

ФАРМАЦИЯ

КАЗАХСТАНА



2015

5

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 «НЦЭЛС», 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@dar.kz, pharmkaz@mail.ru

Дорогие читатели и коллеги!

*Т*одовщина 70-летия Великой Победы – «праздник со слезами на глазах» и всенародная память о наших соотечественниках, погибших на полях сражений самой кровопролитной войны 20 столетия. Память о тех, кто с малых лет трудился в тылу, отдавая все для фронта и для победы. Память о санитарках, медсестрах, врачах, что спасали жизни во фронтовых и тыловых госпиталях. О работниках здравоохранения, которые в трудные послевоенные годы, несмотря на разруху и нищету, лечили людей, строили новые поликлиники и больницы. О тех, кто изо всех сил пытался сохранить здоровье детей измученной войной страны.

В честь 70-летия Великой Победы в Национальном Центре экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники состоялось торжественное собрание, на которое была приглашена Надежда Федоровна ШУБАЕВА, ветеран здравоохранения, кавалер Ордена Трудового Красного Знамени, о трудовой биографии которой мы расскажем в июньском номере журнала.

Генеральный директор нашего Центра С.Р. МУСИНОВ рассказал о роли республики во время Великой Отечественной войны. «Уникальная особенность Казахстана, – подчеркнул он, – это многонациональность и толерантность, сформировавшиеся в те тяжелые годы. Именно тогда представители братских республик, чьи территории были оккупированы фашистами, обрели на нашей земле второй дом».

Искренняя любовь и благодарность тем, кто встречал этот праздник, и тем, кто не дожид до Победы! Сколько бы лет не прошло, а 9 мая дети, внуки и правнуки солдат Победы будут выходить в составе Бессмертного полка на улицы наших городов и сел!

Мира и счастья всем!

*От имени редакционной коллегии и коллектива редакции
журнала «Фармация Казахстана»
Ф. СУЛЕЕВА, заместитель главного редактора*

**Ежемесячный журнал о рынке лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники**

№5 (168) МАЙ 2015 • Издаётся с 2001 г.

Учредитель: Министерство здравоохранения и социального развития РК

**Издатель: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники»**

WWW.DARI.KZ

**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)

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
И.Р. Кулмагамбетов
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

TOO VEDA PRESS
РК, г. Алматы, пр. Абая, 68/74
тел.: +7 (727) 266 55 87
Подписано к печати 21.04.2015 г.
Тираж — 800 экз. Заказ №262
Периодичность — 1 раз в месяц

ТЕРРИТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ

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

Журнал зарегистрирован Министерством
культуры, информации и общественного согласия
Республики Казахстан.
Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж
от 19.03.2003 г.

Подписка и распространение журнала:
тел. +7 (727) 273 03 73

Подписной индекс: 75888

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности.

Для оформления первой обложки использована фотография, любезно предоставленная журналом «Достык-Дружба».

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	4
КОНФЕРЕНЦИИ. СИМПОЗИУМЫ. КОНГРЕССЫ Биологические препараты и биосимиляры: инновации во имя здоровья (обзор материалов научно-практической конференция «Биотехнологические препараты и биосимиляры. Международный опыт рационального применения в клинической практике»).....	5
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ <i>Э.Е. НУРАШЕВА.</i> Информированное согласие в клинических исследованиях лекарственных средств.....	15
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ <i>Э.А. СЕРИКБАЕВА.</i> Использование вербальных и невербальных средств общения работниками аптеки.....	18
АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ <i>А.Л. ПАНФИЛОВА, О.В. ЦУРИКОВА, Ю.Е. НИКОЛАЕВА.</i> Исследование показателя «порога готовности платить» за использование инновационных медицинских технологий в лечении больных лейкозами в Украине.....	21
ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА <i>Ж.С. ШАЛХАРОВА, Ж.Н. ШАЛХАРОВА, К.Ж. САДЫКОВА, Г.О. НУСКАБАЕВА.</i> Оценка эффективности Сулодексида (Вессел Дуэ Ф) в улучшении клинико-метаболических показателей, функции почек и картины крови у пациентов с метаболическим синдромом.....	28
<i>С.А. КАБАНОВА.</i> Клинические и ЭЭГ критерии эффективности использования препарата «Пантокальцин» в терапии детей с логоневрозом.....	32
ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ <i>М. KLAUS.</i> European experience with biosimilars.....	35
<i>Ю.А. ОВСЯНИКОВА, К.М. СЫТНИК, В.П. ЧЕРНЫХ, Л.А. ШЕМЧУК.</i> Простой метод синтеза 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов.....	39
<i>А.И. ФЕДИН, Э.Ю. СОЛОВЬЕВА, О.П. МИРОНОВА, А.В. ФЕДОТОВА.</i> Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга: результаты неинтервенционной наблюдательной программы «ТРИУМФ».....	46
<i>Т.В. КРУТСКИХ, У.М. ДАТХАЕВ.</i> Обоснование выбора суппозиторной основы для суппозиторий «Альтабор».....	56

**ПРИКАЗ КОМИТЕТА КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
МЗ И СР РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ОТ 15 АПРЕЛЯ 2015 ГОДА №271**

**«ОБ ОТЗЫВЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ
СРЕДСТВО «ТЕССИРОН», ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ
ОБОЛОЧКОЙ, 75 МГ, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «ГЕДЕОН РИХТЕР» РУМЫНИЯ
А.О., РУМЫНИЯ (РК-ЛС-5 № 018428 ОТ 29 НОЯБРЯ 2011 ГОДА)»**

В соответствии с пунктом 4 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. Отозвать регистрационное удостоверение на лекарственное средство «Тессирон», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг, производитель «Гедеон Рихтер» Румыния А.О., Румыния (РК-ЛС-5 № 018428 от 29 ноября 2011 года).

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 на лекарственное средство.

3. Территориальным департаментам Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социально-

го 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.

Контроль за исполнением настоящего приказа оставляю за собой.

Настоящий приказ вступает в силу со дня его подписания.

Основание: письмо Представительства ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан от 9 апреля 2015 года №304 об отзыве регистрационного удостоверения на лекарственное средство ввиду отсутствия маркетингового интереса.

*Председатель
Н. БЕЙСЕН*

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

**В Алматы состоялось двадцать первое заседание Рабочей группы по
формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных
средств и медицинских изделий в рамках ЕАЭС**

В обсуждении приняли участие около 100 экспертов из Беларуси, Казахстана, Кыргызстана и России. Также присутствовали член Коллегии (министр) по вопросам технического регулирования Евразийской экономической комиссии В.Н. КОРЕШКОВ, вице-министр здравоохранения и социального развития РК А.В. ЦОЙ, члены Евразийской экономической комиссии, эксперты регуляторных органов государств-членов, в том числе Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, руководители НПО и представители фармацевтической общественности.

На совещании рассматривались проекты ряда нормативно-правовых документов. В частности, регистрации и экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий, инструкций по медицинскому применению ЛС, правил определения категорий лекарственных средств, отпускаемых без рецептов, проведения исследования биопрепаратов.

Обсуждались также вопросы, касающиеся общих требований к системе качества фармацевтических инспекторатов государств – членов ЕАЭС. Большой интерес вызвало обсуждение проектов правил внедрения, поддержания и оценки системы менеджмента качества медицинских изделий в зависимости от потенциального риска их применения и ведения номенклатуры медицинских изделий (более подробно – на сайте www.dari.kz).

Следующее заседание Рабочей группы состоится 8-11 июня 2015 года в г. Москве.

*Э. БЕКБОЛАНОВА,
заместитель начальника управления совершенствования фармдеятельности
и международного сотрудничества НЦЭЛС*

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОСИМИЛЯРЫ:

ИННОВАЦИИ ВО ИМЯ ЗДОРОВЬЯ

В апреле 2014 года в Алматы состоялась I Научно-практическая конференция «Биотехнологические препараты и биосимиляры. Международный опыт рационального применения в клинической практике», посвященная вопросам создания и внедрения в широкую клиническую практику биотехнологических препаратов, созданных путем генной инженерии и гибридной технологии.

В последние годы биотехнология развивается весьма интенсивно, что привело к созданию целого поколения высокоэффективных инновационных препаратов пептидной природы, широко используемых при лечении онкологических, эндокринологических и аутоиммунных воспалительных заболеваний. Поэтому конференция вызвала большой интерес у ведущих зарубежных и казахстанских ученых, в числе которых онкологи, ревматологи, эндокринологи, гематологи, клинические фармакологи и фармацевты. Такие форумы дают прекрасную возможность поделиться опытом регистрации ЛС, рассказать о научных разработках, обсудить клинические исследования, получить информацию о внедрении в практическую медицину инновационных биотехнологических лекарственных препаратов.

Целью конференции стало решение проблем, связанных с вопросами регистрации инновационных оригинальных препаратов и биосимиляров, рационального их применения с учётом профиля эффективности и безопасности, взаимозаменяемости и взаимозамещения, иммуногенности. Также многое нужно было обсудить и по фармаконадзору.

С приветственным словом к участникам конференции обратился Генеральный директор РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и ме-

дицинской техники» МЗСР РК, кандидат медицинских наук С.Р. МУСИНОВ. Он отметил, что работа Центра должна быть направлена на создание, в первую очередь, необходимых условий, при которых тщательный контроль над процессом регистрации биологических препаратов и биосимиляров, их клинического использования, фармаконадзора будет основан на тесном сотрудничестве с клиницистами.



Так же с приветственной речью к участникам конференции обратился ректор Казахского медицинского университета непрерывного образования, президент Лиги евразийских ревматологов, директор общественного объединения врачей ревматологов, главный внештатный ревматолог МЗСР РК, доктор медицинских наук, профессор Г.А. ТОГИЗ-БАЕВ. Он отметил, что развитие биотехнологии позволяет внедрять в практику клиницистов уникальные лекарственные препараты, которые действуют на определенный цитокин или рецептор, блокируя развитие патологического сигнала или ответа от поврежденной клетки и дальнейшее прогрессирование заболевания. Ярким примером может служить использование биотехнологических препаратов в ревматологии, когда своевременно начатая терапия позволяет пациенту справиться с заболеванием, остаться социально адаптированным, продолжать трудовую деятельность, не стать инвалидом.



Президент Ассоциации международных фармацевтических производителей в РК, доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент НАН РК В.Н. ЛОКШИН, выступая перед аудиторией, отметил, что сейчас наблюдается большой интерес к биотехнологической отрасли практически у всех про-



изготовителей лекарственных препаратов. Об этом можно судить по числу заявляемых к регистрации лекарств и появлению так называемых биосимиляров, которые внимательно изучают клиницисты с точки зрения не только их сопоставимости с оригинальными биологическими препаратами, но и в целях использования в клинике с позиций эффективности и безопасности.

С первым докладом – «Биотехнологические препараты и биосимиляры. Регистрация в Казахстане» – выступила академик НАН РК, и.о. руководителя департамента фармакологической экспертизы НЦЭЛС Р.С. КУЗДЕНБАЕВА. Она подробно остановилась на вопросах регистрации биологических препаратов в Казахстане, дала исчерпывающую информацию о требованиях к регистрации воспроизведенных биологических препаратов – биосимиляров.



Раиса Салмаганбетовна озвучила проблемы, которые нужно срочно решать. Бурное развитие биологических наук и успехи молекулярной биологии привели к появлению с 1980-х годов новой отрасли – биотехнологии. Одним из главных направлений биотехнологии в области медицины является создание инновационных эффективных лекарственных средств с использованием генной инженерии. Основной компонент генно-инженерных препаратов – биологически активные вещества пептидной природы, выполняющие в организме человека важную физиологическую роль. Генная инженерия позволяет непосредственно вмешиваться в генетический аппарат, применяя технику молекулярного клонирования. Например, с помощью этой техники получены генетически модифицированные сорта зерновых культур, человеческий инсулин (путём использования генно-модифицированных бактерий), эритропоэтин в культуре клеток и новые породы экспериментальных мышей для научных исследований.

Интересен принцип создания таких препаратов. Распознается участок ДНК человека, ответственный за синтез нужного белка. Затем его вырезают и встраивают в ДНК живой бактерии (например, кишечной палочки или дрожжевой клетки). Пересаженный участок ДНК человека в бактерии начинает синтезировать нужные белковые молекулы. Затем наступает этап выделения и очистки этих БАВ. Препараты, полученные таким способом, называют рекомбинантными.

Главная особенность производства биологических препаратов в том, подчеркнула Раиса Салмаганбетовна, что любые изменения и различия в процессе производства приводят к созданию разных биологических продуктов. Сам процесс производства рекомбинантных препаратов состоит из нескольких этапов. Начинается он с выделения необходимого гена, за-

тем клонируется векторная ДНК, после этого – трансфер в клетку и экспрессия клеток хозяина. Затем следует этап производства и процесс очистки.

Раиса Салмаганбетовна считает, что производство биосимиляров дело нужное. Во-первых, биосимиляры в разы дешевле, чем аналогичные препараты из донорской крови человека или другого биологического сырья. Во-вторых, при их производстве не используется донорская кровь, которая может служить источником инфекционных агентов. Рекомбинантные препараты, являясь чистыми от посторонних БАВ, оказывают меньше побочных явлений, их специфическая фармакологическая активность выше, чем у аналогичных природных препаратов.

В зависимости от биологического действия, пояснила Р. Кузденбаева, рекомбинантные препараты можно разделить на группы. Первая – цитокины. К ним относят интерфероны, интерлейкины, факторы роста клеток мозга (колониестимулирующие факторы и эритропоэтины), факторы некроза опухоли и другие. Далее идут гормоны, факторы свертывания крови, ферменты и вакцины. По методу получения и характеру биологического действия рекомбинантным препаратам близки моноклональные антитела. В отдельную группу выделены диагностические тест-системы с использованием рекомбинантных и моноклональных белков.

Большой интерес представляют моноклональные антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы. Гибридная технология получения моноклональных антител впервые описана в 1975 году исследователями Г. Келером и К. Мильштейном (G. Köhler, C. Milstein).

Иммунизация мышей антигеном происходит следующим образом: животному вводится антиген, выращиваются В-клетки селезенки и смешиваются с миеломными клетками, а в среде НАТ выращиваются гибридные клетки. Далее проводится их скрининг на колонии клеток, продуцирующих антитела, после чего выбранные клетки клонируются и выращиваются. Сейчас для коммерческого производства моноклональных антител используют комбинацию клеток мыши либо крысы с клетками человека.

Человеческие моноклональные антитела применяются по-разному. Разработан метод выращивания таких антител из В-лимфоцитов, полученных в лабораторных условиях. На практике же применить его сложно, поскольку клоны человеческих В-лимфоцитов довольно трудно поддерживать в культуре в лабораторных условиях. Более простой путь – воздействие интересующим антигеном на мышей либо крыс, в результате чего развиваются клоны В-лимфоцитов, которые и образуют необходимые антитела.

К сожалению, получение антител посредством гибридом процесс дорогостоящий и длительный. Поэтому биоинженеры научились получать моноклональ-

ные антитела, используя клетки яичника китайского хомячка, так называемые СНО-клетки (Chinese Hamster Ovary). Сегодня вариант признан лучшим в производстве моноклональных антител биоинженерного типа, хотя и он не лишен недостатков. Дело в том, что в получаемых моноклональных антителах фрагментарно присутствовать могут антигены, распознаваемые организмом человека как чужеродные, следствием чего является их отторжение.

Однако, не смотря на сложность и дороговизну технологий производства, прибыль от продаж биофармацевтических препаратов на мировом рынке уже в 2010 году составила \$161 млрд, а в 2015 г. достигнет \$264 млрд. Более динамично растет прибыль от продаж моноклональных антител – с \$37 млрд в 2010 г. до \$60 млрд в 2015 году. Докладчик подчеркнула, что FDA одобрило 18 типов моноклональных антител. Это химерные и моноклональные антитела грызунов.

Для наименования моноклональных антител, продолжила Раиса Салмаганбетовна, разработана система правил. Все названия имеют окончание -mab. К окончанию названия моноклональных антител грызунов добавляется «o» – omab. К окончанию названия химерных антител добавили «xi» – ximab. Названия гуманизированных моноклональных антител получили окончание -zumab. К примеру, популярный иммунотерапевтический препарат Herceptin, применяющийся для лечения рака груди, определяют как Trastuzumab. Являясь химерным моноклональным антителом, используемый в лечении лимфом препарат Rituxan определен как Rituximab.

Р. Кузденбаева отметила, что наибольший объем продаж приходится на цитокины, генно-инженерные гормоны, включая инсулин, коагулянты и терапевтические ферменты. Это препараты, которые ВОЗ относит к приоритетным потребностям медицинского обслуживания населения.

В настоящее время большое внимание уделяется разработке технологий и получению рекомбинантных вакцин против инфекционных и вирусных заболеваний, основанных на использовании отдельных высокоиммуногенных белков патогена. Рекомбинантные вакцины являются альтернативой живым вакцинам и, по заверениям ученых, безопасны.

Далее Р.С. Кузденбаева обратила внимание аудитории на очень важную тему – персонализацию лечения пациента при применении продуктов современных биотехнологий.

Медицинская биотехнология включает в себя разработку и производство продуктов для диагностики заболеваний, их лечения и предупреждения вредного влияния факторов внешней среды на здоровье человека. Направление перспективное для развития персонализированной медицины, которая подразумевает назначение подходящего лекарства конкретному больному на основании особенностей его генома и течения заболевания. Наибольший интерес

представляют так называемые биосовместимые продукты для медицинских целей, не вызывающие иммунного ответа организма. На рынок выходят первые разработки для заместительной и регенеративной медицины, полученные с использованием стволовых клеток, композиты из биodeградируемых материалов для стоматологии, онкологии, травматологии и хирургии.

