от общего количества участников снижается от раунда к раунду, количество их в каждом раунде все еще превышает статистический критерий допустимого количества отрицательных результатов, рассчитанный с учетом числа участников раунда. Из этой информации мы делаем вывод о неудовлетворительном состоянии контроля качества ЛС методом ТСХ в фармацевтической отрасли.

Таблица 1 – результаты ППТ с использованием метода ТСХ

Раунд	Год	Метод/методика	Участников	Отрицательные результаты	Критерий	Вывод
Метод ТСХ						
6	2006	Определение сопутствующей примеси 3-аминопропанола в субстанции декспантенола	40	19	6.0	SOS
7	2008-2009	Определение примесей в субстанции малеиновой кислоты	46	19	6.4	SOS
9	2011-2012	Идентификация таблеток ципрофлоксацина	50	8	6.8	SOS

« ли. Эта тенденция отмечена в таблице всем понятным SOS.

При оценке достоверности результатов, полученных методом ТСХ, выявлена следующая тенденция: соотношение количества участников, не проводивших проверку пригодности хроматографической пластинки, и количества тех из них, кто получил отрицательные результаты тестирования, из раунда в раунд остается практически неизменным (77-80%). Иными словами, проведение анализа в полном соответствии с фармакопейными требованиями (то есть получение достоверных результатов) является залогом получения удовлетворительных результатов тестирования.

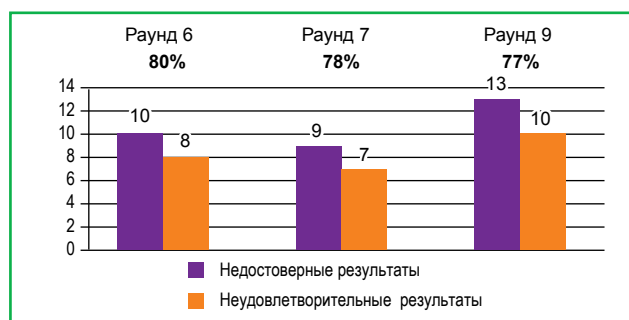


Рисунок 3 – Проверка разделяющей способности пластинки при применении метода ТСХ

Это стало поводом для размышления для всех участников тестирования. После выполнения лабораториями рекомендованных корректирующих действий им было предложено повторить тестирование по определению содержания примесей методом ТСХ. Процент отрицательных результатов снизился, но проблемы с выполнением данного анализа по отрасли остались и их надо решать.

Для надлежащего выполнения анализа методом ТСХ национальным лабораториям рекомендовано контролировать соблюдение следующих условий:

- соответствие ТСХ пластинок требованиям ГФУ относительно разделяющей способности, гашения флуоресценции и воспроизводимости значений R_f в рамках одной пластинки;
- выполнение процедур предварительной подготовки пластинок;
- использование реактивов соответствующей квалификации;
- обеспечение надлежащего температурного режима и освещения;
- выполнение пробоподготовки надлежащим образом;
- корректная подготовка хроматографической камеры;
- нанесение проб на пластинку с соблюдением требований ГФУ;
- надлежащее проведение стадии высушивания и проявления пластинки;
- выполнение проверки пригодности хроматографической системы;

• корректное оценивание и оформление полученных результатов.

По результатам раундов тестирования методом ТСХ в рамках ППТ в национальную часть Государственной Фармакопеи Украины внесено требование контролировать воспроизводимость величин R_f в рамках одной пластинки. Во втором издании ГФУ будут уточнены требования к методике идентификации действующего вещества в таблетках «Ципрофлоксацина».

Таким же образом в ходе проведения профессионального тестирования получили надлежащую оценку и все остальные методы анализа качества ЛС, применяемые в лабораториях Украины.

«Метод УФ-спектрофотометрии является одним из самых часто используемых, особенно при контроле качества ГЛС, доступным для выполнения в лабораториях разного уровня аккредитации, – продолжает знакомство с методическим арсеналом украинской ППТ лектор Дмитриева. – Исходя из этого, он был предложен нами для ранних раундов Программы. Однако, при кажущейся его простоте, ни в одном из последующих раундов, как видно из нижеприведенной таблицы 3, не достигнуты приемлемые результаты его выполнения по отрасли».

Таблица 3 – Результаты метода УФ-спектрофотометрии, используемого при контроле качества ГЛС

Раунд	Год	Метод/методика	Участников	Отрицательные результаты	Критерий	Вывод
Метод УФ-спектрофотометрии						
2	2002	Определение содержания салициловой кислоты	45	27	6.4	SOS
3	2003	Определение содержания салициловой кислоты	56	29	7.2	SOS
5	2005	Определение оптической плотности и удельного показателя раствора цефалексина	57	10	7.3	SOS
7	2008-2009	Определение содержания парацетамола	59	10	7.4	SOS

Впервые в рамках фармацевтической отрасли Украины был оценен вклад неопределенности пробоподготовки и конечной аналитической операции в суммарную неопределенность методик анализа. Координаторы сделали выводы о том, что вклад неопределенности пробоподготовки в методах СФ, ВЭЖХ является основным, а фактическая неопределенность пробоподготовки в большинстве фармацевтических лабораторий в несколько раз превышает максимально допустимое значение в соответствии с требованиями ГФУ и обычной аналитической практики.

Для участников ППТ были рекомендованы корректирующие действия, а именно обучение персонала, проведение квалификации спектрофотометра,

калибровка мерной посуды, корректная разработка методик СФ (в частности, использование корректных объемных разбавлений).

Проведение масштабных программ ППТ позволило получить генеральную характеристику сходимости метода СФ (0,25%), а также прогнозируемую неопределенность метода в других лабораториях (0.52%). Эти величины включены в ГФУ и используются при валидации спектрофотометрических методик

Подвергся анализу в ходе проведения профессионального тестирования и метод ВЭЖХ, широко распространенный в современной практике контроля качества ЛС.

Таблица 4 – Результаты тестирования лекарственных средств по методу ВЭЖХ

Раунд	Год	Метод/методика	Участников	Отрицательные результаты	Критерий	Вывод
Метод ВЭЖХ						
2	2002	Определение содержания кофеина в 0,4-процентном растворе кофеина	10	2	3.3	ОК
3	2003	Количественное определение линкомицина в субстанции	20	0		ОК
8	2010	Определение сопутствующих примесей в ТО линкомицина гидрохлорида	33	1	5.5	ОК

«Выполнение анализа данным методом не вызывает проблем у исполнителей, так как он требует наличия дорогого инструментального оборудования и доступен лабораториям более высокого уровня, которые демонстрируют и более высокий уровень подготовки персонала для выполнения анализа, – рассказывает Марина Васильевна. – Участникам тестирования предлагается как количественное определение действующего вещества, так и определение примесей. Большинство лабораторий в состоянии выполнять анализ в полном соответствии с фармакопейными требованиями. Фактическая неопределенность пробоподготовки значительно превышает максимально допустимую.

ВЫБОР И АТТЕСТАЦИЯ ТЕСТОВЫХ ОБРАЗЦОВ

Это еще один, интересующий всех участников ППТ, этап тестирования.

Для проведения теста «Растворение» для таблеток организаторы ППТ взяли тестовый образец (ТО) таблеток «Фуросемида», 40 мг (ТО 1 и ТО 2). В результате аттестации установлено, что ТО 1 не соответствует требованиям, регламентируемым в методике ТЗ, к количеству действующего вещества, высвобождающегося в раствор за 60 мин (Q = 80%). А вот ТО 2 соответствует регламентируемым требованиям.

Из 38 лабораторий, принявших участие в тестировании, 28 показали неудовлетворительные результаты по тесту «Растворение» для ТО 1, следовательно, и по показателю тестирования в целом.

При этом подавляющее большинство результатов участников было сдвинуто в большую сторону. Эта диспропорция, вызвавшая профессиональную тревогу участников тестирования, убедительно подтверждается графиками (рисунки 4,5).

Большинство факторов несоответствия калибровки прибора и методики испытания способны влиять на результаты теста «Растворение» для данного ТО в сторону увеличения, предупреждают эксперты, и дают полный перечень этих несоответствий:

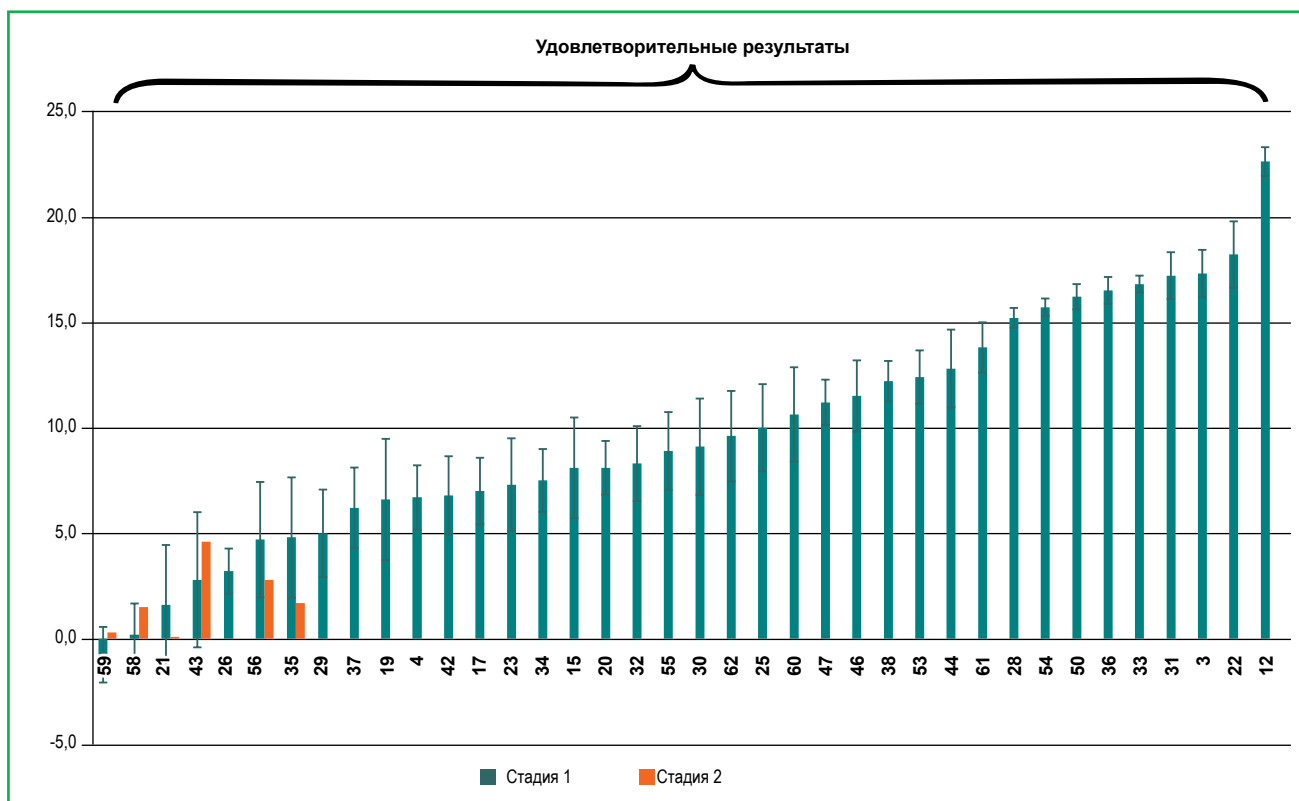
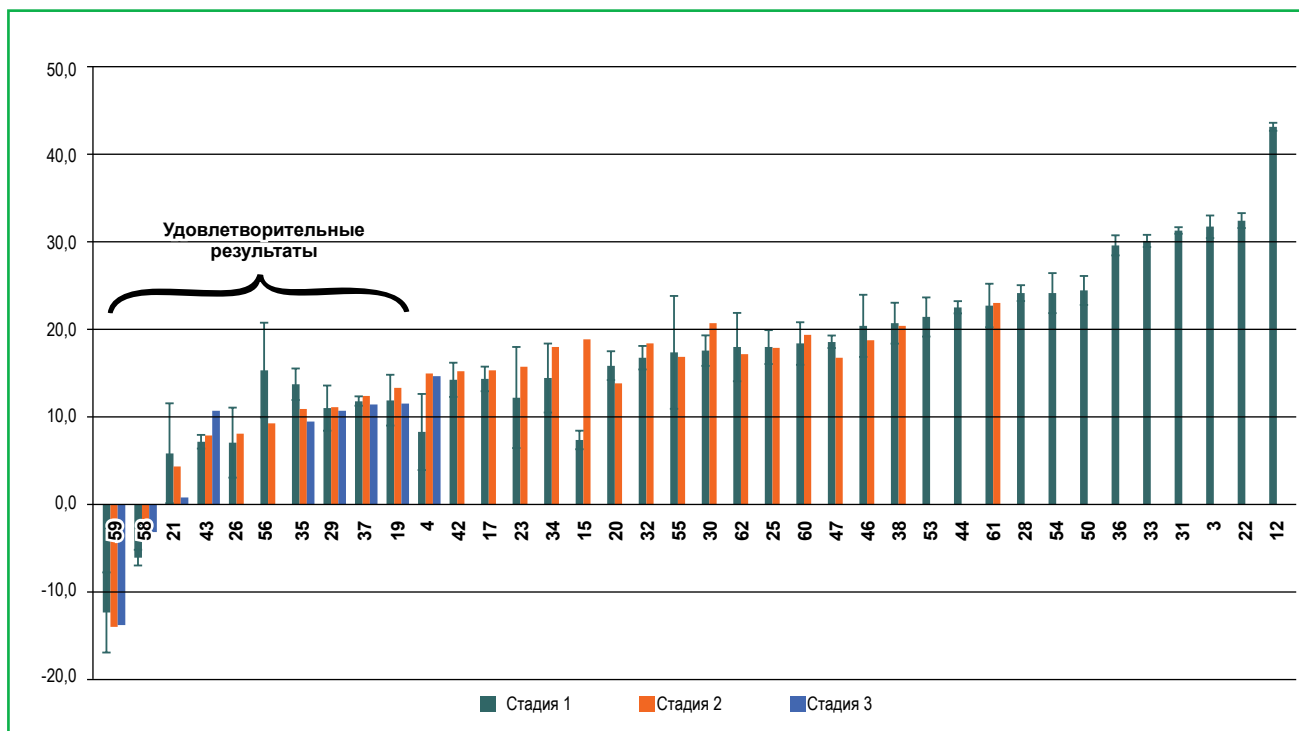
- несоответствие параметрам механической калибровки (нарушение вертикальности и центрирования вала и сосуда, превышение допустимых значений колебаний вала, вибрации);
- ненадлежащая дегазация среды растворения;
- неправильное положение дозированной единицы в сосуде;
- испарение среды в сосуде;
- неправильная зона отбора проб;
- превышение допустимого интервала времени отбора проб;
- несвоевременное фильтрование пробы;
- недостаточный объем отбрасываемой пробы при фильтрации через бумажный фильтр.

Влияние негативных факторов может суммироваться, что приводит к критическому увеличению результатов. Наличие серьезных проблем у участников тестирования в проведении теста «Растворение» коррелирует с разбросом их результатов. Например, для ТО 1 на первой стадии максимальное и минимальное значение результатов участников отличается более чем в 2 раза (таблица 5).

Обнаружить и идентифицировать проблемы в проведении теста «Растворение» удалось благодаря удачному выбору информативного ТО 1, заведомо не соответствующего требованиям регламентации. В то время как ТО 2, при наличии аналогичного сдвига результатов участников в сторону увеличения, не позволил идентифицировать неудовлетворительные результаты – так же, как и ТО таблеток «Парацетамол», используемый в раунде 4, был недостаточно информативен, имея степень высвобождения легкорастворимого действующего вещества около 100% (таблица 6).

В завершении своей презентации лектор М.В. Дмитриева остановилась на том, каков порядок участия в Программе профессионального тестирования. Действия со стороны координатора ППТ: рассылка информации о проведении раунда ППТ, выставление счета за участие в нем, рассылка ТО, заданий, форм отчета, анализ результатов, составление отчетов.