В перспективе – заместительная клеточная терапия ожогов, трофических язв, трансплантация иммуносовместимых кроветворных стволовых клеток для лечения онкогематологических заболеваний, стволовых клеток костного мозга для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая регенерацию поврежденных органов и тканей. Применение вышеназванных технологий позволит сохранить жизнь многим.

Но для того, чтобы новейшие лекарства попали на рынок той или иной страны, следует соблюсти все необходимые процедуры. Для регистрации (лицензирования) и продажи оригинальных биотехнологических лекарственных препаратов и их воспроизведенных аналогов (биосимиляров) во всем мире, в частности, в странах-участницах ЕАЭС, разрабатывается нормативная база, гармонизированная со стандартами и требованиями ЕМА и FDA. В Казахстане разработаны *Правила проведения экспертизы биотехнологических препаратов*, которые приказом №10 МЗСР РК от 14 января 2015 года внесены в приказ МЗРК №736 от 18 ноября 2009 года «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медтехники».

Раиса Салмаганбетовна напомнила присутствующим, что важнейшей проблемой безопасности биоаналогов есть и остается иммуногенность, которая может иметь существенные клинические последствия для пациента. На иммуногенность может влиять качество лекарственного препарата (например, наличие примесей и/или агрегатов) или изменения в технологии производства. Особенность в том, что иммуногенность нельзя спрогнозировать заранее, для ее установления необходим длительный мониторинг безопасности. Поэтому ВОЗ разработала специальное *Руководство по биосимилярам*, где указано, что проверка на иммуногенность должна проводиться на всех этапах движения лекарственного препарата. Следовательно, фармаконадзор играет в этом вопросе очень важную роль.

Благодаря фармаконадзору удалось систематизировать ряд побочных явлений, характерных при применении новейших лекарственных средств, разработанных с помощью биотехнологий. Например, Инфликсимабу (анти-TNF α моноклональное антитело) при лечении РА свойственны определенные побочные явления:

- инфекции, включая сепсис и туберкулез;
- аутоантитела;
- опухоли, лимфомы;
- анемия;

- нейропатия;
- ухудшение сердечной недостаточности;
- реакции во время инфузий.

Раиса Салмаганбетовна добавила, что при выявлении побочных эффектов важно знать мнение врачей, назначающих своим пациентов биосимиляры. А для этого необходимо заполнить так называемую «Желтую карту» и отправить ее в Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники. Сделать это можно через сайт www.dari.kz, где открыта рубрика «Фармаконадзор», или сообщить по телефону: 8 (727) 273 45 00 (отдел Фармаконадзора).

Многие доктора не заполняют карты-сообщения о побочных эффектах ЛС из-за боязни, что их накажет руководство поликлиники или больницы. Бояться ничего не нужно. Мониторинг побочных действий ЛС необходим для того, чтобы Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗСР РК на основании его результатов принял одно из соответствующих регуляторных решений.

Также Раиса Салмаганбетовна призвала врачей сообщать о побочных явлениях ЛС незамедлительно в экспертную организацию или регуляторный орган.

С докладом «Руководство и опыт работы по биосимилярам в Европейском союзе», посвященным вопросам регистрации биологических препаратов и биосимиляров, выступил доктор Мартин КЛАУС, старший директор компании, осуществляющий управление глобальным бизнесом и деятельностью по развитию продуктов. Он подробно остановился на вопросах регистрации, директивных документах ЕМА, а также основных вопросах, связанных с экстраполяцией показаний для биосимиляров.*



Борут ШТРУКЕЛЬ, профессор, руководитель подразделения биотехнологии факультета фармации Университета г. Любляна (Словения), преподаватель курса фармацевтической биотехнологии, выступил с докладом «Инновационные биологические лекарственные средства и биосимиляры в свете качества, эффективности и безопасности», в котором осветил особенности производства биологических препаратов, их современную классификацию и дальнейшие перспективы применения в клинике.



По информации докладчика, во многих странах официально разрешены к применению биопрепараты:

- в онкологии – трастузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, пертузумаб, обинтузумаб, пинатузумаб, полатузумаб;
- при болезни Альцгеймера – кренезумаб, гантанерумаб;
- при заболеваниях иммунной системы – тоцилизумаб;
- в офтальмологии – ранибизумаб;
- при коронарном синдроме – инклакумаб.

Однако основной проблемой при лечении биопрепаратами остается иммуногенность, которая считается одним из самых специфических и серьезных побочных эффектов. Поэтому, по мнению профессора, необходимо создавать подробные планы фармаконадзора и организовать четкую систему отслеживания побочных эффектов по определенным критериям.

В 2012 году ЕМА разработало *Руководство по иммуногенности риска*. Компании, регистрирующие биопрепараты, теперь должны представлять план управления рисками, чтобы гарантировать не только их выявление, но и минимизацию, осуществлять мониторинг и разрабатывать стратегию смягчения последствий из-за побочных эффектов в постмаркетинговый период.

Также Борут Штрукель напомнил присутствующим, что рынок биопрепаратов расширяется, а их производство становится все сложнее. Поэтому необходимо строго соблюдать правила назначения пациентам этих лекарственных средств, не заменять биопрепараты на их биоаналоги без крайней необходимости во избежание побочных эффектов, которые могут возникнуть только через несколько месяцев после лечения.**

Джоао Эурико Кортес Кабрал да ФОНСЕКА, руководитель Научно-исследовательского отдела ревматологии Института молекулярной медицины, профессор ревматологии и биомедицинской инженерии при факультете медицины университета Лиссабона, руководитель амбулаторного отделения ревматологии Лиссабонского академического медицинского центра, рассказал участникам конференции о риске повышенного иммунного ответа со стороны организма пациента в ответ на введение биологического препарата. Он дал подробные пояснения, почему так важно включение мониторинга иммуногенности биологических препаратов и биосимиляров в обязательную часть Плана управления рисками и фармаконадзора после выхода препарата на рынок.**



Бахытшолпан Габдулхакимовна ИСАЕВА, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой амбулаторно-поликлинической терапии КазНМУ

* Статья размещена в рубрике «Поиск. Исследования. Эксперимент»

им. С.Д. Асфендиярова, поделилась с коллегами результатами собственных исследований при ведении пациентов, получающих биосимиляр инфликсимаба.

В докладе «Особенности применения биосимиляров в клинике» она подробно описала иммуновоспалительные заболевания, являющиеся не только самыми распространенными, но и наиболее тяжелыми. Частота их в популяции приближается к 10%. Яркие представители этого класса заболеваний – аутоиммунные ревматические болезни (РБ).

Они весьма распространены, их трудно диагностировать на ранней стадии, но не надо забывать, отмечает докладчик, что они приводят к быстрому развитию инвалидности и неблагоприятному жизненному прогнозу.

Средняя продолжительность жизни больных РА меньше чем в популяции на 3-5 лет, а системная красная волчанка (СКВ) отнимает у пациентов от 15 до 20 лет жизни.

Распространенность РА в популяции составляет не менее 1% населения, однако социальные и экономические потери сравнимы с ИБС. По статистике, каждый второй больной спустя 5-10 лет от начала болезни становится инвалидом.

Анкилозирующий спондилит (АС) поражает молодых людей в наиболее продуктивном возрасте (20-30 лет). Около 70% пациентов АС через 10-15 лет теряют трудоспособность. Летальность у больных АС также очень высока.

В Казахстане ревматизм и системные поражения соединительной ткани входят в Перечень социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих.

Так что же такое генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)? Это моноклональные антитела (МАТ) к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или «провоспалительным» цитокинам и гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие Т- и В-лимфоцитов.

Им присуща высокая специфичность, обеспечивающая селективное воздействие на определенные звенья патогенеза РЗ в минимальной степени, затрагивающая нормальные механизмы функционирования иммунной системы.

В ревматологии наиболее активно используются мембранные/циркулирующие белки лимфоцитов и цитокины. Последние годы все большее применение получают и биоподобные препараты (биосимиляры).

Биосимиляры, информировала аудиторию профессор Исаева, применяются в странах ЕС с 2006 года. В 2013 году ЕМА рекомендовало к одобрению



первый биосимиляр на основе моноклонального антитела (МАТ), разработанный компанией Celltrion (Южная Корея) и получивший название Ремсима (remsima). Прототипом стал оригинальный препарат Ремикейд (инфликсимаб), являющийся химерическим антителом к ФНО-альфа и применяющийся в течение 15 лет в лечении ряда воспалительных артропатий (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, артриты на фоне болезни Крона и неспецифического язвенного колита).

Биосимиляр разработан и разрешен к применению только при условии соблюдения строгих регуляторных правил. Активная субстанция биосимиляра и оригинального продукта по существу имеют одинаковую биологическую субстанцию. В Казахстане Ремсима был зарегистрирован под названием «Фламмэгис».

После небольшой теоретической части Бахытшолпан Габдулхакимовна поделилась с коллегами собственным опытом применения «Фламмэгиса». Препарат является гибридным мышино-человеческим МАТ, которое высокоаффинно связывается как с растворимой, так и с трансмембранной формами ФНО- α , что приводит к снижению биоактивности этого цитокина, ингибирования лимфотоксина- α (ФНО- β) при этом не происходит. Препарат вводится внутривенно, капельно, в дозе 3 мг/кг массы тела по схеме 0 – 2 – 6 недель, далее – каждые 6-8 недель. За весь период наблюдения (с января 2014 г.) лечение получили 20 больных. Из них 14 страдают АС/аксСпА, 4 – ревматоидным артритом, по 1 больному – с псориатическим артритом и болезнью Бехчета. Таким больным обычно назначают нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты и ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа.

Оценка эффективности терапии больных АС проводилась по индексам BASDAI, ASDAS и критериям ASAS до назначения препарата, через 2 недели и 3 месяца терапии. Критерии ответа BASDAI – 50% (сравнительное или абсолютное на 2 пункта, по 10-бальной шкале) или ASAS – 40%.

На фоне терапии у пациентов сократилось число внеаксиальных проявлений, не отмечалось обострения увеита, уменьшилась интенсивность и продолжительность болей в позвоночнике и суставах, улучшилась подвижность позвоночника, что выражалось в улучшении позвоночных индексов Шобера, Отта, Томайера, «расстояние «затылок – стена». Отмечалось улучшение сна и сокращение времени утренней скованности.

Помимо положительного эффекта при применении биосимиляра инфликсимаба отмечены нежелательные: слабость в кистях, 37,2° С (после 1-й инфузии) и явления крапивницы (после 2-й инфузии) – 1 пациент, повышение трансаминаз в 4 раза и эозинофилия – 1 пациент, повышение трансаминаз в 2 раза – 1 пациент, инфузионные реакции (крапивница, боль в животе, грудной клетке) – 2 пациента.

На основе мониторинга пациентов Б. Исаевой были сделаны определенные выводы об особенностях применения препарата «Фламмегис» в клинике. Ею отмечена, прежде всего, меньшая стоимость препарата по сравнению с оригинальными ЛС, что позволяет пациентам, особенно страдающим АС, находиться на длительной терапии. По эффективности препарат не уступает инфликсимабу, переносится пациентами удовлетворительно, безопасен при применении.

О сопоставимости оригинальных препаратов и биоаналогов в онкологии, рисках при их замене и взаимозаменении, переключении с одного биоаналога на другой в клинической практике рассказала Елена Владимировна АРТАМОНОВА, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина (г. Москва).



Е. Артамонова обратилась к гармонизации изучения и регистрации биоаналогов. Процесс начинается с предклиники, то есть интенсивного изучения механизмов действия, эффективности и токсичности *in vitro/in vivo* в сравнении с оригинальным препаратом. Затем проводятся клинические испытания, в ходе которых определяется фармакологическая сопоставимость (сравнительное фармакокинетическое исследование биосимиляра с оригинальным препаратом у здоровых добровольцев или больных), терапевтическая – сравнительное исследование III фазы по оценке эффективности и токсичности оригинального препарата и его аналога в рамках конкретного показания у гомогенной группы больных. Следующая ступень – фармаконадзор. Надо отметить, что регистрация оригинальных биопрепаратов существенно отличается от этой процедуры у биосимиляров. У последних она упрощенная, допустима после минимальных клинических исследований. Это положение привело к тому, что до 2012 года о многих биоаналогах клиницисты вообще ничего не знали. К примеру, клинические испытания биоаналога оригинального препарата Нейпоген® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария) свелись к одному открытому несравнительному исследованию при раке молочной железы (n=21), когда препарат применялся на 2-м цикле ХТ, а сравнение проводилось с 1 циклом (без КСФ). Публикация также была всего одна.

Еще один важный аспект при лечении биопрепаратами и их аналогами – взаимозаменяемость. Взаимозаменяемы препараты, доказавшие свою фармакологическую и клиническую сопоставимость, условную идентичность и с некоторыми допущениями. Особые требования должны, предупреждает докладчик, предъявляться к биосимилярам МКА, так как они имеют сложную структуру и комплексный механизм действия.

Решение о показаниях принимается на основе демонстрации схожей эффективности и безопасности. Нужно собирать данные по выживаемости, допускается оценивать другие конечные точки. На всех этапах должна быть продемонстрирована сравнимая по типам, частоте и степени выраженности НЯ безопасность и иммуногенность.

Текущие клинические исследования биоаналогов трастуумаба и ритуксимаба в качестве главной цели оценивают AUC, объективный ответ (ORR, pCR) и безопасность.

На следующем этапе (при регистрации оригинальных препаратов) основной целью должна стать оценка выживаемости. И на этом этапе есть нерешенные проблемы, касающиеся иммуногенности и оценки отдаленной токсичности.

Факторы, обуславливающие иммуногенность, связаны и с пациентом, и с препаратом. По отношению к пациенту можно выделить наиболее важные:

- генетическую предрасположенность (MHC аллели);
- сопутствующую терапию (интерферон);
- иммуносупрессию (опухоли);
- активацию иммунной системы, обусловленную инфекцией;
- этнические особенности;
- предшествующее лечение.

С препаратом связывают структурные особенности, гликозилирование, примеси, рецептуру, хранение и агрегаты.

В конце выступления Елена Владимировна подвела некоторые итоги. Применение терапевтических МКА значительно улучшило результаты лечения большого числа злокачественных опухолей. Патенты на ряд МКА первой генерации истекают, что приводит к созданию их копий. Нарушение состава молекулы (гликозилирования) может привести к изменению эффективности или функций *in vivo*, минимальные изменения в структуре МКА способны вызвать иммунный ответ, ограничивающий терапевтическую активность и увеличивающий частоту нежелательных явлений.

Также важно совершенствовать законодательную базу по изучению, регистрации и применению биоаналогов. Представляется целесообразным внедрение европейской модели оценки биоаналогов с доказательством сначала фармакологической, а затем и клинической сопоставимости. Нужно также интенсифицировать процесс сертификации отечественных фармпроизводств по стандартам GMP и улучшать фармаконадзор и фармакоконтроль.**

Ольга Константиновна ВИКУЛОВА, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая отделением эпидемиологии и государственного регистра сахарного диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (г. Москва) поделилась с коллегами информацией о безопасности ис-

пользования биосимиляров, особенностях, экстраполяции показаний, взаимозаменяемости в клинической практике на примере определенных препаратов (доклад «Биотехнологические препараты и биосимиляры: Проблемы взаимозаменяемости и замещения»).**



Докладчик начала с определения «биосимиляр» и особенностях его белковой структуры, а также рассказала об отличиях от химических лекарственных средств и области применения.

Докладчик информировала, что, в отличие от дженериков, требования к регистрации биосимиляров (согласно регуляторным нормам ЕМА) включают полный пакет документов:

- характеристику состава и свойств препарата;
- характеристику технологии производства;
- характеристику ФК и ФД;
- данные доклинических исследований (в том числе токсичность на живых моделях);
- данные клинических исследований эффективности и безопасности терапии (с обязательной оценкой иммуногенности);
- долгосрочный план управления рисками (фармаконадзор).

Роль фармаконадзора докладчик осветила более подробно, так как в связи с ограниченностью периода наблюдения в клинических исследованиях ряд нежелательных эффектов, в том числе иммуногенность, может быть не выявлен до регистрации препарата.

Поэтому необходим план управления рисками – программа долгосрочного контроля безопасности терапии, направленная на выявление всех клинически значимых нежелательных эффектов уже после регистрации препарата.

Одним из важнейших вопросов использования биосимиляров, по мнению О.К. Викуловой, является взаимозаменяемость с оригинальными биологическими препаратами. Решение о взаимозаменяемости и/или замещении БС выносится за рамки регулирования ЕМА и входит в компетенцию национальных органов 30 стран-членов ЕС (они имеют доступ ко всей необходимой научной доказательной базе, чтобы обоснованно принять данное решение). Автоматическое замещение оригинальных препаратов на биосимиляры запрещено на законодательном уровне в Норвегии, Швеции, Финляндии, Ирландии, Испании, Чехии, Словакии, Венгрии, Румынии, на Кипре. Примечательно, что в странах ЕС для биологических препаратов, признанных взаимозаменяемыми, разрешено автоматическое их замещение на уровне аптек без участия медицинского специалиста.