Со стороны заказчика потребуется оформить заявку с указанием интересующих тестов, оплатить ►►



Рисунки 4,5 – Результаты теста «Растворение» для таблеток, тестовые образцы 1 и 2

обучение, выполнить ТЗ – тестовые задания, заполнить формы отчетов. По завершении тестирования организаторы проводят итоговый семинар, на котором представляют результаты тестирования, анализируют допущенные ошибки, дают методические рекомендации. Участники ППТ получают

сертификаты о прохождении тестирования. Результаты тестирования являются конфиденциальными, что обеспечивается путем присвоения индивидуального кода каждому участнику, который сообщается только уполномоченному лицу данной лаборатории.

Таблица 5 – Анализ результатов первой стадии тестирования ТО 1

№	код	1 стадия		
		среднее (6)	Δ	RSD
1	59	54,2	-12,2	11,01
2	58	60,4	-6,0	2,16
3	21	72,2	5,8	13,72
4	26	73,4	7,0	9,62
5	43	73,5	7,1	1,88
...
34	33	96,2	29,8	1,67
35	31	97,4	31,0	0,90
36	3	97,8	31,4	3,10
37	22	98,5	32,1	2,05
38	12	109,1	42,7	1,10

Таблица 6 – Статистическая оценка результатов теста «Растворение» в рамках ППТ

Р-унд	Год	Метод/методика	Участников	Отрицательные результаты	Критерий	Выход
Тест «Растворение» для ТДЛФ						
4	2004	Растворение таблеток парацетамола	19	1	6.4	OK
10	2003	Растворение таблеток фуросемида	38	28	5,8	SOS

«Наша задача, – подчеркнула лектор М. Дмитриева, – выявить нарушения при проведении лабораторных анализов, проанализировать их, дать рекомендации, которые помогли бы их исправить. Никаких «орывов» мы не делаем, никого «на ковер» не вызываем. Все мы, участники Программы профессионального тестирования, единомышленники и работаем над выполнением одной задачи, чтобы лекар-

Таблица 7 – Результаты тестирования по некоторым фармакопейным методам в рамках ППТ

Р-унд	Год	Метод/методика	Участников	Отрицательные результаты	Критерий	Выход	
Титриметрические методы							
1	2001	Аргентометрическое титрование	35	1	5.6	OK	
2	2002	Комплексонометрическое титрование	41	3	6.1	OK	
3	2003	Комплексонометрическое титрование	образец 1	56	9	7.2	SOS*
			образец 2	56	6	7.2	
6	2006	Титрование в неводных растворителях	35	6	5.6	SOS	
10	2013	Определение кислотного числа в масле оливковом	50	9	6.7	SOS	
Потенциметрическое определение pH							
	2001	Определение pH буферных растворов	35	6	5.6	OK	
4	2004	Определение pH раствора глюкозы	образец 1	50	2	6.7	OK
			образец 2	50	4	6.7	OK
5	2005	Определение pH раствора субстанции цефалексина	58	10	7.3	SOS	
8	2010	Определение pH раствора ТО	64	7	7.6	OK	
Полумикрометод определения воды (К. Фишера)							
5	2005	Определение содержания воды в субстанции цефалексина	21	5	4.4	SOS	
9	2011-2012	Определение содержания воды в субстанции ципрофлоксацина	32	4	5.4	OK	

ственные препараты были качественными, то есть безопасными и эффективными. ■

Лекции А.И. Гризодуба и М.В. Дмитриевой слушала и записала Н. ТОДОРОВА

Коллектив редакции и редакционная коллегия поздравляют всех наших читателей и авторов с Новым годом!

Сообщаем, что журнал «Фармация Казахстана» успешно прошел перерегистрацию в Комитете по контролю в сфере образования и науки МОН РК (приказ председателя Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН РК от 24.12.2014 г. №1902 «О внесении дополнений в приказ Председателя Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан №1082 от 10 июля 2012 года «Об утверждении Перечня научных изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности»).

Согласно Приложению 1 к вышеуказанному приказу, журнал внесен в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности. Копии документов размещены на сайте www.dari.kz.

Авторов просим высылать свои материалы не позднее 5-10 числа текущего месяца посредством электронной почты либо письмом (или нарочным). В случае отказа от публикации необходимо предупредить сотрудников редакции заранее (до 15-20 числа текущего месяца), отправив сообщение по электронной почте.

Редакция оставляет за собой право на литературную обработку и сокращение материалов.

Ф. СУЛЕЕВА,
заместитель главного редактора

НА ПУТИ К СТАТУСУ «УНИВЕРСИТЕТ
МЕЖДУНАРОДНОГО УРОВНЯ»
**КАЗНМУ ИМ. С.Д. АСФЕНДИЯРОВА
ДЕМОНСТРИРУЕТ БЛЕСТЯЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

В седьмой раз Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова собрал коллег, выпускников и студентов университета, представителей практического здравоохранения и вузов-партнеров из ближнего и дальнего зарубежья на традиционные юбилейные «Дни университета». Международная научно-практическая конференция, состоявшаяся в рамках масштабного мероприятия, была посвящена теме «Стратегия «Казахстан-2050»: к университету международного уровня».



По уже сложившейся традиции, первый день торжеств, 2 декабря, был полностью отдан выпускникам разных лет самого престижного в Казахстане медицинского вуза. Он и именовался соответственно – «День студентов и выпускников», и побывать на нем стремился каждый, кто связан профессиональными нитями с alma mater. В этот день состоялось «Посвящение в студенты – 2014», торжественная церемония награждения победителей межфакультетской спартакиады студентов-первокурсников, торжественно открылась Аллея выпускников «Успехи года». Также были проведены межфакультетские дебаты на тему «Патриотизм – один из ценностных ориентиров студентов КазНМУ» и круглый стол «Молодые патриоты XXI века». Участникам встречи представили Студенческое правительство университета, состоялась инаугурация его нынешнего председателя.

В этот день представители старшего поколения врачей общались со своими будущими коллегами, чтобы помочь им сориентироваться в выбранном деле, не сделать ошибок на жизненном пути. А те, в свою очередь, имели возможность показать, чему они научились за годы учебы в родном университете, представить на суд бывших выпускников свои инновационные проекты, рассказать о реализации «Моделей личного роста выпускника КазНМУ», обсудить планы на будущее.

Всего же за эти несколько дней проведено более сорока студенческих и факультетских мероприятий. Это научно-практические конференции и мастер-классы, лекции авторитетных отечественных и зарубежных ученых, жаркие дебаты и многочисленные встречи, а также спортивные соревнования и множество культурных мероприятий. Таких, к примеру, как литературный вечер студентов-поэтов «Университет –

моя гордость», посвященный 125-летию С.Д. Асфендиярова, чье имя носит университет, брейн-ринг на интеллектуально-патриотическую тематику и другие интересные события.

Медицинским сообществом были обсуждены разные аспекты многовекторного сотрудничества альма-матер с лучшими университетами мира. Цель поставлена амбициозная: международного уровня должен достичь в скором времени не только родной вуз, но и другие казахстанские медицинские вузы. У участников была возможность обсудить конкретные вопросы подготовки выпускников КазНМУ с руководителями медицинских организаций республики, что делалось в соответствии с Посланием Президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева народу Казахстана 2014 года «Казахстанский путь – 2050: Единая цель, единые интересы, единое будущее», а также обменяться лучшими мировыми практиками в области образования, клинической медицины и науки.

По уже сложившейся традиции во время пленарного заседания, которое открыл академик Т.Ш. ШАРМАНОВ, состоялось торжественное присвоение звания «Почетный профессор КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова». Состав университетской профессуры в 2014 году пополнился основателем казахстанской кардиохирургии Сейтханом ДЖОШИБАЕВЫМ, ректором Национального фармацевтического университета Украины Валентином ЧЕРНЫХ, казахстанским врачом геронтологом Верой ЧАЙКОВСКОЙ, возрождающей в главном медицинском университете Казахстана это направление медицины. Также высокого почетного звания удостоились ректор Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии Игорь НАРКЕВИЧ, бывший глава Министерства здравоохранения Киргизии, известный общественный деятель в области современного здравоохранения Тилек МЕЙМАНАЛИЕВ.

Основной же тематикой Дней университета – 2014 стали вопросы продвижения КазНМУ, в рамках реализации Стратегии «Казахстан-2050», к университету международного уровня.



А.А. АКАНОВ,
ректор КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

«Повышение уровня образования – вот цель, которую мы поставили перед собой и последовательно реализуем в последние годы в ходе специальной университетской программы, – рассказал в ходе интервью ректор КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, профессор А.А. АКАНОВ. – Два года назад перед нами встал вопрос об организации науки в медицинском университете. И мы смогли, используя международный опыт, создать модель, сделавшую нашу университетскую науку частью образовательного процесса. Мы ввели в обиход KPI – основные показатели каждого преподавателя. В нем много пунктов: образовательная часть, клиническая, научная, воспитательная и другие. Но ставку мы сделали на научную часть, максимально увеличив ее удельный вес при расчете KPI. Дважды в год подводим итоги, победителю вручается премия в размере 1 миллион тенге. То есть реально создали стимул для того, чтобы наши сотрудники стали заниматься наукой. Уже есть результат: если два года назад мы были на предпоследнем месте среди медицинских вузов страны по этому показателю, то теперь находимся на первом.

Теперь наши усилия направлены на повышение образования через преподавание. Поэтому на Дни Университета-2014 пригласили самых авторитетных в мире экспертов в сфере высшего медицинского образования. Мадалена ПАТРИЦИО (Madalena Patricia) – PhD, старший советник WFME – Всемирной федерации медицинского образования, руководитель Центра доказательной медицины Института введения в медицину (Лиссабон, Португалия), редактор колле-



гии Гарвардской программы школ медицины Португалии, была в свое время президентом Ассоциации медицинского образования в Европе (АМЕЕ), имеет огромный опыт в этой сфере.

Еще один наш зарубежный гость – Джин С. КЕРР (Jean S Ker) – профессор медицинского образования и профессор семейной медицины, ассоциированный декан по инновациям и медицинскому образованию Университета Данди (Великобритания), основатель Шотландской сети по управлению обучением клиническим навыкам. В качестве представителя ВОЗ и Британского совета имеет опыт работы в медицинском образовании и развитии первичной медицинской помощи в Бангладеш, Молдове, Латвии, Кувейте. Обладатель премии Шотландии «Инновации в обучении», звания «Педагог-новатор 2008 года». В 2011 году награждена национальной стипендией ASME.

Не менее авторитетен в мировой вузовской медицинской науке и практике Питер ЧАНГ (Peter WS Chang) – профессор Медицинского университета Тайпея, старший медицинский советник Национального Тайпейского госпиталя (Тайвань). Тайпейский университет достиг феноменальных успехов, войдя в топ-группу лучших университетов мира, и нам интересно было узнать, как им это удалось.

Также мы пригласили на встречу В. П. ЧЕРНЫХ – ректора Национального фармацевтического универ-

ситета (г. Харьков), члена-корреспондента Национальной академии наук Украины. Валентин Петрович – выдающийся ученый, один из создателей украинской школы химиков-синтетиков, лично им создано 16 лекарственных препаратов, подготовлено 14 докторов и 42 кандидата наук. Доктор фармацевтических и химических наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники УССР, заслуженный изобретатель Российской Федерации, лауреат Государственной премии Украины, полный кавалер ордена «За заслуги», кавалер ордена князя Ярослава Мудрого IV степени и V степени. Трудно перечислить все награды выдающегося ученого современности! Харьковский НФаУ считается крупнейшим в Европе фармацевтическим университетом, где обучается 19 тысяч студентов, и нам очень интересен их опыт. Сейчас с нами сотрудничают 102 университета, а наша цель – вести с ними совместные проекты».

Все приглашенные из-за рубежа эксперты получили возможность поделиться опытом в области высшего медицинского образования с казахстанскими коллегами. Тематический круглый стол «Медицинское образование в XXI веке: к высокому качеству через компетенции преподавателей», состоявшийся сразу после пленарного заседания, прошел под модераторством ректора КазНМУ А.А. Аканова и проректора по непрерывному образованию и клиническим вопросам Ф.Н. НУРМАНБЕТОВОЙ.

А всего в этот день в КазНМУ было проведено 11 тематических международных научно-практических конференций по самым актуальным проблемам здравоохранения, например: «Желудочно-кишечное кровотечение. Проблемы, перспективы, диагностика и лечение (модератор – Г.Ж. КАПАНОВА); «Принципы хирургического лечения очаговых и диффузных заболеваний печени. Травма печени» (А.С. ИБАДИЛЬДИН); «Инновационные методы лечения больных с ишемической болезнью сердца (М. ДАУЛЕТБАКОВА); «Современные проблемы теоретической и клинической морфологии (А.В. БАЛМУХАНОВА); «Актуальные проблемы первичной медико-санитарной помощи (модератор – А.К. КАТАРБАЕВ).

Не оставили без внимания и проблемы подготовки современных врачей, способных ответить на вызовы стремительного и просвещенного XXI века. Были заслушаны и обсуждены доклады «Психология, педагогика и коммуникативная компетентность в медицинском образовании» (модератор – Т.Н. ЛИСТОПАД), «Инновационные технологии в образовательном процессе: интеграция фармацевтической науки и практики» (З.Б. САКИПОВА), «Инновационные технологии в образовательном процессе и в клинике стоматологии» (М.К. ИСКАКОВА), «Медико-социальные аспекты активного долголетия» (К.А. ТУЛЕБАЕВ) и другие.

Повышенное внимание у специалистов вызвала презентация «Вклад общественного здравоохранения в реализацию государственной программы «Саламатты Қазақстан» почетного гостя Дней университета, академика НАН РК и РАЕН РФ Торегельды Шармановича ШАРМАНОВА.

Для казахстанских специалистов здравоохранения большой прикладной интерес представляла презентация на тему «Государственный язык и медицинское знание», которую провел модератор встречи А.К. НУРМУХАМБЕТОВ.

В рамках Дней университета состоялись два медицинских форума. Это третий Конгресс работников лабораторной службы Республики Казахстан с участием международных экспертов на тему «Современная лабораторная медицина: инновационные технологии лабораторного анализа и новые возможности их клинического применения в Казахстане». Модератор – заведующий кафедрой лабораторной диагностики и молекулярной медицины КазНМУ, профессор М. РЫСУЛЫ. Ключевой спикер – известный эксперт в этой области знаний, профессор Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова С.Н. ЩЕРБО – сделал интереснейшее сообщение о современных технологиях микробиологии в персонализированной медицине.

Также в рамках Дней университета проводился Международный конгресс стоматологов с тематикой «Инновационные технологии и системный подход к профилактике и лечению стоматологических заболеваний», посвященный старту национального проекта «Ослепительная улыбка на всю жизнь».



В ходе круглых столов приглашенные смогли обсудить актуальные проблемы современной хирургии. Например, проблемы хирургической гепатологии, о чем с ними говорил ведущий спикер встречи, российский профессор Владимир Александрович ВИШНЕВСКИЙ – заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы Института хирургии им. А.В. Вишневского, член Международной и Европейской ассоциаций хирургов-гепатологов, лауреат Государственной премии и премии Правительства РФ, заслуженный деятель науки.

Глобальную тему для своей презентации выбрал спикер из Германии Джордж ТЕЙЗЕН (MD, PhD медицинского факультета Мюнхенского технического университета) – «Будущее хирургии в руках человечества». Под модераторством заведующего кафедрой «Хирургические болезни №2» КазНМУ, профессора А.С. ИБАДИЛЬДИНА прошло обсуждение темы «Острые хирургические заболевания органов грудной клетки и брюшной полости». Самым нужным на этом круглом столе, пожалуй, стал разговор о проблемах современной трансплантологии. После сообщения профессора Башкирского государственного медицинского университета М.А. НАРТАЙЛОВА («Сложности при проведении трансплантации печени») каждый участник смог высказать собственную точку зрения на эту актуальную проблему.

Современным тенденциям в развитии хирургии была посвящена еще одна конференция, приуроченная к 80-летию кафедры общей хирургии КазНМУ. Свои профессиональные проблемы смогли обсудить в этот день и клиническое морфологи, и аллергологи, и инфекционисты, и специалисты других направлений современного здравоохранения.

В повестке дня университетских чтений нашлось место и для обсуждения проблем современной фармакологической науки. При содействии руководства фармацевтического факультета КазНМУ коллектив редакции подготовил более подробный отчет о работе круглого стола «Клиническая фармакология – основа рациональной фармакотерапии». ■

ДНИ УНИВЕРСИТЕТА-2014: ОПЫТ, ИННОВАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ

В рамках международной научно-практической конференции «Стратегия «Казахстан-2050»: к университету международного уровня» на фармацевтическом факультете КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова работала III Международная научно-практическая конференция «Интеграция фармацевтической науки, образования и практики на современном этапе».



В этот же день, 4 декабря, здесь состоялись круглый стол на тему «Фармация и фармакология: международные аспекты образования, науки и практики» и заседания трех тематических секций, в ходе которых обсуждались, с участием авторитетных экспертов из Топ университетов мира, такие актуальные для нашего фармацевтического факультета вопросы, как «перезагрузка» существующей в сфере высшего фармацевтического образования Казахстана методической системы, включая все ресурсное (нормативно-правовое, информационное, научное) обеспечение, на новый образовательный стандарт.

«На фармацевтическом факультете Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова в настоящее время происходят большие преобразования, – рассказал главный модератор всех этих факультетских мероприятий, декан фармацевтического факультета, профессор Убайдулла Махамбетович ДАТХАЕВ, – и на этом непростом пути для нас очень важен лучший в мире опыт в сфере высшего фармацевтического образования. Поэтому на конференцию мы пригласили самых известных в странах Содружества и дальнего зарубежья специалистов в этой отрасли знаний. Своим колоссальным профессиональным опытом (50 лет на службе фармации) с нашими препода-

вателями поделился ректор Национального фармацевтического университета Украины (крупнейшего в Европе фармацевтического вуза), доктор фармацевтических и химических наук, член-корреспондент НАН Украины, профессор Валентин Петрович ЧЕРНЫХ. С НФаУ у нас давние партнерские связи, визитинг-профессоры этого престижного вуза периодически читают лекции нашим студентам, а на Дни университета приехала целая делегация из Харькова. С докладами выступили также ректор Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, доктор фармацевтических наук, профессор Игорь Анатольевич НАРКЕВИЧ, ректор Ташкентского фармацевтического института, доктор фармацевтических наук, профессор Ахмадходжа Нигманович ЮНУСХОДЖАЕВ. Наш гость из Словении – Борут СТРУКЕЛИ – представляет Университет Любляны, Наталья Александровна ЧЕБОТАРЕНКО из США – Школу общественного здравоохранения университета Бостона, Ян ХОСЕК из Праги – Ветеринарно-фармацевтический университет Чехии, Ева ПОЛЕЖАК – Медицинский университет Польши. И все эти вузы входят в список Топ университетов своих стран и регионов».

В роли ключевых спикеров на пленарном заседании конференции «Интеграция фармацевтической

науки, образования и практики на современном этапе» выступили самые именитые гости фармфака.

Доклад «Национальная безопасность в аспекте качественного фармацевтического образования» украинский профессор Черных начал с особой роли фармации в современных условиях. Это стратегическая отрасль в системе здравоохранения и важная составляющая национальной безопасности любого государства. Сегодня в мире существует более 350 тысяч ЛС, в странах ЕС их количество составляет 25 тысяч, в Украине же зарегистрировано и используется 15 тысяч. Ежегодно в мире синтезируются миллионы субстанций, создается около 20 новых оригинальных препаратов, на разработку которых фармкомпания тратят огромные средства.

«Казалось бы, ученые, всю жизнь посвятившие изучению и созданию лекарств, знают о них всё, – рассуждает Валентин Петрович о самых распространенных сегодня проблемах клинической фармакологии, – но часто мы не можем объяснить, что именно происходит с лекарственным препаратом в организме, сколько и каких при этом образуется метаболитов, какие формы ферментов воздействуют на лекарство, как влияют на метаболизм сопутствующие заболевания, пища, способ и время введения препарата. А что происходит, когда в организм попадает сразу несколько лекарственных препаратов? Увы, к 40 годам каждый пациент имеет «букет» из 2-5 заболеваний, и с годами этот список растет. Больной, в среднем, получает одновременно 12 лекарственных препаратов в 19-ти вариантах дозировок – натошак, после завтрака, в обед, за ужином, перед сном. Примерно так лечат каждого второго пациента в клиниках. И если вероятность развития лекарственных взаимодействий при одновременном назначении двух препаратов составляет 3-5 процентов, то при назначении десяти – все сто процентов. Полипрагмазия стала бичом современной медицины. В США около 50 тысяч больных ежегодно умирают от негативных лекарственных взаимодействий. Часто реакция организма на побочный эффект лекарства ошибочно интерпретируется как проявление нового заболевания, и врач назначает все новые и новые препараты. Тут мы имеем дело с феноменом, который называется «Каскад назначений». Далеко не все врачи знают, как взаимодействуют друг с другом назначаемые им препараты».

В качестве примера лектор взял гипертоническую болезнь. Проблема для современного здравоохранения актуальнейшая: ГБ и атеросклероз являются самой распространенной причиной преждевременной смертности населения. С этим сталкивается практически каждый второй житель планеты (47% населения). В Украине уровень заболеваемости еще выше – около 60%. Средний возраст возникновения этой болезни – 40 лет, но в последние годы она значительно «помолодела», сейчас высокое АД нередко наблюдается даже у подростков.

Что происходит, когда врач при гипертонической болезни назначает комбинацию из двух антигипертензивных препаратов? Это, к примеру, метопропол и верапамил. Метопропол при метаболизме дает 7 активных метаболитов, а верапамил – 6. Все 13 метаболитов понижают артериальное давление. В результате усиливается эффект от обоих препаратов. При совместном применении ЛС возможно такое явление, как замедление сердечного ритма, вплоть до полной остановки.

Врачи, как правило, знают торговые названия лекарственных препаратов, но не знают свойств действующего вещества, поэтому часто назначают лекарства-«двойники». В этом случае доза значительно превышает допустимую.

А вот если пациент с гипертонией принимает эналаприл с индометацином или ацетилсалициловой кислотой, то артериальное давление снижается мало. Почему? Потому что индометацин или ацетилсалициловая кислота подавляют синтез простагландинов, снижают гипотензивный эффект эналаприла. Тут требуется замена одного из препаратов или коррекция доз.

При выборе лекарственной терапии врач должен учитывать массу нюансов, и на каждом из них докладчик подробно остановился. Например, эффективность блокаторов кальциевых каналов первого поколения у мужчин и женщин существенно различается. У женщин активнее происходит метаболизм, следовательно, концентрация препарата ниже и гипотензивный эффект слабее. После приема анальгина женщинам обязательно нужно назначать препараты железа: метамизол при метаболизме вырабатывает диоксипроизводное, которое выщелачивает из женского организма железо, что приводит к анемии. А вот назначать женщинам аспирин для профилактики сердечно-сосудистых катастроф не имеет смысла. Они, в отличие от мужчин, менее чувствительны к антитромбоцитарному действию этого препарата. Исследования, в которых приняло участие 95,5 тысяч человек, показали: среди мужчин, принимающих аспирин, риск инфаркта был на 32 процента ниже, у женщин такой зависимости не наблюдалось вообще.

Так же важно при выборе оптимальной и безопасной терапии учитывать взаимодействие лекарств и пищи. Врач должен знать, что количественный и качественный состав пищи может изменять биотрансформацию лекарственных препаратов в организме, и дать больному правильные советы по питанию. Так, грейпфрутовый сок способен увеличивать концентрацию в крови многих ЛС (блокаторов кальциевых каналов, статинов, некоторых антибиотиков, анксиолитиков и других) путем замедления их метаболизма. При этом концентрация лекарств в крови может возрастать до токсических значений. Таким же действием обладает сок лайма, а вот яблочный сок, напротив, активизирует метаболизм ряда препаратов, приво- ▶

« для снижения их концентрации в крови. Молочные продукты на 50-80% снижают всасывание пенициллина, поэтому ими нельзя запивать цефалоспорины, фторхинолоны, препараты кальция, тетрациклиновые антибиотики.

Следует обратить внимание на парацетамол, вокруг которого в последние годы разворачиваются нешуточные страсти.

Когда парацетамол опасен? Этот лекарственный препарат имеет 300 торговых названий, его выпускает более 50 фирм. Содержится почти во всех обезболивающих и противогриппозных средствах. Парацетамол, особенно в комбинациях, занимает первое место среди всех ЛС по количеству летальных исходов от отравления. В тех случаях, когда доза не смертельна, он поражает печень. Вероятность токсического действия парацетамола определяется его метаболизмом.

Парацетамол токсичен при:

- завышенной дозе;
- генетически обусловленном отсутствии фермента, который метаболизирует парацетамол по безопасному пути (CYP2E1), встречается у 15% населения;
- заболеваниях печени;
- приемах алкоголя (систематическое употребление алкоголя для мужчин – 700 мл пива или 20 мл вина, для женщин – дозы в два раза меньше).

Парацетамол безопасен при:

- адекватной дозировке (менее 4 г в сутки);
- генетически обусловленном наличии фермента, метаболизирующего парацетамол (CYP2E2).

«Часто мы слышим от врачей, что лекарство не действует, – рассказывает профессор Черных. – Выдвигаются предположения, что это фальсификат, а причина то в генетике. Фармакогенетика сегодня – очень востребованная наука. Генетические особенности определяют от 20 до 90% неблагоприятных реакций на лекарства. Среднестатистического человека не бывает, каждый организм индивидуален, у каждого индивидуальный геном, индивидуальный набор генов, хромосом, активность и набор ферментов. Следовательно, индивидуальна и реакция на лекарственный препарат. В развитых странах с 2000 года генотип больного учитывается при выборе терапии. Недалеко время, когда человек будет приходить в аптеку и говорить: «Вот мой генетический паспорт, дайте мне лекарство от кашля!».

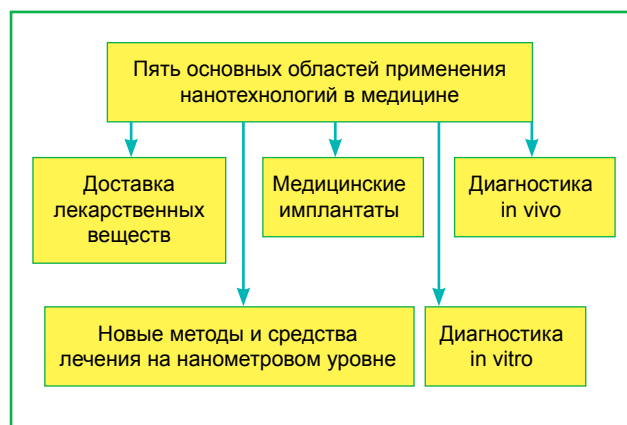
Переход к персонализированной медицине неизбежен, и при новых подходах к лечению возрастает роль фармацевтов, провизоров, клинических фармакологов. Только в согласии и взаимодействии треугольника «пациент – врач – фармацевт» лечение эффективно. В ближайшем будущем, считает профессор Черных, система здравоохранения будет действовать по схеме «семейный врач (постановка диагноза и назначение ЛС) + семейный провизор (фармопека)».

Вот такой профессиональный синергизм сделает терапию более индивидуальной. Сейчас в Европе на

уровне семейной медицины решаются до 80% всех случаев обращения к врачу. Семейный провизор составляет на пациента медикаментозный паспорт, где указываются пол, возраст, перечень всех применяемых ЛП с указанием доз, схем лечения, побочных эффектов, а также информация по индивидуальной непереносимости лекарств.

Мировое здравоохранение активно использует на практике последние достижения науки и техники, применяет самые современные технологии диагностики и лечения заболеваний, что открывает неограниченные возможности. Об этом свидетельствовал доклад на пленарном заседании «Нанотехнологии: реализация и перспективы» профессора А.Ф. ПИМИНОВА (Национальный фармацевтический университет Украины).

За последние годы в мире создано и функционирует 2 000 нанотехнологических компаний и научных центров. Все ведущие университеты мира участвуют в научных и прикладных разработках в области нанотехнологий, в том числе и НФаУ Украины. Лектор ознакомил аудиторию с заманчивыми перспективами применения передовых нанотехнологий в области медицины.



Официально наномедицину определяют как область применения макромолекул и наночастиц для диагностики и лечения болезней, а также репарации (восстановления) поврежденных «тканей». С этой отраслью медицины связывают такие уникальные технологии, как лаборатории на чипе, адресная доставка лекарств к пораженным клеткам, диагностика заболеваний с помощью квантовых точек, новые бактерицидные и противовирусные средства, нанороботы для «ремонта» поврежденных клеток, нейроэлектронные интерфейсы и многое другое.

Нанолaborатории на чипе – это величайшая революция в биологии. Что есть матрица? Это своеобразная «платформа» (5-10 мм), на которой размещено до нескольких тысяч микротестов. Например, в Филадельфии (США) разработан наноразмерный эндоскоп для фундаментальных исследований внутриклеточных процессов и разработки новых лекарственных средств. В Голландии тест-система «спер-

мометр» определяет концентрацию спермы – важнейшего показателя мужской фертильности.

Есть определенные успехи и в использовании наночипов. Исследователи из Йельского университета нанотехнологий создали новый тип наносенсоров для биологических объектов. Наносенсор на их основе может за 1 минуту определить содержание в 1 мм³ жидкости концентрации ~1 000 молекул нужного вещества.

Разработанные этими же учеными нанонити отлично определяют изменения pH среды, что, в свою очередь, позволяет точно определять начало и ход иммунного ответа. В течение 10 секунд нанонить регистрировала выброс кислоты, образующейся при активации Т-лимфоцитов. Нанонити можно также использовать и в наносенсорах, для цитологических исследований, в системе «лаборатория на чипе».

В университете Вашингтона (США) разработана технология «Наноробот в теле человека». Универсальный наноробот может выполнять различные медицинские действия в человеческом теле, а именно:

- измерять температуру;
- обнаруживать опухоли;
- доставлять лекарства и даже согревать их.

Ученым впервые удалось из двух наночастиц (одна из которых сделана из полупроводника) создать одну. Вторая – из металла, что позволяет полностью сохранить функциональные возможности обеих частиц. Общий диаметр наноробота – 15-20 нм, что дает ему возможность свободно перемещаться по сосудам и капиллярам организма и проникать внутрь отдельных клеток. Инструмент можно сравнить с золотым яйцом, в котором квантовая точка условно определяется как «желток», а протеиновая изоляция как «белок». Золотая оболочка наночастицы – «скорлупа». Исследователи считают, что данная разработка найдет широкое применение при диагностике в онкологии.

Ученые уже успешно работают над созданием и совершенствованием наноробота для лечения рака. Первый наноробот, способный обнаруживать и лечить раковые опухоли, запатентован в Южной Корее, Европе, Японии и США. Исследователи генетически модифицировали бактерии сальмонеллы, которая тянется к опухолям, используя вещества, выделяемые раковыми клетками. В ней размещены микроскопические роботы, которые (как только бактерия достигает раковой опухоли) автоматически выпускают нанокапсулы, наполненные лекарствами. *Bakteriobot* (так назвали свое творение ученые) доставляет лекарство непосредственно к клеткам опухоли, тем самым причиняя здоровью пациента минимальный вред. Применение подобных нанороботов для лечения рака менее опасно для человека, чем химиотерапия и облучение, которые не только лечат, но и наносят огромный вред организму. *Bakteriobot* может только определять опухолеобразующий рак

(рак груди, колоректальный). Но в будущем он сможет определять все виды рака.

К нанотехнологиям будущего приблизились вплотную, как рассказал украинский лектор, и ученые из Харькова. В НФаУ проходит доклинические исследования новый антидиарейный препарат – «гранулы диспергированные с наносеребром и цинком». Завершаются доклинические исследования мази «Глюкозамин» с наносеребром, обладающей противовоспалительным, противомикробным, репаративным действием. Создана мазь «Левомеколь» с наносеребром, имеющая выраженное противомикробное, гипертоническое и адсорбционное действие. Наночастицы серебра украинские ученые считают антибиотиком будущего, связывая с ними большие надежды.