Еще один важный вопрос, по мнению лектора, это использование международного непатентованного

наименования (МНН). Биосимиляры не имеют собственного МНН, так как оно одинаково у оригинаторов и БС (ЕМА/837805/2011). Согласно нормативному регулированию ЕМА обращение биосимиляров под торговым наименованием носит лишь рекомендательный характер (СНМР/437104/2005). В 46% стран ЕС (13 из 31) назначение терапии по МНН является обязательным или рекомендуется (GaVi Journal 2015; 4(1)). К чему приводит такое положение дел?

Провоцируется множественное переключение терапии без медицинских показаний для больного, а осуществление фармаконадзора по международному непатентованному названию не дает идентифицировать биосимиляр, что приводит к отсутствию надлежащего контроля за долгосрочной безопасностью терапии.

Поэтому Всемирная организация здравоохранения выступила с инициативой о введении дополнительного классификатора биологических препаратов. Предлагается добавлять 4-буквенный код для всех биологических препаратов, причем запрос подается в INN секретариат ВОЗ добровольно.

Следует остановиться на маркировке биосимиляров. SmPC (Summary of products characteristics) – нормативный документ, который одобряется в рамках разрешения к клиническому применению ЛП. В ЕС SmPC биосимиляров не содержит данных о собственных клинических исследованиях БС и не отличается от SmPC оригинатора.

PIL (Package Information Leaflets) содержит информацию по безопасности и инструкции по применению ЛП для пациентов. По существующим правилам в ЕС PIL не содержит указаний, что данный ЛП является биосимиляром.

Резюмируя выступление, Ольга Константиновна дала короткую информацию о практике российского регулирования биоаналогов. С учетом разных регуляторных требований в разное время (ФЗ-86, ФЗ-61) в РФ зарегистрировано более 40 БП, называемых «биоаналогами». Большинство из них не проходили комплекса сравнительных исследований при регистрации или были зарегистрированы по «генерическому» принципу.

До недавнего времени на законодательном уровне отсутствовали специализированные требования к регистрации биоподобных препаратов. Поправками, внесенными в ФЗ-61 в декабре 2014 года, вводятся отдельные требования для БП и биоподобных препаратов.

Федеральный закон №429-ФЗ «О внесении изменений в ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» вступает в силу с 1 июля 2015 г. В нем даны некоторые определения, касающиеся биологических препаратов и их аналогов, взаимозаменяемости БП и БС и терапевтической эквивалентности.

Разработано Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в ЕАЭС, которое вступает в силу с 1 января 2016 г. Основные принципы, отраженные в документе:

- соответствие современным стандартам надлежащих фармацевтических практик;
- гармонизация и унификация требований законодательств государств-участников в сфере обращения ЛС;
- обеспечение единства требований к качеству, эффективности и безопасности ЛС, находящихся в обращении на территории Союза;
- разработка и применение одинаковых или сопоставимых методов исследования и контроля при оценке качества, эффективности и безопасности ЛС;
- гармонизация законодательства в области контроля.

Одной из самых актуальных проблем современной медицины – лечению рассеянного склероза – посвятила выступление доктор медицинских наук, профессор Алмагуль Сейдуалиевна ЖУСУПОВА, заведующая кафедрой невропатологии с курсом психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астана» (тема доклада – «Рациональная терапия рассеянного склероза»).



Рассеянный склероз (РС) – широко распространенное димимунное дегенеративное заболевание ЦНС, поражающее в основном лиц молодого возраста и неизбежно приводящее на определенной стадии своего развития к инвалидизации. Абсолютное лидерство РС, как очень дорогостоящего заболевания, определяется ранним началом заболевания, значительной продолжительностью жизни больных, дороговизной современных методов диагностики и лечения. К примеру, в США средние затраты на одного больного РС в год составляют \$34 000. В Казахстане подобные экономические исследования не проводились.

В Казахстане количество официально зарегистрированных больных РС составляет 430 человек, но, по приблизительной оценке неврологов, число больных доходит до 1 500 человек.

По мнению докладчика, последняя информация о распространенности рассеянного склероза в мире весьма тревожна.

Возвращаясь к теме дороговизны лечения РС, Алмагуль Сейдуалиевна подробно остановилась на препаратах, которые назначаются пациентам. ПИТРС – это аббревиатура, обозначающая препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Они не способны излечить болезнь, но в значительной степени меняют течение болезни, предупреждая развитие экзacerbации и замедляя развитие инвалидизации. ПИТРС – препараты биологические, представляющие собой белки, по структуре и функциям идентичные или близкие к эндогенным человеческим цитокинам, гормонам, антителам, ферментам.

Интерфероны бета и глатирамера ацетат являются препаратами первого выбора при РС. Эффективность и

безопасность этих ЛС доказаны в крупных мультицентровых рандомизированных клинических испытаниях с использованием двойного слепого метода и плацебо и подтверждены результатами длительного постмаркетингового наблюдения. Испытания показали, что регулярное проведение «профилактического» лечения безопасно, позволяет достоверно уменьшить частоту и тяжесть обострений, а также в некоторой степени замедлить прогрессирование инвалидности, особенно при ремитирующем течении РС.

В Казахстане интерфероны в качестве лекарственного средства при лечении РС применяются с 2011 года. Они зарегистрированы исключительно как оригинальные (инновационные) препараты. Это Бетаферон («Байер Шеринг Фарма АГ», Германия), Ребиф («Мерк Сероно С.п.А», Италия), Авонекс («Биоген Айдек Лимитед», США), Копаксон («Тева» Израиль).

В 2012 году в РК зарегистрированы биоаналоги Ронбетал (интерферон бета-1b, ЗАО «БИО-КАД», Россия), Инфибета (интерферон бета-1b, ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия), Генфаксон-22 и генфаксон-44 (интерфероны бета-1a, «Лаборатория Тьютор САСИ-ФИА», Аргентина), Синновекс (интерферон бета-1a, «СиннаГен Ко», Иран).

К сожалению, констатирует докладчик, в настоящее время отсутствуют клинические исследования, подтверждающие биоэквивалентность препаратов Инфибета и Бетаферон. Поэтому должно быть проведено комплексное исчерпывающее сравнение биологического эталона и биоаналога с помощью различных методов до установления их равноценности.

Подводя итоги, А. Жусупова сделала ряд выводов. На сегодняшний день в Казахстане назначение ПИТРС происходит не по медицинским показаниям, а решающее значение имеют результаты тендеров, проходящих по международным непатентованным названиям БС с самой низкой ценой. В этом случае только выигравший тендер поставщик определяет, какой из препаратов должен получать пациент. После тендера дистрибьютор не дает врачам права выбора, поставляя, как правило, только один препарат. С этим обстоятельством связаны многочисленные жалобы пациентов, отказ от продолжения лечения и проблемы с формированием нереализованных остатков препаратов на складах.

Такое положение дел приводит к нерациональному использованию государственных средств, повышению экономических затрат на лечение, а также к существенному снижению качества лечения молодых пациентов, раннему развитию тяжелой инвалидности, что еще больше увеличивает расходы государства.

В случае же развития побочных реакций ответственность несет лечащий врач, который не имеет адекватной информации по предоставляемым аналогам и возможности заменить препарат при плохом клиническом результате, что резко снижает эффективность и безопасность лечения.

На рынке не должно быть биосимиляров без доказанной равноценной оригинальному средству эффективности и безопасности и абсолютной взаимозаменяемости, а фармакоэкономика должна определить целесообразность введения биосимиляров. А биосимиляры Бетаферона, представленные на отечественном рынке, не имеют пока доказательств биоаналогичности.

Йен ВИНБУРН, медицинский директор кластера «Гемофилия» компании «Пфайзер» (регион Европа) в своем сообщении на тему «Рекомбинантные технологии в гемофилии» подробно рассказал о рекомбинантных факторах свертывания крови, особенностях их производства, внедрения в клиническую практику и перспективах в будущем.**



В рамках конференции проводилась секция «Биологическая терапия в ревматологии». Под председательством профессора Г.А. Тогизбаева ревматологи Казахстана смогли обсудить актуальные вопросы клинического применения биологических препаратов, сделать клинический разбор наиболее сложных случаев, высказать свое мнение в отношении мониторинга и контроля состояния пациента, получающего биологическую терапию, и стратегии дальнейшего лечения.

Перед докторами выступил доктор Джоао Эурико Кортес Кабрал да Фонсека с информацией об организации помощи пациентам ревматологического профиля в Португалии. Информация вызвала оживленную дискуссию, в ходе которой задавалось много практических вопросов о внедрении биологической терапии и ведении регистра пациентов.

Опытом использования в клинике первого биосимиляра инфликсимаба – Фламмэгиса – поделилась с коллегами Райфа Латыфовна ИВАНОВА, профессор кафедры постдипломного образования ГМУ (г. Семей). Клиника ГМУ г. Семей является лидером по клиническому применению первого биосимиляра инфликсимаба, так как имеется успешный опыт лечения данным препаратом 30 пациентов. Тема актуальна, так как в настоящее время регистрация биосимиляра инфликсимаба в Казахстане идет параллельно с его регистрацией в ЕС, что позволило обеспечить доступ к инновационному лечению большего числа пациентов.



В Казахстане, напомнила Райфа Латыфовна коллегам, инфликсимаб применяется уже 15 лет. Однако,

как и в других странах СНГ, широкое его применение невозможно из-за высокой стоимости препарата. Надежды ревматологов связаны с появлением биоаналога инфликсимаба, который зарегистрирован в Казахстане в 2013 году как Фламмэгис. Утвержденными показаниями для назначения Фламмэгиса в нашей стране являются РА и АС. В 2013 году опубликованы результаты двух крупномасштабных рандомизированных двойных слепых мультицентровых исследований при РА (PLANETRA) и АС (PLANETAS), в которых доказана идентичность фармакокинетики, эффективности, безопасности и иммуногенности оригинального и биоподобного инфликсимаба. Фламмэгис и оригинальный инфликсимаб были так же эквивалентны в части влияния на функциональную активность и качество жизни у пациентов с РА и АС. Первые публикации по опыту применению Фламмэгиса появились в Беларуси.

За относительно короткий период, рассказала профессор Иванова, удалось провести эффективное лечение 20 пациентов благодаря тщательному и целенаправленному отбору больных и проведению лечения в специализированном кабинете генно-инженерной терапии, что обеспечило полноценное наблюдение за пациентами в процессе длительного лечения. Пациентам вручали разработанный дневник, в который они записывали изменения своего состояния в период до следующей инъекции препарата. Такая методика позволяла объективно следить за динамикой заболевания и возможными побочными действиями препарата. Результаты показали, что лечение Фламмэгисом при СА является весьма эффективным. Р. Иванова подчеркнула, что у всех больных ни в момент введения, ни в последующий период наблюдения не отмечено каких-либо существенных побочных эффектов. Проведенный после лечения группы больных анализ позволяет сделать следующие выводы:

1. Применение Фламмэгиса у больных с РА и АС сопровождалось значительным снижением активности заболевания по непосредственным результатам.
2. Использование Фламмэгиса в условиях кабинета биологической терапии позволяет сделать заключение в пользу безопасности препарата.

По мере увеличения количества пролеченных больных и сроков отдаленных наблюдений, заключила Райфа Латыфовна, появится возможность конкретизировать не только показания для назначения Фламмэгиса у пациентов, но и определить тактику поддерживающей терапии.

По завершении мероприятия принята резолюция, в которую были внесены основные решения и заключения, принятые в ходе обсуждения всеми участниками Первой казахстанской научно-практической конференции, посвященной биопрепаратам и биосимилярам – препаратам будущего.

Обзор подготовлен Ф. СУЛЕЕВОЙ

** – Презентации являются собственностью правообладателей.

РЕЗОЛЮЦИЯ I МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОСИМИЛЯРЫ. МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

(29 апреля 2015, Алматы, Казахстан)

Стремительное развитие биотехнологии привело к созданию целого направления в медицине и большой группы инновационных оригинальных лекарственных препаратов, которые сегодня позволяют значительно улучшить прогноз в лечении пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, снизить число пациентов, которые теряют трудоспособность, становясь инвалидами, уменьшить смертность от социально-значимых заболеваний и онкологии. Созданные в последние годы генно-инженерные препараты позволили сохранить жизнь и остаться социально адаптированными многим поколениям пациентов. В то же время вопросы обращения биотехнологических препаратов стали еще более актуальными после появления аналогов этих препаратов – биосимиляров. По прогнозам большинства экспертов, мировой фармацевтический рынок к 2020 году на 40% будет состоять из препаратов биологического происхождения. Все это требует более пристального внимания к вопросам регистрации препаратов биологического происхождения, экстраполяции показаний, взаимозаменяемости между оригинальными препаратами и биосимилярами, вопросам безопасности и фармаконадзора.

Учитывая актуальность вопросов биотехнологической медицины и большой интерес медицинской общественности к вопросам регулирования использования биотехнологических препаратов и биосимиляров, участники Конференции считают необходимым внести в данную Резолюцию следующие предложения:

1. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗСР РК и Национальному Центру экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники МЗСР РК (НЦЭЛС):

- ежегодно проводить Международные конференции «Биотехнологические препараты и биосимиляры. Международный опыт рационального применения в клинической практике» с целью предоставления практическим врачам больше информации о биотехнологических препаратах и биосимилярах;

- составить план проведения совместных мероприятий (семинары, круглые столы) для всех регионов Республики Казахстан с целью обучения специалистов, занимающихся лечением социально значи-

мых заболеваний, с использованием биотехнологических препаратов и биосимиляров;

- разработать план по сотрудничеству с ведущими зарубежными учеными и научными центрами в целях реализации совместных проектов в области биотехнологических препаратов и биосимиляров;

- совместно с Департаментом науки и развития человеческих ресурсов рассмотреть и решить вопрос о дополнительном обучении врачей в рамках цикла ежегодных специализаций в КазМУНО, рассмотреть вопрос об увеличении времени на дополнительное обучение по вопросам клинического использования биотехнологических препаратов и биосимиляров, поскольку оригинальные биотехнологические препараты и биосимиляры не являются идентичными по своим качествам и клиническим эффектам;

- с целью более подробного изучения профиля безопасности и иммуногенности биопрепаратов и биосимиляров провести дополнительное обучение клиницистов по фармаконадзору.

2. Учитывая большой интерес клиницистов к вопросам экстраполяции показаний, а так же взаимозаменяемости биопрепаратов и биосимиляров, участники Конференции рекомендуют МЗСР РК и НЦЭЛС рассмотреть вопрос о создании рабочей группы экспертов с целью более детального рассмотрения этих вопросов. А также привлечь экспертов ВОЗ, ЕМЕА для использования международного опыта в этом вопросе (например, предложенный ВОЗ вопрос о присвоении отдельного МНН каждому биосимиляру – биологического квалификатора; не разрешать автоматический переход с оригинального препарата на биосимиляр без одобрения врача и информированного согласия больного).

3. Рекомендовать Оргкомитету Конференции подготовить заслушанные доклады к публикации в журнале «Фармация Казахстана».

Данные решения вынесены для обсуждения и одобрены всеми участниками Конференции. Резолюция будет направлена в Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан для принятия дальнейших решений по обсуждаемым вопросам.

ОРГКОМИТЕТ

НУРАШЕВА Э.Е.,

эксперт департамента фармакологической экспертизы лекарственных средств, Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, г. Алматы

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Информированное согласие – это решение принять участие в клиническом исследовании, составленное в письменной форме, датированное и подписанное, принятое добровольно после надлежащего информирования о характере исследования, его значении, влиянии и риске.



АННОТАЦИЯ

Клиническое исследование (КИ) проводится с участием людей для оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата. Клинические исследования являются неотъемлемой частью процесса разработки новых препаратов. КИ дают возможность получить информацию о том, насколько новый препарат эффективен, какие у него побочные эффекты, и в какой степени они опасны для здоровья и жизни человека.

Ключевые слова: клинические исследования, информированное согласие, конфиденциальность, добровольное согласие, безопасность.

Все клинические исследования должны проводиться в соответствие со стандартами надлежащей клинической практики. Качественная клиническая практика (Good Clinical Practice) – стандарты для планирования, проведения, мониторинга, документирования, контроля клинических исследований, призванные обеспечить достоверность и точность полученных данных, а также соблюдение прав, неприкосновенности и конфиденциальности субъектов ис-

следования. Они затрагивают область защиты прав и безопасности субъектов исследования, участвующих в исследовании, и должны применяться во всех клинических испытаниях. Следование этим правилам служит для общества гарантией того, что права пациентов, участвующих в исследовании, защищены, а результаты исследования достоверны.

Международные правовые акты по вопросам клинических исследований с участием человека – Нюрнбергский код и Хельсинкская декларация – определяют необходимость информирования субъектов исследования. Согласно статье 9 указанной декларации «врач... должен получить свободно данное информированное согласие объекта, предпочтительно в письменном виде». [1,2]

Каждый участник клинических исследований принимает решение самостоятельно, и у каждого участника могут быть на это свои причины. Для одного участника аргументом «за» станет возможность длительно наблюдаться и лечиться у высококвалифицированного специалиста и бесплатно получать самые современные лекарства. У другого стимул к участию в исследовании может альтруистский – принести

пользу другим людям, сделать собственный вклад в научный поиск. Кто-то, наоборот, никогда не будет принимать участия в исследованиях, например, опасаясь побочных эффектов.

В любом случае участнику исследования важно понимать, что с участием в клиническом исследовании сопряжены как польза, так и риски. Исследуемое лекарственное средство может оказаться неэффективным, более того, в ходе его применения могут развиваться серьезные или даже угрожающие жизни побочные эффекты. Участие в исследовании может потребовать больше времени и сил, чем стандартные способы лечения (например, более частых поездок в клинику, приема большего числа препаратов в соответствии со сложным графиком и прочего).