В общем же, как утверждают эксперты, в мировой фармацевтической отрасли половина всей продукции будет зависеть от нанотехнологий. Медицинская и фармацевтическая продукция с использованием нанотехнологий станет доступна рядовому потребителю. Появятся недорогие и оперативные методы диагностики и лечения заболеваний на раннем этапе, в том числе тех, которые и поныне считаются неизлечимыми. Это рак, гепатит С, ВИЧ и другие.

При таких перспективах возрастают требования к уровню подготовки и квалификации фармацевтов, что вызвало необходимость коренным образом перестраивать систему обучения в профильных вузах. И это стало темой для серьезного разговора на конференции фармацевтов в КазНМУ.

Хозяевам был интересен и полезен опыт своих гостей, ведь сегодня на нашем фармфаке учат по лучшим мировым образовательным технологиям, появились новые модули обучения, расширился перечень специальностей, по которым готовят специалистов для отечественной фарминдустрии. Фармацевт-технолог, фармацевт-аналитик, фармацевт-менеджер: недавно об этих специальностях в Казахстане только слышали. Информация «из первых рук», от коллег по цеху, что уже прошли этот тернистый путь к инновациям в образовании, как нельзя своевременна и востребована.

О том, как идет процесс интеграции образования, науки и фармпроизводства в Ташкентском фармацевтическом институте, рассказал его ректор, профессор А. Юнусходжаев. В Узбекистане введена двухступенчатая система высшего фармацевтического образования. Сегодня в ТФИ обучают по следующим специальностям:

- Экономика и менеджмент в фармации.
- Фармацевтическая химия и фармакогнозия.
- Технология лекарственных средств и препаратов.
- Промышленная технология лекарств.
- Технология иммунобиологических и микробиологических препаратов.

Дополнительное профессиональное образование реализуется в формате очного и очно-заочного обучения с применением дистанционных технологий. ►

« Произшли стратегические изменения в учебном процессе. Это диверсификация новых направлений и специальностей, исходя из потребностей фармацевтической отрасли страны, разработка Государственных образовательных стандартов, учебных планов и программ нового поколения, введение в учебные планы новых дисциплин (фармакологическая биохимия, фармацевтическая помощь, фармакокинетика, клиническая фармация, сертификация и стандартизация, основы GLP, валидация производства ЛС, обеспечение их качества, внедрение инновационных методов обучения в учебный процесс. Благодаря многогранному подходу к научным исследованиям, в институте воспроизведен полный цикл создания лекарственных средств. С 2011 по 2014 годы учеными вуза получен 21 патент на изобретения, издано 19 монографий, разработано 30 новых лекарственных средств.

Очень полезной для преподавателей-новаторов с фармфака КазНМУ и других участников пленарного заседания стала презентация ректора Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, профессора И.А. Наркевича. Он рассказал об опыте сотрудничества СПХФА с работодателями, фармацевтическими компаниями России. Вопрос актуальнейший для всех профильных факультетов учебных заведений на постсоветском пространстве.

Как добиться плодотворного сотрудничества? Чем заинтересовать работодателей? Представитель одной из фармфирм в ответ на эти вопросы, вспоминает Игорь Анатольевич, ответил: «Постарайтесь нас понять». Началось сотрудничество с тренинг-базового курса по основам GDP, GMP, который вели специалисты самых известных фармацевтических предприятий. Сначала лекции прослушали преподаватели, затем приступили к обучению студентов. Сотрудничество разрослось до специального проекта «Больше, чем образование», рассчитанного на 2012-2014 годы. Партнерами вуза стали Pfizer и другие, не менее известные европейские компании. СПХФА вступила в члены International Pharmaceutical Federation, что значительно расширило возможности. Разработано 4 новых образовательных модуля. У студентов фармакадемии особой популярностью пользуется сетевая образовательная программа по биотехнологиям. Преподавание ведется на английском языке, лекции читают специалисты-практики фармфирм, в конце курса студенты сдают тестирование. В случае успешной сдачи они получают право на стажировку на предприятие компании Pfizer по выпуску готовых ЛС в Ирландии. Побывали питерские студенты в Турции и других странах Европы. В партнерстве с компанией «Биокад» организована совместная кафедра технологии рекомбинантных белков, здесь также реализуется программа именных стипендий. Партнерство с Novartis в области подготовки научных, медицинских и фармацевтических кадров вылилось в специаль-

ную программу, хорошо известную в городе на Неве – «Время новых идей». Sartorius Stedim Biotech Company помогла с открытием в академии учебной биофармацевтической лаборатории. Теперь общими усилиями вуза и партнеров готовится открытие Центра превосходства. Это грандиозный замысел, благодаря которому в учебном заведении появятся лаборатории компьютерного моделирования, синтеза (выделения) активных фармацевтических субстанций, фармакологических исследований, аналитический центр и собственное опытно-промышленное производство. Продуктами центра станут АФС, лекарственные формы, разработанные технологии производства, экспертная деятельность, подготовка кадров. Первый этап был рассчитан на 2012-2014 годы, и под него выделено 700 млн рублей. Второй должен начаться в 2015-ом и завершиться к концу 2020 года, на что организаторами выделяется четыре с половиной млрд рублей.

Благодаря такому партнерству СПХФА сегодня активно занимается не только вузовской, но и послевузовской подготовкой кадров. Вместе с партнерами из PDA и Li LLY на его базе создан учебный центр GMP и регуляторных отношений в сфере фармпроизводства (GMP-тренинг центр). Это первый в Российской Федерации тренажерный центр для подготовки специалистов высшей квалификации в области фармпроизводства, где проходят подготовку государственные фарминспекторы и уполномоченные по качеству лекарственных препаратов. Это еще и уникальная площадка для трансферта передовых образовательных технологий в области фармпроизводства.

Вторая часть конференции на фармфаке прошла в формате круглого стола на тему «Фармация и фармакология: международные аспекты образования, науки и практики». Модераторами выступили Н.А. ГУНЬКО (Ассоциация дистрибьюторов фармацевтической продукции, Казахстан) и Г.О. УСТЕНОВА (КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова). Темы докладов – самые разнообразные. Профессор Е.В. ГЛАДУХ (НФаУ Украины) подготовил выступление на тему «Дипломное проектирование как завершающий этап в подготовке технологов фармацевтического производства». Его коллега по университету Е.Н. ЕВТУШЕНКО сделал сообщение на тему «Управление отраслевыми рисками на этапах реализации и потребления лекарственных средств».

Целой делегацией прибыли на конференцию в Алматы ученые-фармацевты из северной столицы России. Доклад спикера Е.В. ФЛИСЮК был посвящен опыту СПХФА в подготовке и аттестации уполномоченных лиц по качеству. О. НЕМЯТЫХ подготовил для участников конференции сравнительную оценку подходов к рекламе лекарственных препаратов в странах Таможенного союза. Не менее актуальной оказалась и тема презентации С.В. СИНОВОЙ – «Повышение квалификации и переподготовка кадров для предприятий фармацевтической отрасли».



Постарались показать гостям все самое лучшее и хозяева форума. Так, несколько презентаций, посвященных новым научным разработкам ученых фармфака, подготовили сотрудники модуля «Фармацевт-технолог».

Прошли в этот же день на фармфаке заседания трех тематических секций конференции. Первая была посвящена теме «Фармацевтическая технология». На заседании второй секции обсуждались вопросы совершенствования деятельности организаций в свете современных требований фармацевтического рынка. Третья секция «Фармацевтическая химия, фармакогнозия, токсикологическая химия и фармакология» готовилась сотрудниками сразу трех модулей фармфака: «Фармацевт-аналитик», «Фармацевт-фармакогност» и «Фармацевт-токсиколог».

Всего за время работы секций было представлено 75 докладов! Свои сообщения сделали гости из Национального фармацевтического университета и Луганского медицинского университета (Украина). Огромное количество научных сообщений подготовлено сотрудниками фармфака КазНМУ. Шесть докладов сделали преподаватели Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии под научным руководством доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармацевтической химии С.К. ОРДАБАЕВОЙ. Большой интерес вызвали сообщения специалистов Алматинского филиала Центра судебной медицины МЗ РК и Больницы скорой неот-

ложной помощи, возможность поделиться опытом получили представители отечественных фармацевтических компаний («Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», ТОО «Жанафарм» и «Фито-аромат» и другие). В ходе дискуссий обсуждались такие совместные направления деятельности, как:

- Интеграция фармацевтической науки, образования и практики в международное пространство.
- Инновационные технологии в образовании.
- Актуальные вопросы современной медицины, фармации и естественных наук.
- Совершенствование методов и форм организации и управления в фармации.
- Безопасность лекарственных средств и фармаконадзор.
- Государственная политика в области контроля качества лекарственных средств.
- Стандартизация и сертификация лекарственных средств.
- Теоретические основы создания лекарственных препаратов.

По итогам пленарного заседания круглого стола была принята резолюция. Научная конференция, организованная фармфаком КазНМУ, стала для фармацевтов стран Содружества настоящим праздником профессионального общения. ■

Материалы рубрики подготовлены Н. ТОДОРОВОЙ

УДК: 615:579

А.М. БЕЛЯЕВ,

кандидат медицинских наук, главный специалист территориального филиала
Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и медицинской техники, г. Караганда

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МИКРООРГАНИЗМОВ

Основная характеристика лекарственного средства, определяющая его применение в медицинской практике, складывается из трех составляющих: безопасность, эффективность и качество [1]. Роль вспомогательных веществ в обеспечении этих показателей достаточно велика, поскольку их применение позволяет существенно расширить ассортимент лекарственных средств с различной заданной степенью биодоступности [1,2].

АННОТАЦИЯ

Изучено влияние вспомогательных веществ мягких лекарственных средств (вазелина, вазелинового масла, ланолина, пропиленгликоля) на генеративные способности тест штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и *Escherichia coli* ATCC 8739. Созданы модели естественного лекарственного средства с содержанием вспомогательного вещества в мазях, кремах и суппозиториях.

В модели добавляли взвесь тест штамма и в течение пяти часов ежечасно определяли изменение его количества. Результаты использованы для расчета генеративных показателей: g – время удвоения популяции тест штамма за исследуемый промежуток времени в минутах, n – числа генераций за 1 час

удельного веса прироста биомассы по сравнению с контрольным.

Выявлено, что вспомогательные вещества мягких лекарственных форм с выраженными гидрофобными свойствами (вазелин, вазелиновое масло, ланолин) способны затормозить процесс размножения бактерий.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, мягкие лекарственные средства, тест штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и *Escherichia coli* ATCC 8739, генеративный потенциал микроорганизмов.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вспомогательные вещества в составе лекарственного средства имеют значительный удельный вес и первыми вступают в контакт с органами и тканями организма. Кроме того, вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных средств [4].

Практически отсутствуют научные исследования, касающиеся влияния вспомогательных веществ на микробную контаминацию лекарственного средства [3,4].

ЦЕЛЬ

В связи с вышеизложенным была поставлена цель – изучить влияние вспомогательных веществ мягких лекарственных форм на генеративный потенциал микроорганизмов (скорость размножения).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленных целей были выбраны наиболее часто используемые при производстве мазей, гелей и кремов субстанции вспомогательных веществ:

- Вазелин (Фармакопея США, USP 29, NF 24)
- Вазелиновое масло (ГФ РК I, т. 2, с. 151)
- Ланолин безводный (Фармакопея США, USP 29, NF 24)

• Пропиленгликоль (Фармакопея США, USP 29, NF 24)

• Полисорбат 80 (ГФ РК I, т. 2, с. 428)

Для создания модели естественного лекарственного средства вспомогательное вещество использовали в концентрации, приближенной к наиболее часто употребляемой при производстве мазей, кремов и суппозиториев. Для вазелина – 70%, масла вазелинового – 25%, ланолина – 15%, полисорбата – 80% и пропиленгликоля – 12%.

Для создания эмульсии во все вещества, кроме пропиленгликоля, добавляли 10% полисорбата 80. Для создания питательной основы использовали мясопептонный бульон (МПБ) десятикратной концентрации. В качестве контроля использовали МПБ обычной концентрации. Модельная основа после приготовления подвергалась стерилизации паром под давлением, при температуре 121° С в течении 15 минут. После стерилизации модельные растворы и контрольные разливали по 10 мл в 9 пробирок.

В качестве тест штаммов выбраны микроорганизмы, показательные для контаминации фармацевтической продукции: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (грамположительные кокки как показатель воздушно-капельного загрязнения), и *Escherichia coli* ATCC 8739 (грамотрицательные палочки как показатель фекального загрязнения).

Для исследования начальных этапов роста тест штаммов использовали методику, предложенную Е.М. Юровским (1979 г.) [5].

Суточная культура тест штамма разводилась фосфатно-буферным раствором до концентрации 102 КОЕ/мл. Взвесь добавляли во все пробирки и пробы, ставили на инкубацию в термостат при температуре 35° С. Для фиксации начального количества тест штаммов в моделях и контроле сразу после инокулирования по 1 мл содержимого пробирок фильтровали через 2 нитроцеллюлозных фильтра, с размерами пор – 0,45 мкм. После фильтрации фильтры переносили на поверхность плотной питательной среды (мясопептонный агар – МПА).

В последующем, в течение 5 часов, ежедневно проводили высеив от каждой модели по вышеописанной процедуре. Использованные пробирки удаляли из опыта. Через 18 часов проводили подсчет колоний на фильтрах и рассчитывали среднеарифметическое количество в КОЕ/мл.

Полученные данные использовали для подсчета генеративных показателей роста и развития тест штаммов по формуле:

$$g = \frac{t \lg 2}{\lg B - \lg b}$$

где

g – время удвоения популяции тест штамма за исследуемый промежуток времени в минутах;

t – время наблюдения (в данном случае это 1 час);

B – число бактерий КОЕ/мл в конце наблюдаемого периода;

b – число бактерий КОЕ/мл в начале наблюдаемого периода.

Затем рассчитывали показатель, характеризующий скорость роста – число генераций за единицу времени (в данном случае – за 1 час) по формуле:

$$n = \frac{t}{g}$$

Дополнительно эффективность влияния вспомогательных веществ на генеративные способности оценивали по удельному весу (в процентах) количества микроорганизмов после 5 часов инкубации в КОЕ/мл по сравнению с контролем:

$$\% = \frac{\text{КОЕ / мл Исследуемого}}{\text{КОЕ / мл Контроля}} \times 100$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали безусловное влияние вспомогательных веществ мягких лекарственных средств на генеративные показатели выбранных тест штаммов.

В течение первого часа инкубации прироста популяции тест штаммов во всех моделях и контрольных образцах не наблюдалось. Вместе с тем отмечено для некоторых моделей снижение количества микроорганизмов тест штаммов (для *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 – ланолин и вазелин, для *Escherichia coli* ATCC 8739 – вазелиновое масло). Это можно объяснить нарушением процессов адаптации микроорганизмов к новой среде обитания (рисунки 1,2).

В течение второго часа инкубации все модели показали увеличение скорости размножения, но с разной степенью. Для моделей с полисорбатом 80 и пропиленгликолем оба штамма продемонстрировали подъем скорости размножения до максимальной и не имели достоверных различий с контролем. С этого времени и до конца наблюдения для этих моделей скорость размножения тест штаммов достоверно не менялась и оставалась на уровне 5,5-6 генераций в час. Это показывало, что тест штаммы уже в это время вошли в фазу экспоненциального роста.

В моделях, содержащих вазелин и вазелиновое масло, скорость размножения в течение второго часа инкубации у обоих штаммов была в два раза ниже контрольной, а для ланолина – в 6 раз.

В течение третьего часа инкубации модели с вазелином, вазелиновым маслом и ланолином продемонстрировали увеличение скорости роста, но она была ниже максимальной на 20%.

В течение четвертого и пятого часа инкубации в моделях, содержащих вазелин, вазелиновое масло и ланолин, скорость размножения достигла максимальной и не имела достоверной разницы с контролем.

Данные факты свидетельствуют о том, что в моделях, содержащих вазелин, вазелиновое масло и ла-

« нолин, тест штаммы вошли в фазу экспоненциального роста на три часа позже контрольных образцов.

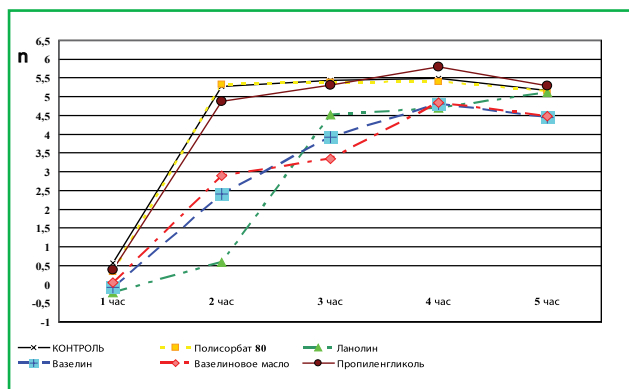


Рисунок 1 – Изменение показателя числа генераций (n) за один час для тест штамма Staphylococcus aureus ATCC 6538

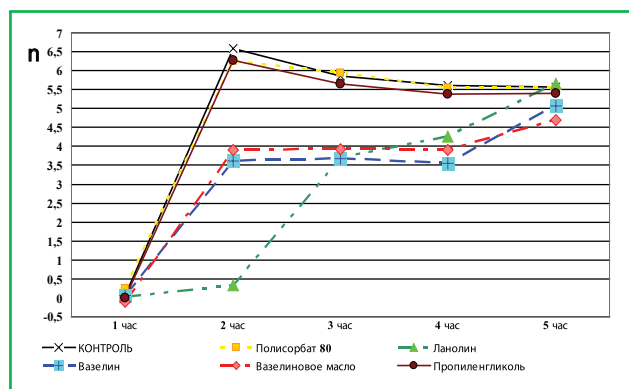


Рисунок 2 – Изменение показателя числа генераций (n) за один час для тест штамма Escherichia coli ATCC 8739

При оценке прироста биомассы тест штамма за исследуемый период показал, что полисорбат 80 и пропиленгликоль не выявили достоверной разницы суммарной продукции биомассы обоих тест штаммов.

Модели с вазелином, вазелиновым маслом и ланолином показали снижение прироста биомассы тест

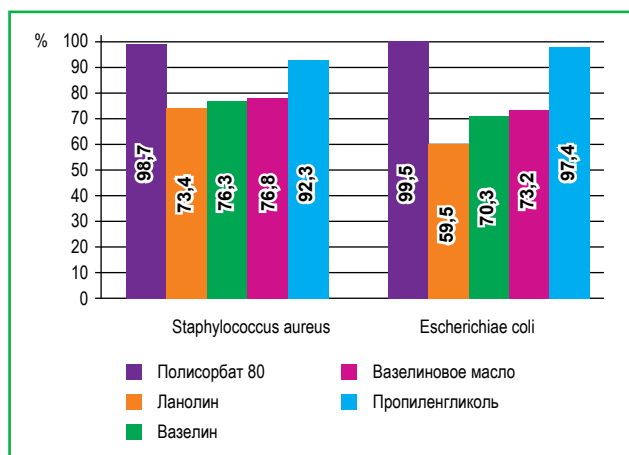


Рисунок 3 – Удельный вес (в %) прироста биомасса тест штаммов в исследуемых моделях в сравнении с контролем за 5 часов инкубации

штаммов. Наиболее выраженное снижение конечной биомассы показали модели с ланолином для тест штамма Escherichia coli (рисунок 3).

ВЫВОДЫ

Вспомогательные вещества мягких лекарственных форм с выраженными гидрофобными свойствами (вазелин, вазелиновое масло, ланолин) способны затормозить процесс размножения бактерий.

ТҮЙІНДЕМЕ

А.М. БЕЛЯЕВ,

медicina ғылымдарының кандидаты,
«Дәрілік құралдарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығының» аумақтық филиалының бас маманы, Қарағанды қаласы

ЖҰМСАҚ ДӘРІ-ДӘРМЕКТЕР ҚҰРАМЫНДАҒЫ ҚОСАЛҚЫ ЗАТТАРДЫҢ МИКРОАҒЗАЛАРДЫҢ ГЕНЕРАТИВТІК ПОТЕНЦИАЛЫНА ӘСЕР ЕТУІН БАҒАЛАУ

Жұмсақ дәрі-дәрмектер құрамындағы қосалқы заттардың (вазелин, вазелин майы, ланолин, пропиленгликоль) Staphylococcus aureus ATCC 6538 және Escherichia coli ATCC 8739 тест штамдарына тигізетін әсері зерттелді. Құрамында қосалқы заттары бар дәрі-дәрмектердің (майлар, кремдер, суппозиторилер) табиғи үлгілері әзірленді. Үлгілерге тест штамдардың жүзгіні қосылды және бес сағаттың ішінде сағат сайын тест штамның мөлшерінің өзгеруі қадағаланды. Нәтижесі генеративтік көрсеткіштерді есептеуге пайдаланылды: g – тест штамның өсу уақытының екі есе артуы, n – бір сағат көлеміндегі генерация саны, биомассаның меншікті салмағының тәжірибелік бақылаумен салыстырғандағы өсімі (%).

Жұмсақ дәрі-дәрмектер құрамындағы судан қорықпайтын гидрофобті қосалқы заттардың (вазелин, вазелин майы, ланолин) бактериялардың көбею үдерісін бәсеңдететіні анықталды.

Түйін сөздер: қосалқы заттар, жұмсақ дәрілік заттар, Staphylococcus aureus ATCC 6538 және Escherichia coli ATCC 8739 тест штамдары, микроағзалардың басқарушы штамдары.

SUMMARY

A.M. BELYAEV,

chief Specialist, PhD, Territorial branch of RSE on National Centre of Expertise drugs, medical devices and medical equipment, Karaganda

ESTIMATION OF INFLUENCE OF ADJUVANTS SOFT MEDICINAL FORMS ON GENERATIVE POTENTIAL MICRO ORGANISMS

The influence of excipients soft drugs (vaseline vaseline oil, lanolin, propylene glycol) to generative capacity test strains *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and *Escherichia coli* ATCC 8739. The models with the natural content of medicament excipient as ointments, creams and suppositories.

The model was added a suspension of the test strain and within five hours of hourly-determined by the changes in the number of test strain. The results were used to calculate the generative performance: g – population

doubling time test strain during the study period of time in minutes, n – the number of generations 1 hour, the share of biomass growth compared to the control.

Found that adjuvants soft dosage forms-expression-conjugated hydrophobic (vaseline vaseline oil, lanolin) can slow down the process of bacterial growth.

Key words: auxiliary substances, soft drugs, test strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and *Escherichia coli* ATCC 8739, generative potential of microorganisms. ■

Литература:

1. Государственная фармакопея республики Казахстан, первое издание, утверждена приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 марта 2008 года №131.
2. Галкина В.А., Заикина Н.А., Кочеровец В.И., Потехина Т.С. Фармацевтическая микробиология – М. – Арнебия – 2003. – 352 с.
3. Хаджиева З.Д. Изучение антимикробной активности и количественное определение биологически активных веществ в фитопластыре противовоспалительного действия / З.Д. Хаджиева, Е.А. Теунова // Науч. ведомости БелГУ. Сер.: Медицина, фармация. – 2010. – Вып.12/2. – №22. – С.52-54.
4. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Кулинченко // Фармация. – 2002. – №2. – С. 24-26.
5. Варфоломеев С.Д. Биотехнология: кинетические основы микробиологических процессов: учеб. пособие / С.Д. Варфоломеев, С.В. Калужный. – М.: Высш. шк., 1990. – 296 с.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Ингибиторы протонной помпы отрицательно влияют на микробиом человека

В журнале *Microbiome* было опубликовано новое исследование, проведенное в Клинике Мейо. Результаты этой работы подтверждают, что при приеме ингибиторов протонной помпы происходят неблагоприятные изменения в микробиоме кишечника человека. Описанные изменения могут повышать риск инфекционных осложнений (колита, связанного с *Clostridium difficile* и пневмоний).

Разнообразие микробной флоры кишечника человека обеспечивает нормальное пищеварение, синтез витаминов, защиту от инфекций и регуляцию иммунной системы. Ингибиторы протонной помпы чаще всего применяются для лечения язвенной болезни желудка и рефлюксной болезни. Несмотря на то, что в целом эти препараты безопасны, по данным многочисленных эпидемиологических исследований их длительное использование связано с метаболическими, инфекционными нарушениями и нарушениями питания. Особо отмечают повышение риска дефицита железа и витамина В12, гипомagneмии и внебольничной пневмонии. Сведений, объясняющих эти феномены, недостаточно. Авторы данной работы предположили, что, возможно, неблагоприятные последствия длительного приема ингибиторов протонной помпы связаны с нарушениями, которые возникают в микробиоме человека.

В эксперименте по проверке этой гипотезы приняли участие 9 здоровых добровольцев и 5 пациентов с нелеченной инфекцией *Clostridium difficile*. У пациентов с клостридиальной инфекцией однократно забирался образец стула. Здоровых участников случайным образом распределили на две группы. В одной группе испытуемым назначили один из ингибиторов протонной помпы (омепразол) в дозе 20 мг в сутки, в другой – 20 мг дважды в сутки в течение 28 дней. Образцы стула собирались до периода лечения, во время лечения и после. Анализ микробиома проводился при помощи секвенирования 16S РНК. Как оказалось, у больных клостридиальной инфекцией разнообразие микробной флоры было снижено. У здоровых людей после приема ингибиторов протонной помпы как в низкой, так и в высокой дозе в течение 28 дней наблюдались сходные изменения в микробиоме.

Авторы отмечают, что итоги их работы не оправдывают внесения изменений в клиническую практику. Тем не менее, необходимо тщательно оценивать риски и вероятность осложнений при назначении препаратов. Кроме того, в легких случаях рефлюксной болезни ингибиторам протонной помпы можно предпочесть немедикаментозные методы лечения.

Univadis.ru



УДК: 615.252.349.7:616.349-008.64

И.П. БУХТИЯРОВА¹, Е.Г. ЩЕКИНА², С.М. ДРОГОВОЗ²,
кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького¹; доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакологии; доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Национального фармацевтического университета², г. Харьков, Украина

ВЛИЯНИЕ РАЛЕЙКИНА НА РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В последние годы в литературе появились данные о том, что состояние инсулинорезистентности ассоциируется с повышением уровня некоторых цитокинов. Активация системы цитокинов играет важную роль в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета II типа, начиная с ранних этапов формирования синдрома инсулинорезистентности, а также является маркером тяжести и предиктором прогрессирования данных заболеваний [3].

АННОТАЦИЯ

Цитокины играют важную роль в патогенезе метаболического синдрома (МС). В статье приведены результаты исследования влияния антагониста рецепторов ИЛ-1 ралейкина на антиоксидантно/прооксидантный статус и уровень СРБ на модели МС у крыс. Доказано, что ралейкин проявляет антиоксидантное и противовоспалительное действие, по выраженности которого превосходит метформин и не уступает анакире. Полученные результаты подтверждают перспективность блокады рецепторов интерлейкина-1 как одного из направлений оптимизации фармакотерапии МС.

Ключевые слова: ралейкин, метаболический синдром, сахарный диабет, фармакотерапия МС, интерлейкин-1.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря широкой распространенности метаболический синдром (МС) является одной из важных ме-

дико-социальных проблем современности. Установлено, что МС в 5 раз повышает риск развития сахарного диабета (СД) II типа, в 3 раза увеличивает риск возникновения ИБС и в 2-3 раза повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность МС в два раза превышает распространенность СД. Этим заболеванием страдает около 25% взрослого населения планеты и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение его темпов роста еще на 50% [1]. Эксперты ВОЗ рассматривают МС как новую пандемию XXI века [2].

Современные данные доказывают концепцию участия иммунной системы в развитии МС и СД II типа [4]. Важным звеном патогенеза СД II типа является хроническое воспаление висцеральной жировой ткани, которое приводит к развитию инсулинорезистентности, существенная роль при этом принадлежит субпопуляции Т-клеток жировой ткани. Тот факт, что провоспалительные Т-клетки присутствуют в висцеральной жировой ткани, предполагает их участие в инициации воспаления с последующей инфильтрацией жировой ткани моноцитами. При СД II типа уровень циркулирующих интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-1 β коррелирует с интенсивностью апоптоза β -клеток. Кроме того, повышенные уровни ИЛ-1 β и С-реактивного белка являются предикторами СД II типа [5]. Лечение пациентов с СД II типа с помощью растворимого рецептора к ИЛ-1 блокирует воздействие ИЛ-1 β и улучшает функции β -клеток [6].

МС характеризуется также развитием окислительного стресса, проявляющегося дисбалансом про- и антиоксидантных систем организма. Повышение содержания свободных жирных кислот и глюкозы в крови активирует биохимические реакции окисления этих веществ с образованием избыточного количества свободных радикалов. Повышение уровня глюкозы и свободных радикалов усиливает воспалительные процессы в организме и, в частности, увеличивается уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови, увеличивается активность макрофагов, активируется выработка воспалительных цитокинов в жировой ткани. Развивающийся оксидативный стресс усиливает вышеупомянутые патологические симптомы (гипергли-

кемия, дислипидемия, артериальная гипертензия), образуя порочный круг, который приводит к развитию СД II типа и его осложнений. Кроме того, гликозилирование различных клеточных рецепторов приводит к нарушению клеточных взаимодействий и развитию аутоиммунных процессов. [7]

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Учитывая наличие у оригинального рекомбинантного антагониста рецепторов IL-1 ралейкина, полученного в Санкт-Петербургском НИИ особо чистых био-препаратов (Россия), определенных в предыдущих исследованиях гипогликемических, противовоспалительных и антиоксидантных свойств [5], целью данной работы стало экспериментальное изучение его влияния на антиоксидантно/прооксидантный статус и уровень СРБ в условиях модельного метаболического синдрома у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Модельную патологию воспроизводили с помощью введения белым беспородным крысам-самцам массой 220-280 г фруктозы в дозе 200 мг/л с питьевой водой в течение двух месяцев [8].

В качестве референс-препаратов были выбраны метформин («Диаформин» производства ОАО «Фармак») и анакинра («Кинерет» производства Swedish Orphan Biovitrum (Швеция). Исследуемые препараты вводили в лечебно-профилактическом режиме с первых суток воспроизведения модельной патологии в течение 2 месяцев 1 раз в день: ралейкин в дозе 7 мг/кг и анакинру в дозе 8 мг/кг подкожно, метформин в дозе 30 мг/кг внутривенно [5,6]. В качестве препаратов сравнения использовали синтетический гипогликемический препарат метформин, который входит в стандарты лечения СД обоих типов и обладает антиоксидантным эффектом, и анакинру, рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ-1 с доказанной гипогликемической активностью, который является структурным аналогом ралейкина [6, 10].

После последнего введения фруктозы и исследуемых препаратов (62-е сутки) животных выводили из эксперимента в состоянии эвтаназии и брали кровь и печень на анализ [8]. В сыворотке крови определяли уровень СРБ (иммунотурбидиметрическим методом при помощи тест-наборов фирмы Lachema), содержание неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) (фотоколориметрическим методом) и восстановленного глутатиона (ВГ) по методу Beutler E. et al., в гомогенате печени – содержание диеновых (ДК), оксидиеновых, триеновых и тетраеновых конъюгатов по методу Плацер С. и других и ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) по методу Стальной И.Д. и Гаришвили Г.Т. [11].

При работе с экспериментальными животными придерживались «Общих этических принципов экспериментов на животных», согласованных с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных

животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [12] и постановлением Первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001).

В случае учета результатов в виде средняя \pm стандартная ошибка статистическую достоверность межгрупповых различий оценивали по t критерию Стьюдента с поправкой Бонферони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований приведены в таблицах 1, 2. Длительное потребление животными диеты с высоким содержанием фруктозы привело к развитию инсулинорезистентности, интолерантности к глюкозе, то есть нарушениям, присущим МС, а также сопровождалось развитием оксидативного стресса. Так, содержание продуктов ПОЛ, а именно триеновых конъюгатов в сыворотке крови крыс группы контрольной патологии, достоверно увеличилось в 2,1 раза, оксидиеновых – в 2,4 раза, тетраеновых – в 1,6 раза по сравнению с соответствующими показателями группы интактного контроля. Уровень ВГ в сыворотке крови животных группы контрольной патологии снизился в 1,6 раза, что свидетельствует о снижении уровня антиоксидантной защиты организма (таблица 1). Повышение уровня НЭЖК в сыворотке крови крыс в 2,1 раза по сравнению с интактным контролем не только говорит о нарушении толерантности к углеводам, но и подтверждает наличие оксидативного стресса [13], как и увеличение уровня ТБК-АП и ДК в гомогенате печени крыс группы контрольной патологии в 1,8 раза (таблица 2).