Для правильного проведения клинического исследования необходимо выполнение двух условий, которые играют важную роль в защите прав и обеспечении безопасности субъектов исследования:

1. Получение одобрения Этического комитета (ЭК) и уполномоченного органа. Любое исследование с участием людей в качестве субъектов исследования может быть инициировано только после одобрения комиссии по этике (Этического комитета) и уполномоченного органа.

2. Получение информированного согласия (ИС) субъектов исследования. Пациенты могут участвовать в ИИ только после того, как они получили полную информацию об этом исследовании и дали осознанное и добровольное согласие на участие.

Информированное согласие – процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования. Информированное согласие документируется с помощью письменной, подписанной и датированной формы информированного согласия.

Получение информированного согласия не только регулирует определенную процедуру, предопределяющую серьезное медицинское вмешательство или участие в эксперименте, но и нацеливает на содержательное межличностное общение исследователей и субъектов исследования в течение всего процесса клинического исследования. [3]

Потенциальные субъекты исследования должны быть информированы о целях и методах исследования, исследуемом лекарственном средстве и курсе лечения, об имеющихся альтернативных курсах лечения, потенциальной пользе и риске, а также о возможных осложнениях и неудобствах, которые может принести участие в исследовании, в полном объеме и доступной форме. Контактная информация врача, проводящего исследование, должна содержаться в информированном согласии. Документы информированного исследования (ИС) должны быть написаны простым, общедоступным языком и не должны быть сложными с юридической или медицинской точ-

ки зрения, так как это может затруднить их понимание пациентом. Форма ИС должна быть переведена на родной язык пациента.

Основываясь на полученной и понимаемой информации, потенциальный субъект исследования дает добровольное согласие на участие в исследовании [4]. Его согласие не может быть получено путем какого-либо принуждения. Ответственность за получение ИС от каждого субъекта исследования несет исследователь или любой другой квалифицированный сотрудник исследовательского центра, если главный исследователь возложил на него эту обязанность документально.

Участник исследования имеет право на конфиденциальность личных данных. Медицинскую документацию, помимо врача, может просматривать очень ограниченный круг лиц. Это лица, контролирующие проведение исследования, а именно мониторы, аудиторы и инспекторы уполномоченного органа. Они просматривают документацию только в той мере, в какой необходимо для исследования, и обязаны строго соблюдать принцип конфиденциальности.

В ходе исследования субъект исследования находится под постоянным врачебным наблюдением, ему оказывается необходимая квалифицированная медицинская помощь [5].

Субъект исследования имеет право в любой момент и без объяснения причин выйти из исследования. В некоторых случаях нельзя выйти из исследования немедленно (например, когда опасно сразу отменить препарат, а нужно сокращать его дозу постепенно). В любом случае запрет на немедленный выход испытуемого из исследования будет продиктован заботой о его безопасности, а не иными соображениями. И выход из исследования не окажет влияния на его дальнейшее медицинское обслуживание [6].

В соответствии с международными стандартами приоритетом при проведении клинических исследований является безопасность и благополучие пациентов. Поэтому, чего бы ни требовали интересы науки, врач-исследователь в первую очередь всегда заботится о безопасности пациентов.

Таким образом, каждое исследование, в зависимости от терапевтической области и фазы, имеет свои особенности. Есть вероятность, что пациенты, согласившиеся принять участие в клиническом исследовании, после изучения информации о клиническом исследовании и обстоятельной беседы с врачом откажутся от участия. Однако врач должен всегда быть уверен, что он действовал в интересах больного, а также выполнил свой профессиональный долг и требования к современным научным исследованиям.

ТҮЙІНДЕМЕ

НУРАШЕВА Э.Е.,

ДЗ фармакологиялық сараптау департаментінің сарапшысы, Дәрілік заттарды, медициналық

ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУДЕ АҚПАРАТТАНДЫРЫЛҒАН КЕЛІСІМ

Клиникалық зерттеу – дәрілік заттың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау мақсатында адамдардың қатысуымен жүргізілетін зерттеу. Жаңа препараттарды жетілдіру кезінде клиникалық зерттеулердің алар орны ерекше. Зерттеулер жаңа препараттың қаншалықты тиімді екенінен, жағымсыз әсерлерінен және олардың қаншалықты адам денсаулығы мен өміріне қауіп төндіретіндігінен хабардар етеді.

Түйін сөздер: клиникалық зерттеулер, ақпараттандырылған келісім, құпиялылық, өз еркімен келісу, қауіпсіздік.

Литература:

1. Нюрнбергский код // Врач.– 1993. – №7. – С.56.
2. Хельсинкская декларация // Врач. – 1993. – №7. – С. 57.
3. И.В. Силуянова. «Патернализм» и «информированное согласие»: этическое и правовое регулирование отношений врач-пациент». // Медицинское право. – №2. – II квартал 2005 г.
4. Бажанов Н.О., Иваненко Н.С. Правовые аспекты информированного добровольного согласия // Медицинское право. – 2012. – №6.
5. Ковалев Б.Н., Старовойтова И.М., Старинский В.В. Информированное добровольное согласие пациента на медицинское вмешательство в учреждении (организации) // Практическая медицина. – 2005. – №2 (11).
6. Д-р Артур Льюис. / пер. с англ. Галь И.Г., под научной редакцией Сергеева Ю.Д. Права пациентов на информированное согласие, включая отказ от лечения // Медицинское право. – №2 (6) 2004 г. – С. 56-59.

SUMMARY

NURASHEVA E.E.,

expert examination department of pharmacological
drugs, National center for medicines, medical devices
and medical equipment expertise, Almaty city

INFORMED CONSENT IN CLINICAL RESEARCH OF DRUGS

Clinical Study – a study involving humans, conducted to evaluate the efficacy and safety of the drug. Clinical trials are an integral part of the process of developing new drugs. The research provides an opportunity to get information on how the new drug is effective, what are the side effects and how they are dangerous to human health and life.

Key words: clinical trials, informed consent, confidentiality, voluntary consent, security.

К 70-ЛЕТИЮ ВЕЛИКОЙ ПОБЕДЫ!

Виктор Николаевич РЯБОВ



Родился 17 декабря 1925 года в г. Рубцовск Алтайского края. В Казахстан переехал в 1933 году, несколько лет был разнорабочим. В 1941 году, перед самой войной, поступил в железнодорожный техникум. Второй курс окончить не успел: в 1943 году отправился на фронт. Воевал в 71-й механизированной Проскуровской Краснознаменной, орденов Суворова и Кутузова бригаде.

Участвовал в освобождении от фашистских захватчиков Украины, Польши, Германии. После демобилизации, в 1950 году, поступил в Казахский государственный физкультурный институт, который окончил в 1954 году. Работал преподавателем физической культуры и спорта в СШ №16, затем в техникуме легкой промышленности.

В аппарате Министерства здравоохранения Казахской ССР трудился в качестве инспектора с 1960 года до выхода на заслуженный отдых в 1985 году. Занимался вопросами развития физической культуры и спорта в учебных заведениях медицинского профиля.

За ратные подвиги награжден Орденом Отечественной войны, медалями «За отвагу», «За победу над Германией» и «За освобождение Украины», отмечен рядом медалей за участие в ВОВ и к юбилейным датам Советской армии и Вооруженных сил Республики Казахстан.

УДК 615.15:616-052

СЕРИКБАЕВА Э.А.,

магистрант, Новый экономический университет им. Т. Рыскулова, г. Алматы

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЕРБАЛЬНЫХ И НЕВЕРБАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ОБЩЕНИЯ РАБОТНИКАМИ АПТЕКИ

Вербальная коммуникация используется в качестве знаковой системы человеческую речь. По подсчетам ученых, человеческое общение на две трети состоит из речевого общения, а в процессе речи менее всего теряется смысл сообщения. Правда, этому должна сопутствовать высокая степень общности понимания ситуации всеми участниками коммуникативного процесса.



АННОТАЦИЯ

Использование провизором первого стола вербальных и невербальных средств общения является эффективным социально-психологический приемом при установлении взаимоотношений между сотрудником аптеки и пациентом.

Ключевые слова: вербальное и невербальное общение, провизор, коммуникативные функции.

Общение, будучи сложным социально-психологическим процессом взаимопонимания между людьми, осуществляется посредством знаков, точнее, знаковых систем. Различают вербальную коммуникацию (в качестве знаковой системы используется речь) и невербальную (используются различные неречевые знаковые системы).

Речь, как средство общения, одновременно выступает и источником информации, и способом воздействия на собеседника.

Эффективное взаимодействие фармацевта с пациентом имеет определенный алгоритм:

1. Приветствие («Добрый день», «Чем могу помочь?»).
 2. Выявление проблемы со здоровьем пациента.
 3. Обсуждение с пациентом возможных путей устранения проблемы.
 4. Выбор наилучшего (с точки зрения фармацевта и пациента) решения.
 5. Непосредственный отпуск ЛС (или отказ от него).
 6. Консультация по применению ЛС (выдавая ЛС, обязательно указываются рекомендации по его применению. Например: «Запейте стаканом воды», «Принимайте через час после еды.»).
 7. Консультация по применению изделий медицинского назначения, парафармацевтической продукции.
- Нами было выявлено, что во время беседы фармацевт задает пациенту следующие вопросы:
- У кого возникла проблема (у пациента аптеки или у его родственников)?
 - Каковы симптомы заболевания?
 - Как долго продолжается недомогание?

- Какие меры уже приняты?
- Какие препараты уже принимаются?

Мы установили, что важнейшее средство коммуникации – умение вести диалог. Важны следующие аспекты:

- **Имя.** Ни на какое другое слово человек не реагирует так чутко, как на собственное имя. Осознание этого факта важно при контакте с покупателем в аптеке. Основой успеха коммуникативного контакта «провизор – пациент» является дружелюбие, гармония и доверие. Способность создавать приятную доверительную атмосферу начинается с умения правильно обращаться к собеседнику. Пациент болезненно воспринимает, если забывают его имя. При первой встрече с пациентом работник аптеки не знает его имени, поэтому нужно воспользоваться нейтральным вежливым приветствием.

- **Комплимент.** Еще один эффективный прием установления контакта, так как позволяет подчеркнуть позитивные черты во внешнем виде, поведении, окружении посетителя аптеки. В нашем случае комплимент уместен в процессе обслуживания постоянного покупателя.

- **Умение задавать вопросы.** Это наиболее важный этап коммуникативного процесса, помогающий не только выявить, но и сформировать потребность покупателя.

- **Прием «Эхо».** Дословное повторение фармацевтом основных фраз, озвученных покупателем. Повтору должны предшествовать вводные фразы, например: «Насколько я Вас поняла ...», «Вы считаете, что ...».

- **Перефразирование или прием «Резюме».** Это воспроизведение сути высказывания покупателя в сжатом обобщенном виде. При этом можно использовать клише: «Значит, Вас интересует ...», «Для Вас важно, чтобы ...».

- **Прием «Уточнение».** Провизор просит уточнить требования покупателя. Например: «Не могли бы вы уточнить ...».

- **Умение отвечать на возражения.** Для работника аптеки это еще один шанс снять неопределенность, недоверие пациента.

Как правило, вербальное поведение сопровождается невербальным: провизор смотрит на пациента, поза его выражает внимание, кивает головой и производит другие действия.

Исследования показали, что в ежедневном акте коммуникации человека слова составляют 7%, тон голоса (звуки и интонация) – 38%, телодвижения – 55% воздействия (рисунок).

Коммуникативный процесс оказывается неполным, если отвлекаться от невербальных средств. Глаза, взгляд, лицо способны сказать больше, чем слова, так как мимика несет более 70% информации. Важно отметить, что основная познавательная нагрузка в ситуации распознавания истинных чувств падает на брови и губы.



Рисунок – Удельный вес каждого воздействия в ежедневном акте коммуникации человека

Невербальные средства общения, используемые в коммуникативном процессе:

- **Контакт глаз,** имеющий место в процессе визуального общения.

- **Умение улыбаться.** Выражение лица и улыбка в первые секунды общения зачастую важнее того, что Вы говорите. Для провизора не менее важно «держать лицо», даже если он расстроен или устал. Однако в этом приеме скрыт определенный нюанс. Если работник аптеки будет улыбаться постоянно, то улыбку перестанут замечать.

- **Внимательность.** Данное качество необходимо для успешного провизора. Как отмечает психологи, внимание есть избирательная направленность на тот или иной объект и сосредоточенность на нем, углубленность в его познание. Внимательность специалиста проявляется в том, как он активно всматривается в пациента, стараясь понять его настроение, намерения, готовность к общению. Внимание – необходимая предпосылка для выбора наиболее эффективного подхода к покупателю лекарственных средств. В то же время первостольнику нередко приходится распределять внимание между несколькими покупателями. Это умение является профессионально важным качеством.

- **Внешний облик.** Манерой поведения, всем своим видом провизор, прежде всего, должен располагать к себе. Здесь не имеет значения внешность: ни черты лица, ни цвет волос, ни рост или особенности фигуры. Важен общий портрет, который складывается из многих элементов. В первую очередь, выражение лица. Оно должно быть располагающим.

Под «выражением лица» понимается дружелюбие, спокойствие, уважительность, радость, доброта, открытость.

Выражение лица провизора может укрепить у пациента чувство доверия к аптеке или наоборот. Прическа и макияж также являются неотъемлемыми элементами внешнего облика работника аптеки. Здесь важны сдержанность и чувство меры. Крайне нежелательно, чтобы пациент не знал обслуживающий персонал в лицо.

Одежда фармацевта также должна быть выдержана в деловом стиле. Должна быть удобной, отвечать санитарно-гигиеническим нормам, соответствовать специфике продаваемых товаров.

Нельзя допускать, чтобы какие-то элементы внешности (необычный цвет волос или помады) отвлекали внимание покупателя, вызвали посторонние ассоциации. Внешний вид провизора должен играть роль незаметного катализатора покупательского решения.

Следует помнить, что пациент приходит в аптеку с определенными целями, а именно обдумать покупку, а при благоприятных условиях осуществить ее.

Таким образом, использование провизором вербальных и невербальных средств общения в процессе профессиональной деятельности способствует достижению эффективного взаимодействия с пациентами, повышает качество и уровень обслуживания покупателей фармацевтической продукции.

ТҮЙІНДЕМЕ

СЕРИКБАЕВА Э.А.,

*магистрант, Т. Рысқұлов атындағы
Жаңа экономикалық университет,
Алматы қаласы*

ФАРМАЦЕВТТІҢ ВЕРБАЛДЫ ЖӘНЕ ВЕРБАЛДЫ ЕМЕС ҚАРЫМ-ҚАТЫНАС ҚҰРАЛЫН ПАЙДАЛАНУЫ

Мақалада фармацевт пен пациент арасында тиімді қатынас жасауда әлеуметтік психологиялық әдістердің вербалды және вербалды емес құралдарының қолданылуы сипатталады.

Түйін сөздер: вербалды және вербалды емес қарым-қатынас, провизор, коммуникативтік қызмет.

SUMMARY

SERIKBAEVA E.A.,

*Master student, T. Ryskulov New
Economic University, Almaty*

USING A PHARMACIST OF VERBAL AND OF NONVERBAL MEANS COMMUNICATING

Use by the pharmacist verbal and not of verbal means of dialogue is effective social-psychological reception of an establishment of mutual relation between the pharmacist and patient.

Key words: verbal and non-verbal communication, the pharmacist, communicative functions.

Литература:

1. В.Ф. Матвеев. Основы медицинской психологии, этики и деонтологии. – Москва: Медицина, 2003 г.
2. В. Куприн. «Профессиональная адаптация работников». – Журнал «ДП-персонал». – №11 – 2001 г.
3. Бойко В.В. Шкала коммуникативной толерантности. – Psychometric expert.
4. Петровская Л.А. Компетентность в общении. – Москва: Медицина, 1999 г.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Производителям стран ЕАЭС необходимо ориентироваться на новые документы ЕЭК в сфере обращения лекарств

19 мая в Санкт-Петербурге на XXI Российском фармацевтическом форуме в рамках специальной сессии, посвященной Евразийскому экономическому союзу (ЕАЭС), представители ЕЭК обсудили с участниками мероприятия проекты нормативных актов Комиссии в сфере обращения лекарственных средств.

Директор Департамента технического регулирования и аккредитации ЕЭК Василий БОЙЦОВ подчеркнул, что эти 25 разрабатываемых в соответствии с Договором о ЕАЭС документов второго уровня необходимы для перехода с 1 января 2016 года к общему рынку лекарств.

Представители ЕЭК проинформировали участников форума о ключевых датах, касающихся работы общего рынка лекарственных средств:

– 1 января 2016 года, вместе с началом функционирования рынка лекарств, вступят в силу новые правила их регистрации;

– 31 декабря 2025 года регистрационное досье лекарственных препаратов, зарегистрированных до 1 января 2016 года по законодательству государств ЕАЭС, должно быть приведено в соответствие с едиными требованиями, установленными в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств Союза.

Представители ЕЭК также сообщили, что на публичном обсуждении в рамках проведения Комиссией оценки регулирующего воздействия (ОРВ) сейчас находятся базовые документы в сфере обращения лекарственных средств – Правила надлежащей клинической практики (GCP), Правила надлежащей производственной практики (GMP), Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP).

eec.eaeunion.org

ПАНФИЛОВА А.Л., ЦУРИКОВА О.В., НИКОЛАЕВА Ю.Е.,

доктор фармацевтических наук, профессор кафедры организации и экономики фармации; соискатель кафедры организации и экономики фармации; студентка Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ «Порога готовности платить»

ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛЕЙКОЗАМИ В УКРАИНЕ

В последнее время все большее распространение в оценке рациональности расходов по использованию инновационной медицинской технологии стали приобретать результаты анализа показателя «порога готовности платить» (ПГП) с целью сохранения одного года качественной жизни [2-5].

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты первого в Украине исследования показателей «порога готовности платить» за использование инновационной медицинской технологии с целью сохранения одного года качественной жизни больного лейкозом. Анкетирование больных лейкозом проводилось в ряде областей Украины в течение 2010-2013 годов. Установлено, что показатель «порога готовности платить» зависит от ряда демографических (пол, возраст и прочее) и социально-экономических (уровень доходов, социальный статус и прочее) переменных. Результаты проведенных исследований могут быть использованы при разработке рациональных механизмов финансирования системы фармацевтического обеспечения больных лейкозами в Украине в условиях введения обязательного медицинского страхования.



Ключевые слова: лейкоз, порог готовности платить, инновационная медицинская технология, фармакоэкономический анализ.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях хронического дефицита ресурсов в современных системах здравоохранения важное социально-экономическое значение имеют исследования так называемой фармакоэкономической целесообразности (cost-effectiveness threshold) применения инновационной медицинской технологии (ИМТ) для лечения тех или иных заболеваний. [1]. Особую актуальность в применении ИМТ имеют исследования ПГП по отношению к группам больных, которым по жизненным показаниям необходимо проведение своевременной и полноценной химиотерапии. К ним с полной ответственностью можно отнести онкогема-

тологических пациентов, а именно больных лейкозами. Учитывая схожесть проблем практического здравоохранения в странах постсоветского пространства, особое значение для Украины имеет опыт проведения исследований показателей ПГП, которые проводились российскими учеными (Р. И. Ягудиной, А. Ю. Куликовым, О.В. Зеленовой, И.М. Сон и другими) [6-8]. В 2011 г. группой украинских ученых были представлены результаты анализа показателя ПГП в ситуации с первичным обращением к врачу в амбулаторных условиях [9]. Руководствуясь международными рекомендациями, нами впервые в Украине (2014 г.) были определены пороговые значения эффективности использования ИМТ на макроэкономическом уровне [10]. При этом исследования ПГП по определенной группе больных в Украине не проводились, что и позволило сформулировать цель исследований.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение и анализ показателя ПГП в организации лечения больных лейкозами в Украине с использованием ИМТ с целью сохранения одного года качественной жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследований стали данные очного анкетирования больных лейкозами, которое проводилось в различных регионах Украины в течение 2010-2013 гг. Для анкетирования были выбраны больные лейкозами, так как указанное заболевание является жизнеугрожающим, и применение ИМТ, по сравнению с другими группами больных, наиболее актуально. Разработанная анкета состояла из двух частей. В первой части необходимо было указать личные данные (пол, возраст, социальный статус, уровень среднемесячных доходов и т.д.), а во второй был представлен блок специальных вопросов по рассматриваемой

проблеме. Отбор опрошенных велся целенаправленно, а необходимый размер выборки рассчитывался с помощью показателей ожидаемой достоверности полученных результатов. Всего в анкетировании приняли участие 300 (100%) больных с различными формами лейкозов, а в последующем было отобрано 280 (93,33%) правильно оформленных анкет. Далее в анализе использовались те анкеты (207 или 69,0%), в которых респонденты отметили целесообразность расходования личных или государственных средств с целью применения ИМТ при жизнеугрожающем заболевании для сохранения одного года качественной жизни. С помощью метода непрерывной «игры с торгом» респондентам предлагалось определить личные и государственные (социальные) величины показателя ПГП посредством единоразовых и ежемесячных платежей (в гривнах) из двух источников, а именно за счет личных средств и государственного бюджета. Таким образом, нами рассчитывались средние пороговые величины единоразовых и ежемесячных платежей из личных доходов (ПГП ср.лич.един. и ПГП ср.лич.ежем.) и государственного бюджета (ПГП ср.соц.един., ПГП ср.соц.ежем.). Далее все показатели были пересчитаны в доллары США по курсу Национального банка Украины, представленного на официальном сайте по состоянию на 1.01.2013 г. (\$100 = 799,3 гривны). Результаты анкетирования изучались по пяти переменным:

- пол (а);
- возраст респондента (b);
- образование (с);
- уровень среднемесячных доходов (d);
- социальный статус и род деятельности (е).

По признаку пола было сформировано две группы (а1, а2), возрасту – пять (b1-5), образованию – четыре (с1-4), размеру среднемесячных доходов – шесть (d1-6), а по социальному статусу и виду деятельности – семь (е1-7). Характеристика совокупности респондентов по указанным признакам представлена в

Таблица 1 – Характеристика выборки респондентов (%)

Параметр анализа						
Пол						
Мужской				Женский		
40,58				59,42		
Возраст						
От 20 до 30	От 31 до 40	От 41 до 50		От 50 до 60	От 61 до 70	
22,70	21,74	20,29		18,36	16,91	
Образование						
Незаконченное среднее	Среднее (в т.ч. специальное)		Незаконченное высшее		Высшее	
2,90	34,29		13,53		49,28	
Размер среднемесячных доходов (гривна/доллар США)						
До 1 500 грн (до \$187,74)	От 1 501 до 2500 грн (\$187,75-312,89)	От 2 501 до 3 500 грн (\$312,90-438,05)	От 3 501 до 4 500 грн (\$438,06-563,20)	От 4 501 до 5 500 грн (\$563,21-688,36)	От 5 501 и выше (\$688,37 и выше)	
27,04	24,64	21,26	14,98	6,28	5,80	
Социальный статус и вид деятельности						
Пенсионер	Рабочий	Служащий	Частный предприниматель	Временно неработающий	Инвалиды	Учащиеся
22,22	13,53	21,74	12,56	12,08	8,70	9,17

таблице 1. Таким образом сформировали 24 группы респондентов, для которых были рассчитаны по четыре пороговых значения (96 показателей) стоимости использования ИМТ с целью сохранения одного дополнительного года качественной жизни, а именно ПГП ср.лич.един., ПГП ср.лич.ежем., ПГП ср.соц.един., ПГП ср.соц.ежем.. В последующем нами рассчитывались показатели размаха вариаций (R), представляющих собой разность между максимальным (Xmax) и минимальным (Xmin) значениями признака в ряду распределения по каждому из четырех значений ПГП по всем пяти переменным и группам анализа.

По закрытым вопросам при определении уровня согласованности мнений респондентов использовался критерий χ^2 . В анализе согласованности по вопросам с вариантом множественности ответов был использован коэффициент корреляции Пирсона (t_{kj}), а в качестве критерия значимости – критерий Стьюдента ($t_{кр}$). Обработка данных осуществлялась с помощью табличного процессора Microsoft Office Excel 2010 и стандартных методик вариационной статистики. После предварительной обработки все показатели импортировались в стандартную программу прикладного статистического анализа Statistica 6.0 (лицензия программного продукта V.7. English – V.6 Russia K 892818).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В специальной части анкеты первый вопрос был сформулирован следующим образом: «Считаете ли Вы целесообразными расходовать личные или государственные средства на применение ИМТ при жизнеугрожающем заболевании с целью сохранения одного года качественной жизни?». Значительная часть опрошенных, а именно 207 человек (73,9% от правильно оформленных анкет или 69,0% от общего количества анкет), ответила позитивно. В исследованиях показателя ПГП использовались данные указанной совокупности анкет. В результате обработки данных анкетирования установлено следующее: по первой переменной – пол (а) – все четыре показателя ПГП у мужчин были выше, чем у женщин (таблица 2).

Так, среднее значение ПГПср.лич.един. у мужчин было в 1,3 раза, а ежемесячное в 1,4 раз выше, чем у женщин. Социальные показатели ПГП (единоразовые и ежемесячные) у мужчин превышали аналогичные показатели в 1,4 и 1,5 раза соответственно. Как видим, мужчины значительно выше оценивают ценность одного года сохраненной качественной жизни и необходимость применения с этой целью ИМТ, чем женщины. Этот факт можно объяснить большими финансовыми возможностями мужского населения на фоне имеющихся гендерных проблем в оплате труда в Украине. Кроме этого, для женщин в большей степени, чем для мужчин, характерен альтруистский подход при оценке возможности нести допол-

Таблица 2 – Результаты анализа ПГПср. по группам респондентов (пол, возраст, образование)

Группы анализа и значение R	ПГПср. (долл. США)			
	ПГПср.лич.		ПГПср.соц.	
	ПГПср.лич.един.	ПГПср.лич.ежем.	ПГПср.соц.един.	ПГПср.соц.ежем.
Пол				
Мужчины	80,73	66,58	241,30	235,17
Женщины	61,58	49,44	172,97	154,94
R (дол. США/%)	19,15/31,10	17,14/34,67	68,33/39,50	80,23/51,78
Возраст				
От 20 до 30	66,71	44,93	130,16	128,54
От 31 до 40	111,14	80,48	243,68	210,01
От 41 до 50	45,68	49,19	262,45	267,21
От 51 до 60	59,95	47,06	152,32	128,64
От 61 до 70	76,85	19,65	204,63	201,63
R (дол. США/%)	65,46/143,30	60,83/309,57	132,29/101,64	138,67/107,88
Образование				
Незаконченное среднее	20,15	30,15	263,45	302,50
Среднее (в т.ч. специальное)	42,18	35,42	173,97	175,34
Незаконченное высшее	89,11	87,44	143,30	150,94
Высшее	85,48	55,70	226,28	191,49
R (дол. США/%)	68,96/342,23	57,29/190,02	120,15/83,85	151,56/100,41

нительные расходы с целью применения ИМТ. Важно отметить, что независимо от пола личные показатели ПГП были значительно ниже, чем социальные. Так, у мужчин ПГПср.соц.един. был больше, чем аналогичный личный показатель в 3,0 раза, а у женщин – в 2,8 раза. В свою очередь, ПГПср.соц.ежем. у мужчин был в 3,6 раза, а у женщин в 3,1 раза выше, чем значение личного ежемесячного показателя ПГП. Очевидно, что опрошенные больные лейкозом считают, что финансовое бремя, связанное с применением ИМТ со стороны государства (ПГПср.соц.един., ПГПср.соц.ежем.), должно быть в три раза больше, чем их личное. Кроме этого, нами установлено, что и у мужчины, и у женщины суммы единоразовых платежей больше, чем ежемесячные (ПГПср.лич.един. > ПГПср.лич.ежем., ПГПср.соц.един. > ПГП ср.соц.ежем).

Далее проанализируем, как изменяется величина пороговых значений расходов по применению ИМТ с возрастом опрошенных (переменная b). Установлено, что максимальное значение ПГПср.лич.един. (\$111,14) и ПГПср.лич.ежем. (\$80,48) было характерно для опрошенных в возрасте от 31 года до 40 лет как наиболее перспективной, с социально-экономической точки зрения, группы граждан. Минимальные же значения личных пороговых значений расходов, связанных с применением ИМТ, отметили респонденты из группы от 41 года до 50 лет (единоразовые платежи) и от 61 до 70 лет (ежемесячные платежи). По социальным показателям ПГП, максимальное значение единоразовых (\$262,45) и ежемесячных платежей (\$267,21) было характерно для группы респондентов в возрасте от 41 года до 50 лет, а минимальное (\$130 – единоразово и \$128 ежемесячно

но) для самой молодой части опрошенных, то есть в возрасте от 20 до 30 лет. Таким образом, можно констатировать, что с увеличением возраста возрастает и осознание необходимости нести большие затраты с целью сохранения одного года качественной жизни, но только со стороны общества и государства. В свою очередь, более молодые члены общества характеризуются более высоким уровнем личной ответственности в процессе сохранения одного года качественной жизни. Из всех групп анализа по переменной *b* было характерно преобладание по сумме единоразовых над ежемесячными платежами. Исключение составила лишь группа больных в возрасте от 41 до 50 лет как по личным, так и социальным показателям ПГП.

Наибольшее значение *R* было характерно для ПГПср.лич.ежем., а минимальное для ПГПср.соц.един. При наличии общей линейной тенденции к увеличению показателя ПГП от личного к социальному в каждой возрастной группе опрошенных установлены определенные особенности изменения пороговых значений расходов, связанных с применением ИМТ. В возрастной группе от 20 до 30 лет ПГПср.соц.един. больше аналогичного личного показателя в 2,0 раза, а ПГПср.соц.ежем. > ПГПср.лич.ежем. уже в 2,9 раза. В группе от 31 года до 40 лет ПГПср.соц.един. > ПГПср.лич.един. в 2,2 раза, а ежемесячные социальные значения ПГП больше аналогичных личных в 2,6 раза. С увеличением возраста увеличивался и диапазон отрыва социальных показателей от личных значений ПГП. Так, в возрастной группе от 41 года до 50 лет показатели ПГПср.соц.ежем. были больше аналогичных личных показателей уже в 5,8 раза, а ПГП ср.соц.ежем. > ПГПср.лич.ежем. в 5,4 раза. У больных предпенсионного возраста (от 51 года до 60 лет) значения ПГП социального и личного отличались в 2,5 (ПГПср.лич.ежем. > ПГПср.соц.ежем.) и 2,7 (ПГПср.лич.ежем. > ПГПср.соц.ежем) раза. Интересным является тот факт, что в последней возрастной группе (от 61 года до 70 лет) ПГПср.соц.ежем. был больше аналогичного личного показателя в 2,7 раза, а значение ПГПср.лич.ежем. превышало данные ПГПср.соц.ежем. в 10,3 раза. Последнее подтверждает справедливость тезиса о переносе ответственности за свое здоровье у людей пожилого возраста из сферы личностных ценностей на государственный и общественный уровень.

Следующей переменной, относительно которой определялся показатель ПГП, стал уровень образования (переменная *c*). Установлено, что максимальное значение ПГПср.лич. было характерно для группы респондентов с незаконченным высшим образованием, в этой же группе наблюдалось минимальное значение, но только по социальным показателям пороговых значений расходов по использованию ИМТ. В группе с незаконченным средним образованием наблюдалась обратная зависимость. По личным показателям данные ПГП имели наименьшие значения, а по социальным – максимальные значения (та-

блица 2). Опрошенные (больные лейкозом) с самым низким уровнем образования, по сравнению с другими группами респондентов, считают, что социальный вклад в сохранение одного года их качественной жизни должен быть в 13,07 (единоразовый) и 10,03 раза (ежемесячный) больше, чем собственный (личный). Установлено, что наибольший вариационный размах показателей ПГП представлен по группе личных единоразовых платежей. Интересным представляется факт, что в ряду групп опрошенных «незаконченное среднее → среднее → незаконченное высшее» по личным показателям отмечается увеличение как единоразовых, так и ежемесячных показателей, а по социальным, наоборот, показатели ПГПср.соц.ежем. и ПГПср.соц.един. планомерно уменьшаются. Таким образом, можно утверждать, что с увеличением уровня образования респондентов осознание необходимости финансовой поддержки в процессе сохранения одного года качественной жизни из личных средств начинает преобладать над необходимостью участия в этом вопросе государства и общества.

Для всех групп анализа (переменная *c*) по четырем показателям ПГП социальные пороговые значения расходов по применению ИМТ были больше, чем личные. При этом установлено, что в зависимости от уровня образования, ПГП личные и социальные существенно отличаются. Например, по группе со средним уровнем образования социальные показатели ПГП были в 4,1 (единоразовые) и 5,0 (ежемесячные) раз больше аналогичных личных показателей. В свою очередь, в группе респондентов с незаконченным высшим образованием социальные показатели ПГП были всего в 1,6 (единоразовые) и 1,7 (ежемесячные) больше личных ПГП соответственно. У больных с высшим образованием социальные показатели ПГП разнились в сравнении с аналогичными личными данными пороговых значений расходов по использованию ИМТ в 2,7 (единоразовые платежи) и 3,4 (ежемесячные платежи). Установлено, что в группе больных с незаконченным средним образованием показатели единоразовых (личные, социальные) платежей были меньше, чем ежемесячные взносы. Респонденты со средним и незаконченным высшим образованием отметили, что ежемесячный социальный платеж должен быть больше, чем единоразовый. Во всех остальных группах опрошенных наблюдается обратная зависимость: сумма однократного платежа за счет личных средств была выше, чем показатели ежемесячных расходов по применению ИМТ, то есть ПГПср.един. > ПГПср.ежем.

В таблице 3 представлены результаты обработки данных анкет по таким переменным, как уровень среднемесячных доходов (*d*), социальный статус и вид деятельности (*e*). Безусловным является тот факт, что показатель ПГП как личный, так и социальный находится в линейной зависимости от уровня среднемесячных доходов (переменные *d1-6*) респон-

дентов, чего нельзя сказать про другие переменные, относительно которых анализировались данные ПГП. Так, в ряду d1 → d2 → d3 → d4 → d5 → d6 по личным единократным и ежемесячным платежам ПГП увеличился в 30,9 и 24,9 раза, а по социальным – в 4,4 и 5,1 раза соответственно. По сравнению с другими переменными анализа, для групп по показателю уровня среднемесячных доходов характерно наибольшее значение R данных ПГП. Уже закономерным представляется тот факт, что личные данные ПГП были больше, чем аналогичные социальные показатели. При этом прослеживается тенденция к снижению уровня финансовых претензий опрошенных к государству по поводу применения ИМТ с увеличением уровня среднемесячных доходов.