Таблица 1 – Влияние ралейкина на содержание продуктов ПОЛ в гомогенате печени на модели метаболического синдрома у крыс (62 сутки)

Группа животных	Триеновые конъюгаты, мкмоль/г	Оксидиеновые конъюгаты, мкмоль/г	Тетраеновые конъюгаты, мкмоль/г
Интактный контроль (n=6)	21,6 \pm 1,8	10,1 \pm 0,6	47,4 \pm 3,5
Контрольная патология (n=5)	46,2 \pm 2,9*	24,5 \pm 2,1*	73,9 \pm 4,9*
Ралейкин, 7 мг/кг (n=6)	25,3 \pm 1,8**	12,4 \pm 0,7*/**#	56,0 \pm 3,7**
Метформин, 30 мг/кг (n=5)	32,2 \pm 2,6*/**	20,7 \pm 1,6*	64,9 \pm 3,7*
Анакинра, 8 мг/кг (n=6)	24,0 \pm 2,3**#	12,5 \pm 0,6*/**#	54,6 \pm 3,0**

Примечание. Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$):

* – к группе интактного контроля;

** – к группе контрольной патологии;

– к группе метформина;

n – количество животных в группе.

Введение ралейкина способствовало торможению развития процессов липопероксидации и снижению инсулинорезистентности в организме экспериментальных животных, а именно в сыворотке крови под действием ралейкина уровень триеновых конъюгатов достоверно снизился в 1,8 раза, оксидиеновых – в 2 раза, тетраеновых – в 1,3 раза, уровень ВГ возрос в 1,5 раза по сравнению с показателями группы контрольной патологии (таблица 1). Содержание НЭЖК в

« сыворотке крови животных, получавших ралейкин, достоверно снизилось в 1,8 раза, уровень ТБК-АП и ДК в гомогенате печени снизился соответственно в 1,3 и 1,5 раза (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние ралейкина на активность антиоксидантной системы, показатели антиоксидантной защиты и уровень С-реактивного белка на модели метаболического синдрома у крыс (62 сутки)

Группа животных	В сыворотке крови			В гомогенате печени	
	С-реактивный белок, мг/л	НЭЖК, ммоль/л	ВГ, ммоль/л	ТБК-АП, нмоль/мг белка	ДК, нмоль/мг белка
Интактный контроль (n=6)	2,0±0,1	0,40±0,04	3,0±0,2	48,5±3,1	64,3±4,1
Контрольная патология (n=5)	4,5±0,3*	0,82±0,05*	1,9±0,1*	85,9±4,7*	118,3±8,1*
Ралейкин, 7 мг/кг (n=6)	2,5±0,2**/#	0,46±0,04**/#	2,8±0,2**/#	51,3±3,8**/#	69,0±5,1**
Метформин, 30 мг/кг (n=5)	3,1±0,2**/**	0,63±0,05**/**	2,2±0,2*	64,4±4,0**/**	80,9±5,4**/**
Анакинра, 8 мг/кг (n=6)	2,4±0,2**/**	0,47±0,04**/#	2,8±0,2**/#	53,4±6,0**	72,1±4,2**

Примечание. Статистически значимые различия (p ≤ 0,05):

* – к группе интактного контроля;

** – к группе контрольной патологии;

– к группе метформина;

n – количество животных в группе.

На фоне анакинры уровень триеновых конъюгатов в сыворотке крови крыс достоверно снизился в 1,9 раза, оксидиеновых – в 2 раза, тетраеновых – в 1,4 раза, уровень ВГ возрос в 1,5 раза по сравнению с показателями группы контрольной патологии (таблица 1). Содержание НЭЖК в сыворотке крови животных, которым вводили анакинру, достоверно снизилось в 1,7 раза, уровень ТБК-АП и ДК в гомогенате печени снизился, соответственно, в 1,6 и 1,5 раза (таблица 2). Под действием метформина содержание триеновых конъюгатов в сыворотке крови экспериментальных животных достоверно снизилось в 1,3 раза, но показатели уровней оксидиеновых и тетраеновых конъюгатов, а также ВГ достоверно не отличались от соответствующих показателей группы контрольной патологии (таблица 1). Уровень НЭЖК в сыворотке крови крыс, подвергшихся лечению метформином, достоверно уменьшился в 1,3 раза, содержание ТБК-АП и ДК в гомогенате печени снизилось в 1,3 и 1,5 раза соответственно (таблица 2). По нормализующему влиянию на НЭЖК и ВГ метформин достоверно уступал ралейкину и анакинре, а по влиянию на ТБК-АП – ралейкину.

Достоверное повышение одного из наиболее информативных показателей наличия воспалительного процесса в организме экспериментальных животных – СРБ – в сыворотке крови крыс группы контрольной патологии в 2,3 раза подтверждает данные литературы о роли воспаления в развитии метаболического синдрома и инсулинзависимого диабета [3,4,6,7]. Под действием ралейкина и анакинры содержание СРБ в сыворотке крови животных снизилось в среднем в 1,8

раза и достоверно не отличалось от показателя группы интактного контроля (таблица 2). Метформин также способствовал достоверному снижению СРБ в 1,5 раза по сравнению с показателем группы контрольной патологии, но при этом достоверно уступал ралейкину и анакинре по противовоспалительному действию.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на модели метаболического синдрома у крыс оригинальный рекомбинантный антагонист рецепторов интерлейкина-1 – ралейкин – проявил выраженное антиоксидантное действие, то есть способствовал снижению выраженности оксидативного стресса, о чем свидетельствует достоверное содержание как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови и гомогенате печени экспериментальных животных, и активировал эндогенную антиоксидантную систему. Помимо нормализации антиоксидантно/прооксидантного баланса в условиях модельной патологии ралейкин также проявил противовоспалительное действие и тормозил развитие инсулинорезистентности, что подтверждается, соответственно, снижением уровней С-реактивного белка и незэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови крыс. По влиянию на исследуемые показатели ралейкин не уступал своему аналогу – препарату анакинра – и достоверно превышал препарат сравнения метформин. Полученные результаты исследования подтверждают перспективность блокады рецепторов интерлейкина-1 как одного из направлений оптимизации фармакотерапии метболического синдрома и сахарного диабета II типа.

ТҮЙІНДЕМЕ

И.П. БУХТИЯРОВА¹, Е.Г. ЩЕКИНА², С.М. ДРОГОВОЗ²,
фармацевтика ғылымдарының кандидаты,
М. Горький атындағы Донецк ұлттық медициналық университетінің фармация экономикасы және басқару кафедрасының доценті¹; фармацевтика ғылымдарының докторы, фармакология кафедрасының профессоры; медицина ғылымдарының докторы, Ұлттық фармацевтикалық университеттің фармакология кафедрасының профессоры, Харьков қаласы, Украина

ЗАТ АЛМАСУ СИНДРОМЫНЫҢ ДАМУЫНА РАЛЕЙКИННІҢ ӘСЕР ЕТУІ

Зат алмасу синдромының (ЗС) патогенезінде цитокиндердің алатын орны ерекше. Мақалада ЗС моделіндегі СБА-ның антиоксидантты/прооксидантты дәрежесі мен деңгейіне ИЛ-1 ралейкин кереғар рецепторларының егеуқұйрықтарға әсер етуі зерттеліп, нәтижелері көрсетілген. Ралейкиннің антиоксидантты және прооксидантты әсер беретіндігі дәлелденген, метформинді асып түсіп, анакинреге де дес бермейтіндігі байқалды. Алынған нәтижелер ЗС фармакотерапия-

сын оңтайландыру бағытының бірі ретінде интерлейкин-1 рецепторларын оқшаулаудың болашағы бар екенін дәлелдеді.

Түйін сөздер: ралейкин, зат алмасу синдромы, қант диабеті, ЗС фармакотерапиясы, интерлейкин-1.

RESUME

I.P. BUHTIAROVA¹, E.G. SHCHOKINA²,
S.M. DROGOVOZ²,

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, Donetsk National Medical University behalf of Maxim Gorky¹; Doctor of Pharmacy, Professor of the Department of Pharmacology; Doctor of Medicine, Professor of the Department of Pharmacology, National Pharmaceutical University, Kharkov², Ukraine

Литература:

1. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №1. – С. 7-13.
2. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности / Ю.И. Сунцов, Л.Л. Болотская, О.В. Маслова и др. // Сахарный диабет. – 2011. – №1. – С. 15-18.
3. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №2. – С. 26-34.
4. Mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 and type 2 diabetes. Many differences, few similarities / M. Snop, N. Welsh, J.C. Jonas et al. // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, Suppl. 2. – P. S97-S107.
5. Изучение влияния рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 на течение аллоксанового диабета у крыс / И.П. Бухтиярова, А.М. Ищенко, А.С. Симбирцев, Е.Г. Щекина // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, №2. – С. 56-63.
6. Treatment with Anakinra Improves Disposition Inde But Not Insulin Sensitivity in Nondiabetic Subjects with the Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / E.J.P. van Asseldonk, R. Stienstra, T.B. Koenen et al. // J Clin Endo-crinol Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 2119–2126.
7. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation // Metabolism. – 2000. – Vol. 49, № 2 (Suppl. 1 TO). – P. 27–29.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
9. Шумейко О.Г. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту з мідії чорноморської (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) у комплексній терапії цукрового діабету : Дис. канд. мед. наук : 14.01.14 – ендокринологія, Х., 2009. – 153 с.
10. Вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів / В.В. Полторак, Н.І. Горбенко, О.В. Іванова, М.Ю. Горшунська // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, №2. – С. 249-251.
11. Камышников В.С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск: «Беларусь», 2002. – Т.1. – 495 с. – Т.2. – 463 с.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 18.03.1986).
13. Foley J.E. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus / J.E. Foley // Diabetes Care. – 1992. – Vol. 15, №7. – P. 773–784.

RALEUKIN INFLUENCE ON METABOLIC SYNDROME DEVELOPMENT

Cytokines play an important role in pathogenesis of metabolic syndrome (MS). The article presents the results of study of influence of antagonist IL-1 receptor raleukin on the antioxidant/prooxidant status and CRP on the MS model in rats. It is proved that raleukin has antioxidant and antiinflammatory effect on the expression of which is superior to metformin and is not inferior to anakinra. Obtained, the results confirm the prospect of blockade of interleukin-1 receptor as one of the areas of optimizing of MS pharmacotherapy.

Key words: raleukin, the metabolic syndrome, diabetes mellitus, pharmacotherapy of MS, interleukin-1. ■

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Финголимод оказался неэффективен в терапии первично прогрессирующего рассеянного склероза

В пресс-релизе компании Novartis сообщается о провале клинических исследований препарата, предназначенного для терапии первично прогрессирующего рассеянного склероза (РС). По официальным данным, финголимод (fingolimod) не смог достичь первичных конечных точек оценки эффективности. В КИ приняли участие 970 человек в возрасте 25-69 лет. Как показали результаты исследования, финголимод не превосходит по эффективности плацебо. Тем не менее препарат подтвердил безопасность и хорошую переносимость. В настоящее время на рынке не представлены средства для лечения первично прогрессирующего РС, характеризующегося постепенной прогрессией заболевания без ремиссий. Эта форма РС выявлена у 10% из 2,3 млн пациентов с рассеянным склерозом. Финголимод одобрен на территории США и Европы под торговым наименованием «Гилениа» для лечения ремиттирующего-рецидивирующего РС.



remedium.ru

«ЗЕРДЕ-ФИТО» – ПОБЕДИТЕЛЬ КОНКУРСА-ВЫСТАВКИ

«ЛУЧШИЙ ТОВАР КАЗАХСТАНА-2014»

Продукция компании «Зерде-Фито» удостоена диплома I степени на конкурсе-выставке «Лучший товар Казахстана». Фитопродукция «Зерде-Фито» была представлена в номинации «Лучшие продовольственные товары».



Ж.О. КЕНЖИБАЕВ,
директор ТОО «Зерде-Фито»

В начале декабря 2014 года в выставочном центре «Корме» г. Астаны проводился конкурс-выставка «Лучший товар Казахстана». В церемонии открытия принял участие премьер-министр РК Карим МАСИМОВ. Он отметил, что проведение такого рода конкурсов является хорошим стимулом для предпринимателей в целях повышения качества товара и действенным методом развития бизнеса в современных условиях. Вопрос качества и конкурентоспособности сегодня стоит как никогда остро, ведь с 2015 года Казахстан будет работать в рамках Евразийского экономического союза, завершаются переговоры по вступлению Казахстана в ВТО. Все это открывает новые возможности по расширению рынка сбыта, следовательно, требует постоянной готовности к модернизации производства, выпуску востребованной и конкурентоспособной продукции.

ТОО «Зерде-Фито» с самого первого дня своей деятельности уделяет вопросу качества пристальное внимание. Система контроля качества на производстве многоступенчатая, товар подвергается строжайшему контролю на всех этапах, начиная от заку-

па сырья до хранения готовой продукции. Сегодня ассортимент продукции ТОО «Зерде-Фито» включает в себя более 260 наименований лекарственных трав, сборов и фиточаев.

Ассортиментная линейка постоянно расширяется, пополняясь новой востребованной продукцией, с помощью которой укрепляется здоровье. Работа над составами лекарственных трав проводится в содружестве с учеными Института фитотерапии г. Москвы.

Доля продукции ТОО «Зерде-Фито» на отечественном рынке составляет более 80% в своем сегменте. Внедрены международные системы контроля качества ISO и HACCP, ведется подготовка к реорганизации производства в соответствии с международной системой GMP.

Справка: Конкурс-выставка «Лучший товар Казахстана» проводится с 2001 года, за это время в ней приняли участие более 5 000 предприятий. В 2014 году в конкурсе участвовали 150 предприятий и организаций. ■

Пресс-служба
ТОО «Зерде-Фито»

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТА ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ «КЛАСТ» В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В последние годы отмечен значительный прогресс в лечении бронхиальной астмы. Однако, не смотря на достигнутые успехи, уровень контроля над течением заболевания нельзя считать удовлетворительным. Более 40% больных вынуждены обращаться за неотложной помощью вследствие обострений. [1,2,3]

АННОТАЦИЯ

Автором описывается результат комплексной терапии БА с включением антагониста лейкотриеновых рецепторов КЛАСТ в дозе 10 мг/сут, которая положительно влияет на клиническую динамику БА, способствует ускорению срока наступления уровня контроля БА, при этом отмечается хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: бронхиальная астма, антагонист лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Бронхиальная астма по-прежнему остается одной из актуальных проблем медицины. Она относится к числу наиболее распространенных заболеваний че-



ловека (5-8% от общей популяции). На сегодняшний день этой болезнью страдают около 300 млн человек в мире, причем у большинства пациентов она не контролируется.

В патогенезе бронхиальной астмы центральное место занимает воспаление дыхательных путей и гиперреактивность бронхов. Нарушение бронхиальной проходимости при бронхиальной астме характеризуется сужением просвета бронхов, вызываемым спазмом гладкой мускулатуры бронхов, повышенной продукцией слизи, отеком слизистой оболочки, повреждением ее эпителия и воспаленной инфильтрацией, что ведет к обратимой обструкции бронхов и бронхиальной гиперреактивности.

« Литературные данные свидетельствуют о том, что при бронхиальной астме имеет место активация синтеза эндогенных эйкозаноидов. Причем важнейшее значение из них имеют продукты метаболизма арахидоновой кислоты, прежде всего лейкотриены (ЛТ). Механизм действия ЛТ связан со взаимодействием их со специфическими рецепторами, вызывающими бронхоспазм, отек тканей, секрецию слизи, пролиферацию фибробластов, эпителия бронхов и клеток гладкомышечной мускулатуры, на уровне тканей обуславливающими развитие аллергических реакций.