Например, по группе опрошенных с наименьшими доходами (до \$187,74) социальные показатели ПГП были больше, чем аналогичные личные в 7,5 (единократные) и 8,2 (ежемесячные) раза, а в группе с наибольшими доходами (от \$688,37 и выше) значе-

Таблица 3 – Анализ ПГПср. по группам опрошенных (размер среднемесячных доходов, социальный статус и вид деятельности)

Группы анализа и значение R	ПГПср. (долл. США)			
	ПГПср.лич.		ПГПср.соц.	
	ПГПср.лич. един.	ПГПср.лич. ежем.	ПГПср.соц. един.	ПГПср.соц. ежем.
Размер среднемесячных доходов (гривна/доллар США)				
До 1 500 грн (до \$187,74)	12,02	8,64	89,86	71,21
От 1 501 до 2 500 грн (\$187,75-312,89)	31,16	22,65	149,69	130,01
От 2 501 до 3 500 грн (\$312,90-438,05)	71,7	45,56	266,58	246,18
От 3 501 до 4 500 грн (\$438,06-563,20)	90,86	74,59	242,05	235,17
От 4 501 до 5 500 грн (\$563,21-688,36)	167,58	175,72	320,78	339,30
От 5 501 и выше (\$688,37 и выше)	371,59	215,14	391,11	359,83
R (дол. США/%)	359,57/2991,43	206,5/2390,05	301,25/335,25	288,62/405,31
Социальный статус и вид деятельности				
Пенсионер	47,18	24,16	189,86	154,69
Рабочий	51,94	40,93	185,98	180,10
Служащий	53,57	39,68	255,19	254,69
Частный предприниматель	145,18	121,53	251,06	241,80
Временно неработающий	29,79	13,77	69,96	63,45
Инвалиды	7,01	10,01	156,45	98,00
Учащиеся	49,09	43,05	123,00	103,00
R (дол. США/%)	138,17/1971,04	111,52/1114,09	185,23/264,77	191,24/301,40

ния ПГПср.соц. > ПГПср.лич. были больше всего на 5% (единократные) и 67% (ежемесячные). Установлено, что из шести групп анализа лишь у опрошенных с уровнем среднемесячных доходов от \$563,21 до \$688,36 единократные показатели ПГПср.лич. и ПГПср.соц. были меньше, чем аналогичные ежемесячные данные. По всем остальным группам анализа сохраняется тенденция превалирования сумм единократных платежей над ежемесячными.

Последней переменной (е), относительно которой анализировались показатели ПГП, стал «социальный статус и вид деятельности». Закономерным является факт наличия минимального значения ПГП в таких группах опрошенных, как инвалиды (ПГПср.лич.) и временно неработающие (ПГПср.соц.). Максимальные значения ПГП характерны для частных предпринимателей (ПГПср.лич.) и служащих (ПГПср.соц.). Практически по всем группам опрошенных сохранилась общая тенденция превалирования сумм единократных над ежемесячными платежами за использование ИМТ с целью сохранения одного года качественной жизни. Исключением являются данные ПГПср.лич. по группе инвалидов (ПГПср.лич.един. < ПГПср.лич.ежем.). При сравнении показателей ПГП в разрезе личных и социальных платежей (единократных, ежемесячных) установлено следующее: инвалиды отметили значения социальных пороговых платежей, которые в 22,3 (единократные) и 9,8 (ежемесячные) раза больше аналогичных личных показателей. Это максимальный разброс показателей ПГП по исследуемой переменной анализа в ряду «личные платежи → социальные платежи». В свою очередь, минимальные значения были характерны для группы частных предпринимателей. Так, социальные показатели ПГП по данной группе опрошенных больных в 1,7 (единократные) и в 2,0 (ежемесячные) раза больше, чем личные. Интересны, на наш взгляд, результаты сравнения личных и социальных показателей ПГП по группе учащихся. Так, значения ПГПср.соц.един. больше ПГПср.лич.един. в 2,5 раза, а ежемесячные – в 2,4 раза. Это объясняется более высоким уровнем личной ответственности в процессе сохранения собственного здоровья самых молодых групп респондентов.

Обобщая результаты исследований по всем группам анализа, можно утверждать, что личные показатели ПГП варьировали в более широком диапазоне значений, чем аналогичные социальные данные.

Последние пункты анкетирования содержали предложение по шестибалльной шкале оценить уровень качества и доступности оказания медицинской и фармацевтической помощи больным лейкозами. Предлагалось отметить следующие варианты ответов: «неудовлетворительный» (0 баллов); «крайне низкий» (1 балл); «низкий» (2 балла); «удовлетворительный» (3 балла); «хороший» (4 балла); «отличный» (5 баллов). В обработке использовались данные всех правильно оформленных анкет (280 опрошенных – 100%). Результаты обработки данных анке-

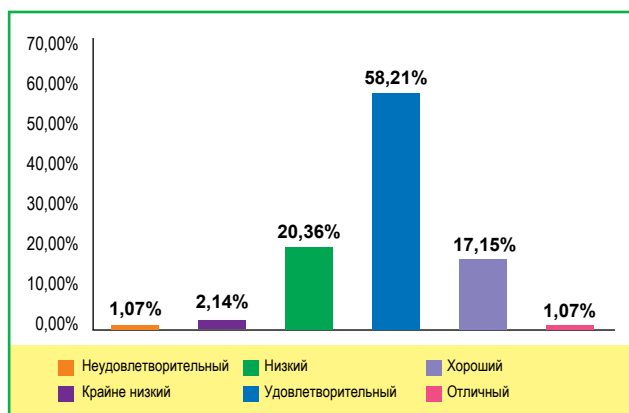


Рисунок 1 – Анализ результатов оценки респондентами уровня качества и доступности оказания медицинской помощи больным лейкозами в учреждениях здравоохранения

тирования представлены на рисунках 1 и 2.

Как видим, больше половины опрошенных респондентов оценили уровень качества и доступности оказания медицинской и фармацевтической помощи как «удовлетворительный» (58,21% и 52,85% соответственно). Вариант ответа «отличный» отметили равное количество респондентов как по вопросу о качестве и доступности медицинской, так и фармацевтической помощи. Интересным представляется тот факт, что по вопросу о качестве и доступности медицинской помощи вариант ответа «хороший» отметили 48 (17,15%) опрошенных, а по фармацевтической помощи – практически в два раза больше (90 человек или 32,14%).

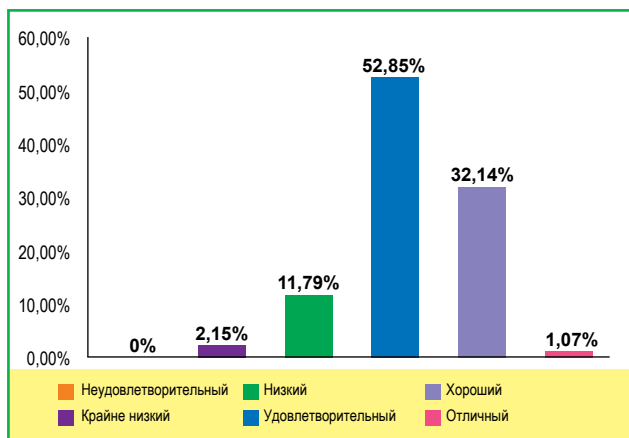


Рисунок 2 – Анализ результатов анкетирования больных лейкозами по оценке уровня качества и доступности оказания фармацевтической помощи

Вариант ответа «низкий» по вопросу о медицинской помощи отметили 57 (20,36%) респондентов, а по фармацевтической помощи – 33 (11,79%) больных. Ни один из опрошенных не отметил вариант ответа «неудовлетворительный» по вопросу о фармацевтической помощи при том, что по аналогичному вопросу о медицинской помощи указанный вариант ответа отметили 3 (1,07%) респондента. В целом

можно сделать вывод, что респонденты оценивают уровень качества и доступности оказания фармацевтической помощи выше, чем медицинской в учреждениях здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. Независимо от демографических и социально-экономических переменных размер ПГП социальный по всем группам опрошенных больных был больше, чем аналогичный личный показатель пороговых значений расходов по использованию ИМТ с целью сохранения одного года качественной жизни.

2. В большинстве случаев единоразовые показатели ПГП были выше, чем ежемесячные личные и социальные платежи за использование ИМТ. Это указывает на стремление большинства опрошенных понести большие расходы единоразово, чем регулярно вносить платежи с целью формирования финансовой защиты на случай возникновения жизнеугрожающего заболевания. Кроме этого установлено, что личные данные ПГП варьировали в большем диапазоне значений по сравнению с аналогичными социальными показателями ПГП.

3. Установлено, что мужчины значительно выше оценивают ценность одного года сохраненной качественной жизни и необходимость применения с этой целью ИМТ, чем женщины.

4. Результаты анализа показателей ПГП, в зависимости от возраста, позволяют утверждать, что молодые члены общества характеризуются более высоким уровнем личной ответственности в процессе сохранения одного года качественной жизни. С увеличением возраста у респондентов возрастает степень требований к социальному участию в сохранении одного года их качественной жизни, а уровень личной ответственности снижается.

5. В целом, можно утверждать, что с увеличением уровня образования респондентов осознание необходимости финансовой поддержки в процессе сохранения одного года качественной жизни из личных средств начинает преобладать над необходимостью участия в этом вопросе государства.

6. Установлена тенденция к снижению уровня финансовых претензий опрошенных к государству и обществу в процессе применения ИМТ с увеличением уровня среднемесячных доходов респондентов.

7. Минимальные значения ПГП были характерны для наименее социально незащищенных групп опрошенных, а именно инвалидов (ПГП ср. лич.) и временно неработающих (ПГП ср. соц.), а максимальные – для частных предпринимателей (ПГП ср. лич.) и служащих (ПГП ср. соц.).

8. Установлено, что удельный вес больных, которые оценили уровень качества и доступности оказания фармацевтической помощи как «удовлетворительный», «хороший» и «отличный», в целом составляет 86,06% (241 человек), а медицинской – 76,4% (214 больных).

ТҮЙІНДЕМЕ

ПАНФИЛОВА А.Л., ЦУРИКОВА О.В.,
НИКОЛАЕВА Ю.Е.

фармацевтика ғылымдарының докторы,
ұйымдастыру және фармация экономикасы
кафедрасының профессоры; ұйымдастыру
және фармация экономикасы кафедрасының
ізденушісі; Ұлттық фармацевтикалық
университеттің студенті, Харьков қ., Украина

УКРАИНАДАҒЫ ЛЕЙКОЗБЕН АУЫРАТЫНДАРДЫ ЕМДЕУДЕ ИННОВАЦИЯЛЫҚ МЕДИЦИНАЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫ ПАЙДАЛАНУ ҮШІН «ТӨЛЕУГЕ ДАЙЫНДЫҚ ШЕГІ» КӨРСЕТКІШІН ЗЕРТТЕУ

Мақалада лейкозбен ауыратындардың бір жылдық сапалы өмірін сақтап қалу мақсатында инновациялық медициналық технологияларды пайдаланғаны үшін Украинадағы «төлеуге дайындық шегі» көрсеткіштері зерттелген алғашқы нәтижелері көрсетілген. 2010-2013 жылдарда Украинаның бірқатар облыстарында лейкозбен ауыратындардың арасында сауалнама жүргізілді. «Төлеуге дайындық шегі» көрсеткіші бірқатар демографиялық (жыныс, жас және т.б.), әлеуметтік-экономикалық (табыс деңгейі, әлеуметтік мәртебесі және т.б.) және ауыспалы жағдайларға тәуелді екені анықталды. Жүргізілген зерттеулердің нәтижелерін міндетті медициналық сақтандыруға енгізу жағдайындағы Украинада лейкозбен ауыратындарды фармацевтикалық қамтамасыз ету жүйесін қаржыландырудың оңтайлы механизмін жетілдіруде пайдалануға болады.

Түйін сөздер: лейкоз, төлеуге дайындық шегі, ин-

новациялық медициналық технология, фармакоэкономикалық талдау.

SUMMARY

PANFILOVA A.L., TSURICOVA O.V., NICOLAEVA Y.E.,
Doctor of pharmacy, professor of Organization and
economics of pharmacy; An applicant of Organization
and economics of pharmacy; student of the National
University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

STUDY OF THE «THRESHOLD WILLINGNESS TO PAY» FOR USE INNOVATIVE MEDICAL TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LEUKEMIA IN UKRAINE

The article presents the results of the first study in Ukraine indicators «threshold willingness to pay» for the use of innovative medical technology in order to preserve one year of quality of life of patients with leukemia. We carried out a survey of patients with leukemia was conducted in a number of regions of Ukraine during the 2010-2013. It was found that the rate of “willingness to pay threshold” depends on a number of demographic (gender, age) and socio-economic (income level, social status, etc.) variables. The results of the research can be used in the development of rational mechanisms of financing system to pharmaceutical providing of leukemia patients in Ukraine in conditions of introduction of compulsory health insurance.

Key words: leukemia, the willingness to pay threshold, innovative medical technology, pharmacoeconomic analysis.

Литература:

1. Немченко А.С. Методологічні принципи оцінки технологій в охороні здоров'я й фармації за кордоном та в Україні : метод. рек. / А.С. Немченко, К.Л. Косяченко, О.А. Немченко. – К., 2011. – 20 с.
2. Dorte Gyrd-Hansen Looking for Willingness to Pay (WTP) Threshold for a QALY – Does it Make Sense? A Critical View [Электронный ресурс]: www.ispor.org. [Режим доступа]: <http://www.ispor.org/news/articles/july07/wtp-cw.asp>.
3. Gyrd-Hansen D. Willingness to pay for a QALY. // Health Economics. – 2003. – Vol. 12. – S. 1049-1060.
4. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? / Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, Fendrick AM. // Archives of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 163. – S. 1637-1640.
5. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: implications for societal health care resource allocation / King J.T., Tsevat J., Lave J.R., Roberts M.S. // Medical Decision Making. – 2005. – Vol. 25. – S. 667-677.
6. Зеленова О.В. Определение порога готовности общества платить за сохраненный год качественной жизни: методология и предел эффективности затрат в различных странах мира / О.В. Зеленова, В.И. Чиссов, В.И. Стародубов // Российский онкологический журнал. – 2010. – №6. – С. 46-48.
7. Результаты первого в России исследования определения порога готовности платить (ПГП) за сохраненный год качественной жизни в онкологии методом условной оценки / Зеленова О.В., Сон И.М., Русаков И.Г., Болотина Л.В. // Российский онкологический журнал. – 2011. – №5. – С. 36-39.
8. Ягудина Р.И. Определение «порога общества платить в России, в Европейских странах и в странах СНГ» / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика, №1, Т. 4, 2011 г. – С. 7-12.
9. Готовність сплачувати за послуги лікарів при первинному контакті в Україні: результати суб'єктивного оцінювання [Электронный ресурс]: cyberleninka.ru. – А.И. Данилов, М. Павлова, И.М. Грига, В. Гроот. // Контроль над табаком и общественное здравоохранение в Восточной Европе. – 2011. – т.1, №1. [Режим доступа]: <http://cyberleninka.ru/article/n/gotovnost-platit-za-uslugi-vrachey-pri-pervichnom-kontakte-v-ukraine-rezultaty-subektivnogo-otsenivaniya>.
10. Панфилова А.Л. Анализ динамики показателя готовности платить в системе здравоохранения и фармацевтического обеспечения населения / А.Л. Панфилова // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т.3, №1. – С.87.

УДК 615: 616.1

ШАЛХАРОВА Ж.С.¹, ШАЛХАРОВА Ж.Н.², САДЫКОВА К.Ж.², НУСКАБАЕВА Г.О.²,
доктор медицинских наук, первый проректор АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы¹; доктор медицинских наук, профессор кафедры лабораторных дисциплин; докторант 2-го года обучения; кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой специальных клинических дисциплин, Международный Казахско-Турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Туркестан, ЮКО²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СУЛОДЕКСИДА (ВЕССЕЛ ДУЭ Ф)

В УЛУЧШЕНИИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ФУНКЦИИ ПОЧЕК И КАРТИНЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) определяется не только широкой его распространенностью (20-40%) [1-4], но и увеличением смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) на 40%, от артериальной гипертензии (АГ) в 2,5-3 раза, от осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа – в 4 раза.

АННОТАЦИЯ

В статье изложены результаты влияния препарата «Сулодексид» (Вессел Дуэ Ф) у пациентов с метаболическим синдромом. Результаты показали улучшение клинических и метаболических параметров, функции почек и крови.

Ключевые слова: Сулодексид, клинико-метаболические показатели, метаболический синдром, СД 2 типа.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В проекте Botnia Study [5], включившем 6 645 участников от 35 до 70 лет с отягощенной семейной наследственностью по СД, метаболический синдром диагностировался по критериям ВОЗ и был выявлен у 10% лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, у 50% – при нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и почти у 80% – при наличии СД. В ходе проспективного наблюдения за этой когортой продемонстрирована независимая прогностическая цен-

ность МС. Риск смерти в группе больных с МС составил 12% по сравнению с 2,2% в группе контроля. Риск ИБС был максимален у больных с СД, но повышен также при НТГ и в группе лиц с гипергликемией натощак.

В последнее время вызывает большой интерес наличие анемии у пациентов с СД 2 типа, так по данным Ф.Д. СЕПУЛЬВЕДА, анемия является одним из факторов, усугубляющих течение диабетической ретинопатии [6]. Обсуждается роль нарушений обмена железа в развитии ожирения [7,8].

Установлено, что лица с избыточной массой тела подвергаются более высокому риску железодефицита, чем лица с нормальной массой тела [9]. Д. С. ЧАНГ с соавторами (Chang J.S.) исследовал связь между уровнем ферритина сыворотки крови и риском развития МС. Ученые пришли к выводу, что у лиц с высоким уровнем ферритина сыворотки риск развития МС был выше. Кроме того, была выявлена зависимость между уровнем ферритина и глюкозой натощак и триглицеридами [10].

В настоящее время имеется много доказательств эффективности и безопасности Сулодексида в лечении таких осложнений СД 2, как диабетическая нефропатия, ретинопатия, поражения периферических артерий, синдром диабетической стопы и инсульт [11,12,13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности Сулодексида в терапии пациентов с МС как с нарушениями, так и без нарушений углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике Казахско-Турецкого университета им. Х.А. Ясави в Республике Казахстан было проведено исследование с целью дать оценку клинической эф-

фективности препарата «Сулодексид» (Vessel Due F, Alfa Wassermann) в улучшении клинико-метаболических показателей, функции почек и картины крови у больных с МС.

Были обследованы 34 пациента с МС. Критерием включения в исследование стало наличие МС по критериям (IDF, 2005). Среди обследованных с абдоминальным ожирением (АО)+МС – 18 человек, АО+СД 2 типа – 16 человек. СД 2 типа диагностировался по критериям ВОЗ (1999). Пациентам с АО+МС Сулодексид был назначен в режиме 1000 LSU/в сутки per os в капсулах (по 2 капсулы 2 раза в день) в течение 4 месяцев лечения. Пациентам с СД 2 типа Сулодексид был назначен в режиме 1000 LSU/в сутки per os в капсулах (по 2 капсулы 2 раза в день) в течение 4 месяцев лечения.

Методы обследования пациентов: клиническое обследование, развернутый общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови натощак и через 2 часа после нагрузки, липидограмма, тест на микроальбуминурию, оценка скорости клубочковой фильтрации (Кокрофт-Голт, MDRD).

В целях профилактики кровотечений терапия Сулодексидом проводилась под контролем фибриногена и коагулограммы. Все перечисленные параметры определялись до лечения, через 2 и через 4 месяца после лечения.

Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS20, t-критерий для парных выборок, одномерный факторный анализ, корреляция Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проводился анализ динамики антропометрических показателей и показателей углеводного обмена в течение 4 месяцев лечения. Полученные данные представлены в таблице 1. Статистически значимых изменений антропометрических показателей за время лечения нет. Поэтому все описанные результаты лечения не связаны с изменением веса в процессе лечения. Что же касается углеводного обмена, то у обследованных лиц отмечается достоверное снижение уровня глюкозы натощак ($7,26 \pm 0,63$ и $6,59 \pm 0,71$, $p < 0,05$), отмечается тенденция к снижению уровня постпрандиальной глюкозы ($6,18 \pm 0,30$ и $5,75 \pm 0,16$, $p > 0,05$), что в целом свидетельствует о благоприятном влиянии Сулодексида на углеводный обмен.

Литературные данные, касающиеся влияния Сулодексида на липидный обмен, противоречивы. Norpensteadt D.A., Fareed J. в своем обзоре указывают, что Сулодексид может оказывать благоприятное влияние на липидный профиль [14], тогда как, по результатам пилотного исследования с участием пациентов с ИБС, Сулодексид уменьшал уровень окислительного стресса, но не оказывал достоверного влияния на уровень холестерина и триглицеридов [15]. Учитывая противоречивость данных, нами были оценены изме-

Таблица 1 – Динамика антропометрических показателей и нарушений углеводного обмена в ходе лечения Сулодексидом

Показатели	До лечения	Через 4 месяца
Индекс массы тела (норма 18-24,9 кг/м ²)	31,07±0,92	29,45±0,99
Окружность талии (норма: менее 94 см – мужчины, 80 см – женщины)	106,50±2,79	101,10±2,94
Площадь висцеральной абдоминальной жировой ткани (норма: менее 130 см ² – мужчины, 110 см ² – женщины)	220,68±14,03	194,89±15,40
Площадь подкожной жировой ткани (см ²)	389,46±36,79	380,16±40,20
Глюкоза крови натощак (норма: <6,1 ммоль/л)	7,26±0,63	6,59±0,71*
Глюкоза через 2 часа после нагрузки (норма: <7,8 ммоль/л)	6,18±0,30	5,75±0,16

Примечание: * – $p < 0,0$ по сравнению с исходным месяцем

нения липидного профиля под влиянием лечения Сулодексидом (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика показателей липидного обмена в ходе лечения Сулодексидом

Показатели	Больные АО+МС (n=34)		
	Месяц 0	Месяц 2	Месяц 4
Общий холестерин (норма: до 5,0 ммоль/л)	6,21±0,20	5,64±0,24*	5,30±0,22**
Холестерин ЛПВП (норма: выше 1,03 ммоль/л – у мужчин, 1,23 – у женщин)	1,06±0,43	1,09±0,91	1,10±0,07
Триглицериды (норма: до 1,7 ммоль/л)	1,85±0,14	1,64±0,20	1,80±0,21
Холестерин ЛПНП (норма: до 3,0 ммоль/л)	4,25±0,17	3,18±0,23**	3,30±0,21**
Холестерин ЛПОНП (ммоль/л)	0,82±0,07	0,91±0,09	0,90±0,12

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходным месяцем

Также выявлено достоверное снижение уровня систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) у пациентов обеих групп: САД в исходном месяце – $140,81 \pm 3,07$ и САД через 4 месяца – $126,68 \pm 2,93$ ($p < 0,01$). ДАД в исходном месяце – $89,31 \pm 1,87$ и ДАД через 4 месяца – $81,59 \pm 1,38$ ($p < 0,01$).

Результаты определения функции почек, которые оценивались по уровню креатинина сыворотки крови, клубочковой фильтрации Кокрофта-Голта и клубочковой фильтрации MDRD, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка почечной функции

Показатели	Больные АО+МС (n=34)	
	Месяц 0	Месяц 4
Креатинин крови (норма: до 115 ммоль/л)	66,53±4,28	49,85±3,17***
Клубочковая фильтрация Кокрофт-Голт (норма: 100-150 – мужчины, 85-130 – женщины)	143,61±9,73	179,05±12,38***
Клубочковая фильтрация MDRD (норма: выше 90)	108,77±6,99	138,68±7,05***
Количество лиц с микроальбуминурией (n/%)	9 / 26,47%	1/2,94%

Примечание: *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходным месяцем

Таблица 4 – Данные анализа результатов обследования всех пациентов, принимавших участие в исследовании

	HGB		RBS		MCV		MCH		MCHC	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
Глюкоза крови натощак	-0,425	0,022	0,250	0,191	-0,592	0,001	-0,556	0,002	0,324	0,086
Глюкоза через 2 часа после нагрузки	-0,533	0,091	-0,737	0,01	0,380	0,248	0,306	0,360	0,130	0,704
ВАЖТ	0,120	0,552	0,080	0,690	-0,053	0,792	-0,065	0,749	-0,047	0,817
ПКЖТ	-0,433	0,024	-0,138	0,492	-0,080	0,692	-0,134	0,506	-0,172	0,391

Cha J.J. с соавторами в результате экспериментального исследования на крысах с СД 2 типа выявили, что Сулодексид непосредственно подавляет синтез эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и может обеспечить ренопротекцию путем снижения почечного синтеза VEGF независимо от проницаемости клубочковой базальной мембраны [16].

При анализе результатов обследования всех пациентов, принимавших участие в исследовании, выявлена отрицательная корреляция между уровнем глюкозы натощак и уровнем гемоглобина ($r = -0,425$, $p = 0,022$), что, возможно, связано с истощением запасов инсулина, ответственного за снижение уровня глюкозы в крови и повышение синтеза белка и липидов (таблица 4).

Также отмечается отрицательная корреляция между уровнем глюкозы натощак и MCV ($r = -0,592$, $p = 0,001$), MCH ($r = -0,556$, $p = 0,002$), RDW_SD ($r = -0,574$, $p = 0,001$), то есть с повышением гипергликемии уменьшается размер эритроцитов и концентрация гемоглобина в эритроците. Также выявлена отрицательная корреляция между количеством эритроцитов RBS и уровнем постпрандиальной глюкозы ($r = -0,737$, $p = 0,01$), уровнем гемоглобина и ПКЖТ ($r = -0,433$, $p = 0,024$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что с усугублением нарушений углеводного обмена развивается картина красной крови, характерная для микроцитарной гипохромной железодефицитной анемии.

В последние годы в литературе обсуждается связь между ожирением и обменом железа, между MC и обменом железа. Выявленные нами в ходе данного исследования взаимосвязи требуют дальнейшего углубленного изучения на большей выборке пациентов, так как нарушения обмена железа и развитие железодефицитной анемии, усугубляя гипоксию, также могут повышать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с MC.

Также представляет большой интерес то, что под влиянием терапии Сулодексидом отмечается достоверное повышение уровня гемоглобина ($p = 0,047$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе лечения доказано положительное влияние Сулодексида на липидный спектр крови, уровень артериального давления, улучшение почечной функции, регресс микроальбуминурии.

Получены интересные данные при исследовании состояния красной крови и гемоглобина у лиц с

АО+MC и АО+СД 2 типа, выявлены отрицательные корреляции между уровнем глюкозы натощак и уровнем гемоглобина, MCV, MCH, RDW_SD, постпрандиальной глюкозой и количеством RBS, уровнем гемоглобина и ПКЖТ. Выявленные взаимосвязи требуют дальнейшего исследования на большей выборке пациентов с целью определения роли анемии и нарушений обмена железа в развитии кардиоваскулярных рисков у пациентов с MC и СД 2 типа.

ТҮЙІНДЕМЕ

ШАЛХАРОВА Ж.С.¹, ШАЛХАРОВА Ж.Н.², САДЫКОВА К.Ж.², НУСКАБАЕВА Г.О.²,

медицина ғылымдарының докторы, «Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті» АҚ-ның бірінші проректоры, Алматы қ. ¹; медицина ғылымдарының докторы, зертханалық пәндер кафедрасының профессоры; 2-ші жыл оқудағы докторант; медицина ғылымдарының кандидаты, арнайы клиникалық пәндер кафедрасының меңгерушісі, Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қ., ОҚО²

КЛИНИКАЛЫҚ-МЕТАБОЛИКАЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРДІҢ ЖАҚСАРУЫНДА, БҮЙРЕК ҚЫЗМЕТІ МЕН ЗАТ АЛМАСУ СИНДРОМЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДІҢ ҚАН АЙНАЛЫСЫНА СУЛОДЕКСИДТІҢ (ВЕССЕЛ ДУЭ Ф) ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

Мақалада метаболизмдік синдромы бар науқастарға Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) препаратының әсер етуінің нәтижелері көрсетілген. Зерттеу қорытындысы бойынша науқастарда клиникалық-метаболикалық көріністер, бүйрек және қан айналу жүйесінің қызметінің жақсарғаны анықталған.

Түйін сөздер: Сулодексид, клиникалық-метаболикалық көрсеткіштер, зат алмасу синдромы, 2 типті ҚД.

SUMMARY

SHALHAROVA ZH.S.¹, SHALHAROVA ZH.N.², SADYKOVA K.ZH., NUSKABAEVA G.O.,

MD, Vice-Rector of the Kazakh Medical University continuing education of Almaty¹; MD, Professor of the Department of laboratory disciplines; doctoral student of the 2nd year of study; PhD, head of the department of special clinical disciplines, International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yasavi, Turkestan, SKO²;

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF SULODEXIDE IN IMPROVING CLINICAL AND IN METABOLIC PARAMETERS, KIDNEY FUNCTION AND BLOOD PICTURE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

The article describes the results of the effect of the drug Sulodexide (Vessel Due F, Alfa Wassermann) in patients with metabolic syndrome. The results showed improvement in clinical and metabolic parameters, renal function and blood.

Key words: Sulodexide, clinical and metabolic indices, metabolic syndrome, type 2 diabetes.

Литература:

1. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. // JAMA. – 2002 Jan 16; 287(3):356-9.
2. McNeill A.M., Rosamond W.D., Girman C.J. et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. // Diabetes Care. 2005 Feb; 28(2):385-90.
3. Eberly L.E., Prineas R., Cohen J.D.. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. // Diabetes Care. 2006 Jan; 29(1):123-30.
4. E. Ingelsson, J. Ärnlöv, and L. Lind, J. Sundström Metabolic syndrome and risk for heart failure in middleaged men // Heart. 2006 October; 92(10): 1409-1413.
5. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24:683-689.
6. Sepúlveda F.J.1, Pérez P., Medinilla M.G., Aboytes C.A. Anemia as a factor related to the progression of proliferative diabetic retinopathy after photocoagulation. J Diabetes Complications. 2012 Sep-Oct; 26(5): 454-7.
7. Tussing-Humphreys L., Pusatcioglu C., Nemeth E. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin. J AcadNutrDiet. 2012 Mar; 112(3):391-400.
8. Gabrielsen J.S. et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. J Clin Invest. 2012 Oct 1; 122(10):3529-40.
9. Cepeda-Lopez A.C., Aeberli I., Zimmermann M.B. Does obesity increase risk for iron deficiency? A review of the literature and the potential mechanisms. // Int J Vitam Nutr Res. 2010 Oct; 80(4-5):263-70.
10. Chang J.S., Lin S.M., Huang T.C., et al. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome: a population-based study. // Asia Pac J Clin Nutr. 2013; 22(3):400-7.
11. Blouza S. et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. J Nephrol. 2010 Jul-Aug; 23(4):415-24.
12. Поспелова М.Л., Барнаулов О.Д., Кадинская М.И., Медведева Е.В. Клиническое изучение эффективности Сулодексида в терапии пациентов с малыми стенозами внутренних сонных артерий и нарушением тромبوцитарного звена гемостаза // Психофармакол. биол. наркол. – 2007. – Т. 7, №1. – С. 1478-1481.
13. Shu J.I, Zeng L.Y., Lin K.Y., Mu P.W., et al. Renal protective effects of sulodexide in diabetic rats and its anti-oxidative mechanism. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2009 Apr; 29(4):778-80.
14. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. Int Angiol. 2014 Jun; 33(3):229-35.
15. Bilinska M.I., et al. Antioxidative activity of sulodexide, a glycosaminoglycan, in patients with stable coronary artery disease: a pilot study. Med Sci Monit. 2009 Dec; 15(12):CR618-23.
16. Cha J.J., Kang Y.S., Hyun Y.Y., Han S.Y., Jee Y.H., Han K.Ю., Han J.Y., Cha D.R. Sulodexide improves renal function through reduction of vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic rats. Life Sci. – 2013 Jun 21;92(23):1118-24.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Эффективная биологическая повязка на раны на основе тканей крупного рогатого скота разработана в Астане

В Национальном научном центре онкологии и трансплантологии изготовлена биологическая повязка на раны из ткани животных, которую предварительно обработали, удалив клетки. «Оставшийся каркас из соединительной ткани практически не вызывает реакции отторжения. Такая основа из коллагена и эластина с частицами серебра обладает антимикробным действием, а повязки с добавлением факторов роста и эмбриональными человеческими фибробластами способствуют регенерации поврежденных тканей», – рассказал главный специалист-комбустиолог центра Кабылбек АБУГАЛИЕВ. Эксперименты на животных показали, что такие биологические повязки на раны уменьшают смертность и ускоряют заживление ран. Использование их при ожогах и трофических язвах дало хороший клинический результат.

Сейчас, по словам Абугалиева, в Казахстане нет собственного производства биоповязок. Проект был признан приоритетным и финансировался государством. Помимо медицинских работников в нем участвовали ученые Национального центра биотехнологии Казахстана и Института ядерной физики. Технология защищена патентами РК и готова к производству. Повязка на раны из тканей животных презентована в рамках II диалоговой площадки науки и бизнеса «Инвестиции в науку – драйверы наукоемкой экономики» 27 мая в Алматы.

Tengrinews.kz

УДК 615.03:616.8:616-053.2

КАБАНОВА С.А.,

кандидат медицинских наук, детский невролог высшей категории, Клиника доктора Михайлова, г. Алматы

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЭГ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «ПАНТОКАЛЬЦИН» В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ЛОГОНЕВРОЗОМ

Проблема заикания актуальна с медицинской и социальной точек зрения. В последние годы частота заболевания в детском возрасте значительно повысилась, в связи с этим возрастает интерес к данной патологии. Распространенность заикания у детей составляет от 1,5%. Как правило, логоневроз начинается в детском возрасте от 3 до 8 лет, у мальчиков чаще, чем у девочек [3].



АННОТАЦИЯ

В целях оптимизации терапии логоневрозов у детей проведено изучение влияния препарата «Пантокальцин» на клиническую картину заикания, а также на БЭА головного мозга и спектральную мощность основных ритмов в ЭЭГ. По данным исследования, использование «Пантокальцина» в лечении логоневроза у детей оказывает положительное влияние на степень выраженности заикания, также улучшает показатели БЭА головного мозга (уменьшает медленно-волновую активность, повышает частоту и спектр мощности α -ритма).

Ключевые слова: Пантокальцин, логоневроз у детей, ЭЭГ, БЭА головного мозга.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Логоневроз (Logoneurosis – лат.) – судорожное нарушение плавности речи в виде произвольной задержки, повторения или затяжного произнесения от-

дельных звуков, слогов или слов. Другое название логоневроза – заикание. Логоневроз традиционно рассматривается как невротическое расстройство, связанное с перенесенной психологической травмой, испугом или иным сильным переживанием [3].