Поиск фармакологических препаратов антилейкотриенового действия ведется с конца 70-х годов прошлого века. С момента обнаружения первых активных антилейкотриеновых соединений предпринимались попытки изменить их структуру с тем, чтобы увеличить их активность, биосовместимость и селективность.

В связи с важной ролью лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы с середины 1980-х годов XX века ведутся исследования с целью использования в лечении бронхиальной астмы химических соединений антилейкотриеновой направленности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение клинической эффективности антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста («КЛАСТ») в дозе 10 мг/сут в комплексной терапии больных бронхиальной астмой (БА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании включались пациенты, обратившиеся в поликлинику клиники МКТУ на прием к врачу аллергологу. Всего 35 больных: мужчин – 15 (42%), женщин – 20 (57%). Средний возраст пациентов – 36,2±8,7. По национальности: узбеки – 15 (42%), казахи – 10 (28%), русские – 5 (14%). У всех пациентов было взято информированное согласие на участие в исследовании. Оценка состояния больных проводилась с учетом анамнеза, предъявляемых жалоб, результатов физического обследования, данных лабораторного и функционального исследований. Все больные в период первичного обращения к аллергологу имели дневные и ночные симптомы, ограничение физической активности, обострения, приступы удушья, требующие приема бета-агонистов короткого действия (скоропомощная терапия), ПСВ=80%. Условиями возникновения приступов со слов больных были различные триггеры: аллергены цветущих растений, пыль, бельевые клещи, погодные условия, эмоции и другое. Всем пациентам выставлен диагноз: бронхиальная астма со среднетяжелым персистирующим и неконтролируемым течением.

Все больные нуждались в базисном лечении ИГКС и получали комбинированный препарат (сальматерол + флутиказон), то есть «Серетид Мультидиск» 50/250 – 1 раз в сутки. Дополнительно был назначен антагонист лейкотриеновых рецепторов Монтелукаст

(«Класт»), производитель – АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», по 10 мг 1 раз в день.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты, включенные в исследование, ежедневно вели дневник наблюдений, где отражалась динамика дневных и ночных симптомов астмы, суточная потребность в β₂-агонистах короткого действия, пиковая скорость выхода, а также нежелательные явления, связанные с терапией (если они были). Все пациенты через 4 недели достигли положительной динамики. Отчетливая положительная динамика отмечалась по клиническим симптомам и показателю ПСВ на фоне терапии Монтелукастом («Класт»). Количество приступов удушья, включая дневные и ночные симптомы, сократилось уже в течение 1-й недели лечения у 57% больных, а к четвертой неделе – у 42%. Потребность в ИГКС все 4 недели оставались у 100% больных (таблица).

Таблица – Потребность в ИГКС у больных бронхиальной астмой

Анализируемые параметры	Исход	Первая неделя	Четвертая неделя
Количество приступов астмы в неделю	35 (100%)	20 (57%)	15 (42%)
Потребность в ИГКС	35 (100%)	35(100%)	35 (100%)
Побочные эффекты	2	2	1
Общая эффективность, состояние	35 (100%), неудовлетворительное	20 (57%), удовлетворительное	15 (42%), хорошее

Динамика аускультативных симптомов, жесткое или ослабленное дыхание с сухими хрипами имели более выраженную тенденцию к улучшению в период лечения. Также наблюдался положительный эффект у пациентов с одышкой, оцениваемый по шкале mMRC. До лечения у всех больных кашель носил приступообразный характер, к концу 4-й недели лечения у 30 больных (58%) был продуктивным. Проведенный анализ динамики спирометрических показателей, а также пикфлоуметрически определяемой вариабельности ПСВ выявил улучшения показателей ОФВ₁ до пределов 65%, то есть у большинства больных обструкция бронхов была обратимой.

Больные хорошо переносили препарат «Класт». У 2 пациентов отмечены побочные эффекты в виде головной боли и боли в животе, однако они не привели к отмене препарата. Не рекомендовалось применять Монтелукаст («Класт») для купирования бронхоспазма при острых приступах бронхиальной астмы, в том числе астматическом статусе.

ВЫВОДЫ

Комплексная терапия БА с включением лекарственного препарата «Класт» в дозе 10 мг/сут положительно влияет на клиническую динамику БА, ускоряет срок наступления уровня контроля БА. Применение «Класта» в комплексной терапии БА оказывает положительный эффект на динамику аускультативных явлений, количество приступов удушья и одышку, улуч-

шает показатели ПСВ. При применении Монтелукаста («Класт») не обнаружено статистически значимых побочных эффектов. Общая эффективность лечения на 1-й неделе лечения была удовлетворительной у 20 (57%) пациентов, на 4-й неделе – у 15 (42%).

ТҮЙІНДЕМЕ

Г.М. БАЙДИЛДАЕВА,

Яссауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің клиникасы, Шымкент қаласы

БРОНХТЫ ДЕМІКПЕНІ ЕМДЕУДЕ «КЛАСТ» ЛЕЙКОТРИЕН РЕЦЕПТОРЛАРЫНЫҢ АНТАГОНИСТІН КЛИНИКАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

Мақалада бронхты демікпенің комплексті терапиясында 10мг/тәулігіне мөлшерінде «Класт» лейкотриен рецепторларының антагонисті енгізілген ем нәтижесі сипатталады, оның бронхты демікпенің клиникалық динамикасына оң әсер етіп, бронхты демікпенің бақылауға жету мерзім деңгейін тездетеді және пре-

паратты жақсы төзе алушылық орын алған.

Түйін сөздер: бронхты демікпе, лейкотриен рецепторларының антагонисті, монтелукаст, ингаляциялық глюкокортикостероидтар.

SUMMARY

G.M. BAIDILDAEVA,

clinic of the International Kazakh-Turkish university of Yassavi, Shymkent city

EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION CLAST – LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONIST IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

Experience of clinical application of leukotriene receptor antagonist KLAST in treatment of Klast in a dose of 10mg/days which positively influences on clinical to the BA loudspeaker is described, term of approach of level of control BA is accelerated and good shipping of a preparation is noted.

Keywords: bronchial asthma, antagonist of leukotriene receptors, montelukast, inhaled glucocorticosteroids. ■

Литература:

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад национального института «Сердце, Легкие, Кровь» и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология, 1996. Прил.: С. 1-166.
2. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль – М: Фармарус Принт. – 1998. – 252 с.
3. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved. A hypothesis-generating study // Eur. Respir. J. 2001. Vol.17.P. 589-595.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Ванкомицин может привести к поражению почек у детей

Антибиотик ванкомицин, который используется для лечения тяжелых и устойчивых бактериальных инфекций, может вызвать серьезные побочные эффекты у детей. По данным исследования, проведенного в США, у 14 процентов детей развилось поражение почек в связи с применением препарата. Результаты были представлены в журнале *Annals of Pharmacotherapy*. Ученые из Университета Джона Хопкинса (Johns Hopkins University) в Балтиморе проанализировали данные 175 детей, получавших ванкомицин в Университете Джона Хопкинса в период с 2009 по 2010 гг. Дети получали препарат в связи с тяжелыми инфекциями кожи, костей, сердца, легких, головного мозга или в связи с инфекциями, вызванными метициллин-резистентным золотистым стафилококком. У 14 процентов участников исследования было отмечено поражение почек. С повышением дозы препарата риск повышался: для каждой дополнительных пяти миллиграммов ванкомицина на килограмм массы тела вероятность развития почечной недостаточности увеличивалась на 16 процентов. При этом с каждым дополнительным днем лечения вероятность увеличивалась на одиннадцать процентов. Если дети к тому же получали другие лекарственные препараты, действующие на почки, риск повышался в пять раз. В среднем дети, у которых развилось поражение почек, получали более высокую дозу ванкомицина – на десять мг/кг массы тела больше – в течение среднего периода длительностью восемь дней. Дети без поражения почек получали препарат в течение всего четырех дней. Один из руководителей группы авторов Карлтон ЛИ (Carlton Lee) считает, что исследование четко продемонстрировало срочную необходимость в новых препаратах, которые имеют сопоставимый терапевтический эффект, но не оказывают серьезных побочных эффектов на детей. Ванкомицин следует назначать только после детальной оценки общего состояния здоровья ребенка и после попытки применения других препаратов, при этом необходимо тщательно и часто контролировать функцию почек.



remedium.ru

УДК: 616.7

E.K. DUISEMBEKOV¹, A.R. KHALIMOV¹, I.T. KHURMAYEV², L.N. TANASHEVA¹, G.ZH. AKHANOV¹,
Doctor of Medical Sciences, Head of the Chair of Neurosurgery; Candidate of Medical Science, assistant professor of Neurosurgery KazMUNO¹; Head of the neurosurgery department №2 City Hospital №7²; Candidate of Medical Science, Associate Professor; Assistant of the Department of Neurosurgery KazMUNO¹, Almaty city

CERVICO-OCCIPITAL INJURY IN THE STRUCTURE **OF CRANIOCEREBRAL TRAUMATISM**

Mechanism the cervico-occipital trauma determines the different clinical forms of brain damages both on the place of application of a traumatic force and in the zone counterblow. Errors in diagnosis of COT are up to 50%, respectively the remedial measures are delayed, including the 10% of life-saving situations for the victims.

ANNOTATION

The article covers the most common forms of the cervico-occipital trauma (COT) based on analysis of 141 patients with COT observation at Almaty city clinical Hospital №7. The most characteristic clinical and instrumental methods of diagnosis of craniovertebral damages are given here.

Key words: craniocerebral trauma, cervico-occipital injury.

Cervico-occipital trauma (COT) – a kind of traumatic brain injury (TBI), during which both supratentorial and subtentorial brain structures, cervico-occipital area – the vertebral arteries, the upper cervical vertebrae, sympathetic plexuses, musculo-ligament-articular apparatus of a neck. COT compiles 20-25% of TBI which forces the need to allocate this category into a special group.

In our opinion, the most frequent clinical forms of COT which are identified on the mechanism of occurrence may include the following:

1. Traumatic lesion of a «counterblow» type – damage of the frontal and temporal lobes of the brain.
2. Traumatic lesion in the kick spot – damage of brain structures of supra – and sub-tentorial localization:
 - 1) fracture of the occipital bone;
 - 2) injuries of the occipital lobes of the brain;

- 3) injuries cerebellum;
- 4) injuries of the brain stem;
- 5) occipital hematoma;
- 6) the posterior fossa hematoma – epidural, subdural and inter-cerebellum ones.

7) 3. Traumatic lesions of a «cutting» type – breaks of the atlanto-occipital joint fractures, the «executioner's» fracture.

8) 4. Traumatic lesion to the bending mechanism – fractures of the odontoid dens of Axis with a front shift, transdental dislocations of the atlas, atlanto-occipital gap ligament, and hyperextension of the vertebral arteries.

5. Traumatic lesions on the extensor mechanism – the rear arch of the atlas fractures, fractures of the odontoid dens of Axis with backwards shift, and compression of the vertebral arteries.

6. Traumatic lesion with axial traumatic force – Jefferson fractures.

7. Traumatic lesion with rotary mechanism – rotary subluxation of the atlas.

8. Traumatic musculo-fascial unit of the neck – all traumatic mechanisms.

MATERIALS AND METHODS

In the neurosurgical departments of the City Clinical Hospital №7, there were examined 141 patients injured during the acute period of COI.

Table – Distribution of patients with COI by age and sex

Gender	Age groups (years)					Total
	16-25	26-35	36-45	46-55	over 55	
Women	35	24	14	2	1	76
Percentage	46,0	31,6	18,4	2,6	1,3	53,9
Men	31	16	14	3	1	65
Percentage	47,7	24,6	21,5	4,6	1,5	46,1
Total	66	40	28	5	2	141
Percentage	46,8	28,4	19,8	3,5	1,5	100

In 45.5% of cases the cause of injury were the direct effects on the neck and occipital area due to a fall with the back of a head and punches to the neck and back of a neck; in 35.3% of injuries were the cause of «whiplash» mechanisms, in 14.4% – indirect mechanisms with blows to the head.

RESEARCH RESULTS

Cerebral symptoms – headache was observed in all patients with COT and was identified with unilateral localization (74.6%) with irradiation of the pain from the occipital area towards the temporal and frontal parts. Increase in the intensity of headache occurred during a prolonged fixation of the head in certain positions and while keeping the head in forced positions (23.7%). Dizziness was detected in patients with COI in 56.7% of cases. The occurrence of vertigo provoked by head rotation, usually it had a labyrinthine character with paroxysmal course, stereotyped flow with repeated attacks, the combination of it with the cochlear and vestibular-vegetative reactions (33.4%). Visual disturbances occurred in 15.2% of the victims, sometimes on the background of a headache (12.0%) when patients reported about blunt arching pain in the eyeballs.

There was lack of clarity of vision in the form of sensation of veil before the eyes and blurred vision (12.4%), or the appearance of it when moving the head (6.7%). Auditory damage was observed in 18.0% of patients with COT, while noting the noise in the ear and hearing loss (15.3%) which had an intermittent and positional character and was usually accompanied by dizziness.

Cervical Symptoms. Pains in the neck were observed in all patients with COT, they usually occur on the background of headache (51.1%); they radiate to the neck area and shoulder girdle (57.0%).

Various muscle group tension of the neck was observed in all cases; movement disorder of the cervical spine was observed in 89.6% of patients; forced position of the head was noted in 38.9% of patients; instability of the heads in 32.9%. Cervical radicular syndrome was observed in 21.4% of patients with COT.

Instrumental methods of diagnosis of COT: during the spondylography of the cervical spine, two patients were identified to have fractures of the odontoid process of Axis (1.4%); during craniography, 19 patients with COI (13.5%) were identified to have fractures of the occipital bone. CT C1-C2 vertebral subluxation of the atlas was revealed in 54 patients (38.3%), due to the damage to the ligamentous apparatus of the atlanto-axial joint.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the brain and the craniocervical transition has identified pockets of brain injury of 12 patients (8.5%), signs of subarachnoid

hemorrhage among 14 patients (9.9%), swelling of the brain among 26 patients (18.4%).

During the transcranial Doppler ultrasound and duplex examination of vessels of the head and neck, 38.6% of the patients were recorded with signs of angiodystonia, mainly in the vertebral artery, 16.4% of the patients were noted to have signs of venous outflow from the cranial cavity along with signs of arterial dystonia, 19.8% of the patients showed signs of extravasal compression of one vertebral artery and 7.1% – two vertebral arteries on the background of the appearance of irritation in the vertebral-basilar pool. Electroencephalogram (EEG) identified 32.1% of patients having moderate brain changes, 27.1% – signs of moderate dysfunction of nonspecific brain structures, 11.4% – moderate signs of dysfunction of stem structures, 8.5% – focal changes and 6.5% – dysrhythmia. Echoencephalography (EchoEG) recorded the signs of intracranial hypertension among 75.7% of the victims. Consultation of an ophthalmologist revealed 49.3% of patients having stagnation in the eye fundus.

ТҮЙІНДЕМЕ

**Е.К. ДЮСЕМБЕКОВ¹, А.Р. ХАЛИМОВ¹,
И.Т. КУРМАЕВ², Л.Н. ТАНАШЕВА¹, Г.Ж. АХАНОВ¹,**

*медицина ғылымдарының докторы,
нейрохирургия кафедрасының меңгерушісі;
медицина ғылымдарының кандидаты, Қазақ
медициналық үздіксіз білім беру университетінің
нейрохирургия кафедрасының доценті¹;
№7 Қалалық клиникалық аурухананың №2
нейрохирургия бөлімінің меңгерушісі², медицина
ғылымдарының кандидаты, доцент; Қазақ
медициналық үздіксіз білім беру университетінің
нейрохирургия кафедрасының көмекшісі¹*

БАС СҮЙЕК-МИ ЗАҚЫМЫ КЕЗІНДЕГІ МОЙЫН- ЖЕЛКЕ ЖАРАҚАТЫ

Мақалада Алматы қалалық №7 клиникалық ауруханасында 141 науқасты бақылау бойынша мойын-желке нейрожарақатының ең жиі кездесетін клиникалық түрлерінің сараптамасы берілген.

Түйін сөздер: бас сүйек-ми зақымы, мойын-желке жарақаты. ■

Literature:

1. Bellabarba C., MD; Sohail K. Mirza S., MD; Alexander G. MD; Frederick A. Mann F., MD; David W., Newell D., MD; Jens R. Chapman J., MD. Diagnosis and Treatment of Craniocervical Dissociation: One Institution's Experience with 17 Consecutive Survivors over 7 Years MD Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, Washington, USA. – Journal of Orthopaedic Trauma: Volume 20(8) September 2006. – P. 584-586.
2. Lutsyk A.A., Ratkin I.K., Nikitin M.N. Craniovertebral injuries and diseases. – Novosibirsk. – 1998. – P. 552.
3. Rubin A.M., Woolley S.M., Dailey V.M., Goebel J.A. Postural stability following mild head or whiplash injuries [see comments]. // Am. J. Otol., 1995, Mar., 16(2), P. 216-221.
4. Evans R.W. Whiplash injuries // Outcome after head, neck and spinal trauma. A medicolegal guide. – Oxford: Butterworth-Heinemann. – 1997. – P. 359-372.

Е.С. МАМБЕТАЛИН, А.Ш. БАЙСУЛТАНОВА, Ж.А. КУЛАНЧИЕВА, А.О. САПАРОВА,
 профессор кафедры геронтологии; кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой геронтологии; кандидат медицинских наук, заведующая отделом науки; ассистент кафедры геронтологии, Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭРИТРОЦИТУРИИ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СКРИНИНГА ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА АЛМАТЫ)

Эритроциты у человека функционируют в крови максимум 120 дней, в среднем же 60-90 дней. Старение эритроцитов связано с уменьшением образования в них количества АТФ в ходе метаболизма глюкозы в этой клетке крови. Уменьшенное образование АТФ, ее дефицит нарушает в эритроците процессы, обеспечиваемые ее энергией, как то восстановление формы эритроцитов, транспорт катионов через его мембрану и защита компонентов эритроцитов от окисления. Мембрана теряет сиаловые кислоты.



Гематурия (эритроцитурия) является ведущим симптомом в клинике патологии почек и мочевыводящих путей. Под гематурией понимают появление форменных элементов крови (именно эритроцитов) или их компонентов (гемоглобина) в моче. В связи с этим понятие «гематурия» включает в себя понятия «эритроцитурия» и «гемоглобинурия».

В норме в моче при проведении общего анализа либо нет эритроцитов, либо их количество при подсчете в камере Горяева не превышает 1-2 элементов в поле зрения, а при исследовании мочи по Нечипоренко – более 1 000 эритроцитов в 1 мл средней порции мочи.

Присутствие эритроцитов в моче может быть вызвано разными причинами. Они также могут примешиваться к моче в выводящих путях.

Почечная гематурия может обуславливаться проникновением в мочу эритроцитов через поврежденную клубочковую мембрану. Подтвердить клубочковое происхождение эритроцитов в моче не всегда легко. Прохождение эритроцитов через клубочковую мембрану обычно сопряжено с четко выраженным проникновением в мочу белков. Эритроцитурия является фактором риска нефрологических (наличие изменённых эритроцитов в осадке мочи) и урологических заболеваний. Это курение, деятельность, связанная с вредным производством, контакт с химическими веществами (красителями), возраст старше 40 лет, наличие в анамнезе расстройств мочеиспускания, рецидивирующая инфекция мочевых путей, резистентная к антибиотикотерапии, длительное использование анальгетиков.

По этиологии выделяют гематурию клубочкового и внеклубочкового генеза. Распространенность эритроцитурии в популяции колеблется от 0,18 до 16,1%. При скрининговых исследованиях в популяции детей гематурия встречается с частотой 1-4% и увеличивается с возрастом, достигая 12-18% в подростковом возрасте [1].

Под воздействием производственных веществ, бытовой химии, лекарственных препаратов возникает тубулоинтерстициальный нефрит токсического генеза. [2]

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 325 жителей города Алматы с подозрением на хронический пиелонефрит, инфекцию мочевых путей и 80 подростков, проживающих в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами:

1 группа (175) – жители «грязных» зон (Алмалинский, Турксибский, Жетысуский районы);

2 группа (150) – жители «чистых» зон (Медеуский, Бостандыкский, Ауэзовский районы);

3 группа (80) – подростки 15-17 лет, жители «грязных» зон Алматы.

Проведено анкетирование, утренняя моча больных исследована с помощью фотометра «Урилюкс» (производства компании «Рош») и тест-полоски Combur 10-Test.

В нефрологическом отделении обследовались с помощью пробы Нечипоренко 402 мужчины призывного возраста. Все они – жители Алматы, направленные на обследование по поводу с хронического пиелонефрита.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эритроцитурия (микрогематурия) обнаружена у 32 (18,5%) человек в 1 группе, у 21 (13,8%) во 2 группе, в 3 группе (подростки) у 15 (18,75%), у 2 (6,6%) у жителей контрольной группы.

Таблица 1 – Распределение уровней эритроцитурии

Группы	Эритроциты, мкл/%				
	10	25	50	250	всего
Контроль	30	1/3,3	1/3,3	-	2/6,6
1 группа (173)	17/9,8	12/6,9	2/1,2	1/0,6	32/18,5
2 группа (152)	27/8,3	8/5,3	2/1,3	1/0,7	21/13,8
1,2 группы (325)	27/8,3	20/6,2	4/1,2	2/0,6	53/16,3
3 группа (подростки)	80	12/15	-	3/3,75	15/18,75

В 1 и 2 группах эритроцитурия обнаружена у 53 (16,3%) человек, из них: минимальная эритроцитурия (10-25 эритроцитов в мкл) – у 47 (14,5%), 50 эритроцитов в мкл – у 4 (1,2%), 250 эритроцитов в мкл – у 2 (0,6%).

В 1-й группе («грязной» зоны) эритроцитурия была у 32 (18,5%) человек, из них: минимальная микрогематурия – у 29 (16,7%), 50 эритроцитов в мкл – у 2 (1,2%), 250 эритроцитов в мкл – у 1 (0,6%).

Во 2-й группе («чистой» зоны) эритроцитурия обнаружена у 21 (13,8%) человека, из них: минимальная микрогематурия – у 18 (11,9%), 50 эритроцитов в мкл – у 2 (1,2%), 250 эритроцитов в мкл – у 1 (0,6%).

В 3-й группе эритроцитурия была у 15 (18,75%) подростков, из них: минимальная микрогематурия – у 12 (15%), 50 эритроцитов в мкл – у 3 (3,75%).

Уровень эритроцитурии наиболее высок у подростков (18,75%), испытуемых 1 группы (18,5%) и 2 группы (13,8%). У жителей «грязной» зоны (взрослые и подростки) эритроцитурия в 1,32 раза выше, чем у жителей «чистой» зоны.

Минимальная эритроцитурия у подростков (15%) в 1,8 раза больше, чем у взрослых (8,3%). Уровень эритроцитурии у представителей 1, 2 групп (18,5%) по сравнению с контрольной группой (6,6%) оказался выше в 2,8 раза.

Эритроцитурия присутствовала при кислой реакции (рН 5) мочи у 19 (54,3 %) испытуемых, при слабокислой реакции (рН 6-6,5) – у 11 (31,4 %), при нейтральной реакции (рН 7) – у 5 (14,3 %). Эритроцитурия сочеталась с лейкоцитурией у 17 (48,6 %).

Если у взрослых частота лейкоцитурии (14,5%) и эритроцитурии (16,3%) примерно одинакова, то у подростков эритроцитурия (18,75%) встречалась чаще в 1,5 раза, чем лейкоцитурия (12,5%). Эритроцитурия отмечалась у 19 (14,5%) взрослых мужчин, из них минимальная эритроцитурия – у 18, у 1 – 250 эритро/мкл.

Эритроцитурия отмечена у 34 женщин (17,5%), из них минимальная – у 29, 50 эритро/мкл – у 3, 250 эритро/мкл – у 2.

Полоски Combur-Test предназначены для визуального и приборного анализа мочи по 10 параметрам. Это определение относительной плотности, рН, белка, глюкозы, кетоновых тел, уробилиногена, билирубина, лейкоцитов, нитрита, крови (эритроциты, гемоглобин) в моче. Применяются в лабораториях и медицинских учреждениях с использованием профессионального скринингового анализатора мочи Urisys 1100 (Урисис 1100). В домашних условиях используются людьми с сахарным диабетом для визуального определения показателей, то есть как обычные визуальные тест-полоски.

При проведении пробы по Нечипоренко (норма – до 1 000 эритроцитов в 1 мл мочи) эритроцитурия обнаружена только у 34 (8,4%) из 402 обследованных, в пределах нормы (до 1 000 эритро/мл) – у 29 (7,2%)

« из них 250 эритро/мл – у 15, 500 эритро/мл – у 12, 1 000 эритро/мл – у 5. Патологическая эритроцитурия свыше 1 000 была у 5 обследуемых, из них 1 250 – у 4, 2 500 – у 1.

При низкой плотности мочи (< 1 010) лизис эритроцитов приводит к ложноотрицательным результатам при микроскопическом исследовании, а использование тестовых полосок дает положительный результат [3].

Мы считаем, что в диагностике микрогематурии следует ориентироваться на данные Combur-Test, нежели на микроскопию осадка.

В современных условиях окружающей среды бесчисленное количество химических веществ воздействует на организмы. Они оказывают влияние и на

уровне мембраны клетки, поэтому при анализе мочи по Нечипоренко у 91,6% обследуемых эритроциты в моче не обнаружены.

ВЫВОДЫ

Эритроцитурия обнаружена у 16,3% обследуемых, из них в 1 группе – 18,5%, во 2-й группе – у 13,8%, в 3 группе – 18,75%, в контрольной группе – 6,6%.

У жителей «грязной» зоны (взрослые и подростки) эритроцитурия в 1,32 раза выше, чем у жителей «чистой» зоны.

При современном состоянии окружающей среды определение эритроцитурии химическим методом (Combur-Test) является более достоверным, чем микроскопия осадка мочи. ■

Литература:

1. Клинические рекомендации. Урология. – 2007. – Москва. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». – 2007. – с.56-68.
2. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. Гематурия: понятие, причины и основы дифференциальной диагностики. / Consilium Medicum. – том 12. – №7, 2010.
3. Руководство по нефрологии. По ред. Р.В.Шрайера. – Москва. – Изд.группа. – «ГЭОТАР-МЕДИА». – 2009. – с.227-230

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Инъекционные гормональные контрацептивы повышают риск ВИЧ-инфекции у женщин

В журнале *Lancet Infectious Diseases* опубликованы результаты нового исследования связи между гормональной контрацепцией и заболеваемостью ВИЧ. Как оказалось, использование оральных контрацептивов не влияет на риск инфицирования, но при применении депо медроксипрогестерона ацетата (Депо-Провера) этот риск умеренно повышается. Исследователи из Университета Калифорнии в Беркли (США) провели систематический обзор и мета-анализ работ, посвященных влиянию гормональных контрацептивов (комбинированных оральных контрацептивов, прогестиновых препаратов и инъекционных контрацептивов – депо медроксипрогестерона ацетата и норэтистерон энантата) на риск заболевания ВИЧ.

Анализ данных 12 наблюдательных исследований, проведенных в странах Африки южнее Сахары и включивших 39 560 женщин, показал 40-процентное повышение риска инфицирования ВИЧ при использовании Депо-Провера. Такое увеличение риска оценивается как умеренное. В общей популяции женщин оно составило 31%, а у женщин с какими-либо факторами, способствующими заражению (например, вовлеченных в коммерческий секс) было больше. При этом не было обнаружено повышения риска у женщин, использующих оральные контрацептивные препараты или норэтистерон энантат. Авторы отмечают, что обнаруженное ими увеличение риска инфекции не оправдывает отказ от использования Депо-Провера у женщин в общей популяции. Подобные действия приведут к тому, что значительной доле женщин будут недоступны безопасные средства контрацепции. Сопутствующее увеличение количества нежелательных беременностей и высокая материнская смертность в развивающихся странах могут вызвать повышение общей смертности среди женщин.

Механизм, определяющий выявленное увеличение риска заражения ВИЧ, неизвестен. Помимо более редкого использования презерватива женщинами, получающими гормональную контрацепцию, эти препараты могут влиять на женские половые пути, флору влагалища или иммунный ответ, повышая подверженность ВИЧ. Остается непонятным, почему повышение риска обнаружено только для инъекционных форм. Авторы отмечают, что необходимо увеличивать доступность разных видов контрацепции для женщин и способствовать использованию безопасных и эффективных методов. Кроме того, нужна работа по созданию новых средств предотвращения нежелательной беременности и распространения инфекционных заболеваний.





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

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 2015 ГОД

Алматы

- 1 мес. – 772,35
- 3 мес. – 2 317,05
- 6 мес. – 4 634,10
- 12 мес. – 9 268,20

Регион: город

- 1 мес. – 782,65
- 3 мес. – 2 347,95
- 6 мес. – 4 695,90
- 12 мес. – 9 391,80

Регион: район/село

- 1 мес. – 786,27
- 3 мес. – 2 358,81
- 6 мес. – 4 717,62
- 12 мес. – 9 435,24

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 «НЦЗЛС», в отделе распространения журнала в Алматы в течение всего 2014–2015 гг.

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

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

Факс: **8 (727) 273 63 80;**

mailto: pharmkaz@dari.kz, pharmkaz@mail.ru

STADA
Стандарт
немецких препаратов



СНУП - сочетание ксилометазолина и морской воды

Состав:

1 мл спрея содержит:

активное вещество – ксилометазолина гидрохлорид 0,5 мг или 1,0 мг;

вспомогательные вещества: вода морская, калия дигидрофосфат, вода очищенная

Показания к применению:

- острые респираторные заболевания с явлениями ринита;
- острый аллергический ринит, поллиноз;
- для улучшения оттока секрета при воспалении околоносовых пазух, а также при катаральном воспалении среднего уха, связанном с простудными заболеваниями.

Способ применения и дозы:

Снуп[®], спрей назальный 0,05%

Детям в возрасте от 2 до 6 лет – по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 1-2 раза в день.

Снуп[®], спрей назальный 0,1%

Взрослым и детям старше 6 лет – по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 1-2 раза в день.

Препарат не следует применять чаще 3 раз в день.

Продолжительность курса лечения не должна превышать 5-7 дней.

РК-ЛС-5 № 018449 от 29.11.2011 г.

РК-ЛС-5 № 018450 от 29.11.2011 г.

Разрешение №КЗ29ВВ00000533 от 30.10.2014 г.

Назальный спрей 0,05 %, 0,1 %

СНУП[®]

двойная помощь при насморке!

Побочные действия:

- жжение и сухость слизистой оболочки носа, чихание;
- возвратный отек слизистой носа (медикаментозный ринит), носовые кровотечения;
- тошнота, рвота;
- аллергические реакции (ангионевротический отек, зуд, кожные высыпания);
- palpitation, тахикардия, повышение артериального давления;
- аритмия;
- головная боль, усталость, сонливость или бессонница, беспокойство, седативный эффект, судороги и галлюцинации (преимущественно у детей);
- апноэ (у детей младшего возраста и новорожденных).

Противопоказания:

- гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата;
- атрофический ринит;
- состояния после трансфеноидальной гипопизэктомии или других хирургических вмешательств, затрагивавших твердую мозговую оболочку, в том числе в анамнезе;
- артериальная гипертензия;
- тахикардия;
- выраженный атеросклероз;
- глаукома;
- беременность, период лактации.

Снуп[®], спрей назальный 0,05%

-детский возраст до 2-х лет.

Снуп[®], спрей назальный 0,1%

-детский возраст до 6-ти лет..

Условия отпуска: Без рецепта.

*Адрес организации, принимающей на территории
Республики Казахстан претензии
от потребителей по качеству продукции (товара).*

Представительство ОАО «Нижфарм»

050043, Республика Казахстан,
г. Алматы, мкр. Хан-Тангири, 556,
тел.: (727) 398-64-91, 398-64-92,
398-64-93, 243-45-03, 243-45-04,
факс: (727) 398-64-95.
e-mail: almaty@stada.kz

**Перед применением изучите инструкцию
по медицинскому применению.**