Терапия заикания является актуальной проблемой неврологии. В лечении препаратами выбора являются «Пантокальцин», «Глицин», «Ноофен». По химической структуре Пантокальцин можно рассматривать как производное ГАМК. В молекуле Пантокальцина ГАМК соединена с пантотеновой кислотой. Пантокальцин оказывает мягкое психостимулирующее и умеренное седативное действие, повышает работоспособность и умственную активность, одновременно уменьшая моторную возбудимость и упорядочивая поведение.

Недостаточно изучены нейрофизиологические методы диагностики и объективизации лечения детей, больных логоневрозом. Значительный интерес у

больных тиками представляет электроэнцефалографическое исследование с количественным анализом, которое в совокупности с клиническими данными может быть использовано для комплексной оценки эффективности терапии препаратами [1,2].

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизировать подбор медикаментозной терапии у больных логоневрозом, проследить динамику заболевания при использовании препарата «Пантокальцин», изучить воздействие его на биоэлектрическую активность головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдение за 30 больными с логоневрозом (18 мальчиков) в возрасте от 4 до 15 лет, длительность заболевания составила, в среднем, $1,4 \pm 0,4$ года. По типу заикания больные были разделены на 2 группы. Тоническое заикание отмечалось у 12 больных (40%), клоническое заикание – у 18 пациентов (60%). Отягощенная наследственность по логоневрозу отмечалась у 8 детей (26,6%), наличие у пациентов других проявлений невротизации (тиков, энуреза, фобий в анамнезе) отмечалось у 10 детей (33,3%), СДВГ – у 12 детей (40%), у 22 больных (73,3%) отмечался неврозоподобный синдром. Все дети получали базовую терапию препаратом «Пантокальцин» в дозе 500-1500 мг/сут в течении 3 мес. Пантокальцин применялся в таблетках по 500 мг. Выраженность заикания и данные ЭЭГ оценивали до начала приема препарата и через 3 месяца.

Таблица 1 – Клиническая картина логоневроза у больных

Количество больных (муж./жен.)	30 (18/12)
Возраст (годы)	5-14
Длительность заболевания (годы)	$1,4 \pm 0,4$ года
Тонический тип заикания, n (%)	12 (40%)
Клонический тип заикания, n (%)	18 (60%)
Отягощенная наследственность по заиканию	8 (26,6%)
Наличие тиков, энуреза, фобий в анамнезе	10 (33,3%)
СДВГ	12 (40%)
Неврозоподобный синдром	22 (73,3%)

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор жалоб, клинико-неврологическое исследование, инструментальные методы исследования, а именно электроэнцефалография с использованием математических методов анализа (спектральный анализ мощности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пантокальцин использовался с целью потенцирования действия на тормозные ГАМК-ергические систе-

мы мозга. При фоновом обследовании у всех больных отмечалась стадия экспрессии клинических симптомов. В неврологическом статусе отмечалась рассеянная микроочаговая симптоматика. У 18 обследуемых (60%) выявлена пирамидная и кортико-нуклеарная недостаточность, симптомы орального автоматизма – у 5 больных (16,8%), симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости – у 20 больных (66,6%).

В ЭЭГ у всех обследуемых по сравнению с контрольной группой (10 человек) отмечалась дезорганизация α -ритма в виде некоторого замедления его частоты до $8,35 \text{ Гц} \pm 0,1$, снижение спектра мощности в среднем до $190,2 \pm 23,5 \text{ нВ}^2$, межполушарной асимметрии – $S > D$, менее 50%, нерегулярности, немодулированности, сглаженности зональных различий, а также преобладание медленно-волновой активности: δ -активность преобладала в лобно-центральных областях с повышением спектра мощности данных ритмов в среднем до $199,3 \pm 19,0 \text{ нВ}^2$ слева и $173,3 \pm 11,5 \text{ нВ}^2$ справа, θ -активность преобладала в задне-лобных, центральных, теменных областях с повышением спектра мощности данных ритмов в среднем до $55,6 \pm 5,5 \text{ нВ}^2$ слева и $52,2 \pm 5,2 \text{ нВ}^2$ справа, β -активность в лобных областях была в пределах нормы, спектральная мощность не повышена. Единичные острые волны, комплекс острая-медленная волна в пределах возрастной нормы выявлялись у 8 из 30 обследуемых (26,6%).

Пантокальцин использовали в дозах 0,5-1,5 г/сут., общий курс лечения составил 3 месяца. Использовался Пантокальцин в таблетках по 500 мг. На фоне терапии Пантокальцином через 3 месяца отмечалась положительная динамика у 28 больных. У 2 больных – без динамики, из-за чего они переведены на другое лечение. У 10 из 28 детей логоневроз исчез (35,7%), у остальных 18 детей (64,2%) заикание снизилось более чем на 50%. Проявления СДВГ снизились у 18 детей (64,2%). Неврозоподобный синдром снизился у 24 (85,7%). Положительная динамика отмечалась в среднем на $28 \pm 1,8$ день лечения. Побочных эффектов не наблюдалось (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика клинических изменений на фоне терапии Пантокальцином*

Положительная динамика	Без динамики	Снижение проявлений СДВГ	Снижение невротического синдрома
93,3%	6,6%	64,2%	85,7%

*Снижение логоневроза наблюдается более чем на 50%

В неврологическом статусе также отмечалась положительная динамика: уменьшение выраженности пирамидной и кортико-нуклеарной недостаточности, в 2,5 раза снизились симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости, пробы на гиперкинезы, симптомы орального автоматизма уменьшились в 2 раза.

В ЭЭГ на фоне приема Пантокальцина через 1 месяц отмечалась некоторая организация α -ритма в

виде небольшого повышения его частоты в среднем до $8,9 \pm 0,1$ Гц и спектра мощности до $211,7 \pm 9,4$ нВ², α -ритм стал более регулярным при визуальном анализе. Также отмечалось снижение медленно-волновой активности: спектр мощности δ -активности снизился в среднем до $128,2 \pm 7,5$ нВ² слева и $119,8 \pm 7,1$ нВ² справа (примерно на 40%), а θ -активности в среднем до $41,5 \pm 3,5$ нВ² слева и $42,1 \pm 3,5$ нВ² справа, β -активность осталась на прежнем уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным исследования, использование Пантокальцина в лечении логоневроза у детей оказывает положительное влияние на степень выраженности заикания, также улучшает показатели БЭА головного мозга (уменьшает медленно-волновую активность, повышает частоту, спектр мощности α -ритма).

ТҮЙІНДЕМЕ

КАБАНОВА С.А.,

медицина ғылымдарының кандидаты,
жоғары дәрежелі балалар невролог дәрігері,
доктор Михайлов клиникасы, Алматы қ.

ЛОГОНЕВРОЗЫ БАР БАЛАЛАРДЫ ЕМДЕУДЕ «ПАНТОКАЛЬЦИН» ПРЕПАРАТЫН ТИІМДІ ПАЙДАЛАНУДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЭЭГ ӨЛШЕМДЕРІ

Логоневрозы бар балалардың емін оңтайландыру мақсатында кекештенудің клиникалық картинасына, сонымен қатар, мидың БЭБ-ы мен ЭЭГ-нің негізгі ритм-

дерінің шоғыр қуаттылығына «Пантокальцин» препаратының әсер етуі зерттелді. Зерттеу нәтижелері бойынша «Пантокальцин» препараты балалардың логоневрозын емдеуде кекештенудің айқын деңгейіне оң әсер еткендігі, сонымен қатар, мидың БЭБ көрсеткіштерін жақсартқаны байқалған (баяу-толқынды белсенділігін азайтқан, α -ритмінің жиілігі мен қуат шоғырын жоғарылатқан).

Түйін сөздер: Пантокальцин, балалардың логоневрозы, ЭЭГ, мидың БЭБ.

SUMMARY

KABANOVA S.A.,

Candidate of Medical Science, pediatric neurologist of
the highest category, Clinic Doctor Mikhailov, Almaty

CLINICAL AND EEG CRITERIA FOR THE USE OF THE DRUG PANTOKALTSIN IN THE TREATMENT OF CHILDREN SUFFERING FROM LOGONEUROSIS

To optimize of therapy logoneuroses in children we studied the effect of the drug "Pantokaltsin" on the clinical picture of stuttering, bioelectric activity of the brain and spectral power in the EEG (basic rhythms). According to the study, the use of "Pantokaltsin" logoneuroses treatment of children has a positive effect on the severity of stuttering, improves indices brain bioelectrical activity (reduces slow-wave activity, increases the frequency and the power spectrum of of the alpha rhythm).

Key words: Pantokaltsin, logoneurosis in children, EEG, bioelectric activity of the brain.

Литература:

1. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография. – Москва, Научно-медицинская фирма «МБН», 2000.
2. Заваденко Н.Н., Григорьева Н.В., Горбачевская Н.В. Исследование особенности клинических проявлений и показателей ЭЭГ у детей с гиперактивностью и дефицитом внимания в зависимости от эффективности лечения. – Альманах клинической медицины. – 2001. – №4.
3. Ньониктье Ч. Детская поведенческая неврология в 2-х томах. Т. 2. / Перевод с английского Д.Е. Ермолаева, Н.Н. Заваденко, М.А. Островского // под редакцией Н.Н. Заваденко. – Москва, Теравииф, 2010.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

В Казахстане создано новое совместное предприятие «Фармасинтез-Зерде»

В марте 2015 года компанию «Фармасинтез» в г. Иркутске посетила делегация из Республики Казахстан. Целью делового визита стало обсуждение вопросов по организации совместного предприятия «Фармасинтез-Зерде» в городе Шымкенте.

ТОО «Фармасинтез-Зерде» будет заниматься производством готовых лекарственных средств, в том числе для лечения онкологических, кардиологических заболеваний, ВИЧ/СПИДа.

В настоящий момент предприятие находится на стадии проектирования, решается вопрос по устройству инфраструктуры завода, а также осуществляется подбор оборудования.

Планируется, что «Фармасинтез-Зерде» выйдет на полную производственную мощность к 2017 году, она составит более 3-х млн упаковок в год.

pharmasyntez.com

KLAUS M.,

*PhD, Senior Director, Head Development and Business Development,
Polpharma Biologics, Trzy Lipy 3, Gdansk, Poland*

EUROPEAN EXPERIENCE WITH BIOSIMILARS

Biosimilars are clinically equivalent, off-patent alternatives to innovator biologics. Their development was enabled by game-changing advances in biotechnology, especially in analytics, process science and production technologies.

ABSTRACT

This is creating a massive strain on the global healthcare system as biologics are on average 25 times more expensive than small molecule drugs [2]. Therefore, many patients do not have access to these modern therapies.

On the other hand, biologics selling USD 120 bn have lost or are about to lose patent protection until 2020 [3]. This opens an opportunity for biosimilars as high-quality, off-patent alternatives to originator biologics to enter the market. This will provide more patients with access to these essential therapies and enable significant savings to the healthcare system. – Estimates are up to € 33. bn in selected European countries until 2020 [4] to USD 250 bn in the US for only 11 biologics until 2024 [5].

The first biosimilars have been registered in Kazakhstan, products that have successfully been treating patients in the European Union and other highly regulated countries and many are expected to follow. There have been 400.000.000 patient days on biosimilars in Europe alone since their introduction in 2006. This good experience has also shown that substituting innovator biologics with biosimilars works and is safe.

This paper describes the positive experience with Biosimilars in Europe and the extensive regulatory framework that has enabled this.

Key words: biosimilar, the European experience.

INTRODUCTION

Biosimilars are being developed independently to match the quality, efficacy and safety of their innovative reference products. Throughout development, biosimilars follow a strict comparability regime applying the same science as for innovators adopting changes in the manufacturing process [6].

EUROPEAN LEGISLATION

The basis of the biosimilars legislation is outlined in European directive 2001/83/EC, amended by 2004/27/EC. This enabled subsequent EU regulations, which can be found on the EMA website, which also provides an overview of their development history and comments during the guideline development process [7]. They consist of overarching principles, summarizing the general development requirements, additional quality and non-clinical/clinical guidelines as well as product specific guidelines for individual classes of molecules. Key principles are:

1. A biosimilar must be clinically equivalent to its reference product as shown in an extensive comparability exercise, but does not have to be identical on a molecular level.
2. The same science applies as for originator drugs.
3. Quality is the foundation of biosimilars development – EU-authorized biosimilars must have the same quality as their reference products and sometimes they can be even better.
4. Scope of clinical and animal data depends on the quality of the biosimilar and the complexity of the product – sometimes, phase III data are not required.

APPLICATION IN PRACTICE

Only a product that has been tested in the extensive comparability exercise may be called a biosimilar. Products that do not test these parameters often are merely copy biologics with molecular and quality differences that can have an impact on efficacy and safety of the products. Today's analytical and process sciences are capable of detecting even minute differences be-

tween individual batches of originator drugs [8] as well as between biosimilar and its reference drug, even for products as complex as monoclonal antibodies [9]. After several years on the market, most originator biologics are actually “Biosimilars” of themselves having undergone significant process changes without changes in their clinical use. This demonstrates that even molecular differences between biosimilar and innovator drug are possible as many changes do not have clinical impact. Based on the experience with reference and other innovator biologics, many of these differences do not have to be assessed clinically. Especially when taking into account that a clinical trial often is not appropriate to detect differences between even two completely different drugs.

- A biosimilar is a biological medicinal product that contains a version of the active substance of an already authorised original biological medicinal product (reference medicinal product) in the EEA. Similarity to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, biological activity, safety and efficacy based on a comprehensive comparability exercise needs to be established.
- A stepwise approach is normally recommended throughout the development programme, starting with a comprehensive physicochemical and biological characterisation.
- The extent and nature of the non-clinical *in vivo* studies and clinical studies to be performed depend on the level of evidence obtained in the previous step(s).
- It is not expected that all quality attributes will be identical and minor differences may be acceptable, if appropriately justified.
- The scientific principles of such a biosimilar comparability exercise are based on those applied for evaluation of the impact of changes in the manufacturing process of a biological medicinal product (as outlined in ICH Q5E).

SCIENCE OF BIOSIMILARS

Variability is inherent to biologics – no batch of any biological drug is identical to other batches. This is natural even to the human body and usually does not matter. Furthermore, most innovator products are “biosimilars” of themselves because they have undergone multiple

changes in their manufacturing process during their development [10] and product attributes, such as intrinsic potency, differ more from their original process than in natural batch-to-batch variability. This is a normal process, caused, for example by changes in the manufacturing sites or process improvements to achieve higher yields. These changes are then assessed by a comparability exercise following ICH Q5E [11] that has provided the basis for biosimilars assessment. These outline that additional non-clinical and clinical data are required if the *in vitro* comparison alone is not enough to establish comparability. The extent and nature of non-clinical and clinical studies are determined on a case-by-case basis. Europe has complemented ICH Q5E with a guideline on non-clinical/clinical considerations [12], adopting a risk-based approach – the selection of studies is product-driven, i.e. depends on the complexity of the molecule and prior knowledge of its mechanism of action and potential clinical implications of those process changes. The sponsor has to apply a strategy for comparability testing that best predicts and detects clinically relevant differences with sufficient accuracy [13]. This demonstrates that the differences between biosimilar and reference product are no greater than differences between an innovator biologic at time of first approval and after various changes in its manufacturing process. These changes rarely have to be addressed by clinical trials and if, never has more than one phase III study been required, extrapolation of indications is routinely applied – The same science applies for biosimilars and their reference products.

THE QUALITY ASPECT

«Since the introduction of the first recombinant DNA-derived therapeutic proteins, the technology to produce and purify these products has greatly improved. Biosimilar manufacturers are consequently using state-of-the-art technology; in contrast, brand manufacturers of the original products are often locked into old technologies because changing methods has major financial and regulatory consequences» [14]. New cell line technologies, better process development technology with equipment enabling Quality-by-Design approaches help considerably in achieving biosimilarity. This means, that Biosimilars can have an even better quality than their reference products as shown on the examples of epoetin biosimilars [15]. In summary, the science exists to detect even minute differences between biosimilar and its reference product and to qualify most of these differences already *in vitro* comparability. Other learnings from the European experience:

- Quality is the foundation of biosimilars development: the sensitivity to detect potential differences is highest *in vitro*, i.e. in physico-chemical and *in vitro* functional analytical assays. Clinical efficacy/safety or even animal studies are usually the least sensitive models for comparison of biosimilar and its reference products.

- The amino acid sequence is expected to be the same as for the reference product.
- Allows use of different expression system for biosimilar compared to reference product.
- Start with defining the quality target product profile (QTPP) and the critical quality attributes (CQAs) of the reference product and systematically control these in your production process.
- There is some tolerance for differences in non-critical attributes if these can be justified.
- Even products as complex as monoclonal antibodies or fusion proteins can be well characterized and biosimilars for these products can be safely developed.
- Differences in formulation are feasible.
- All studies need to be comparative against selected reference product.
- EMA accepts use of non-EU reference product to facilitate global development.

NON-CLINICAL AND CLINICAL DEVELOPMENT

The aim of the biosimilar development programme is not to establish benefit of a treatment for the patient – this has been done for the reference product – the aim is to establish biosimilarity (figure). Therefore, they do not have to repeat all clinical trials of their reference product. Instead, they focus on comparability in vitro and, where feasible in pharmacological equivalence studies with any additional animal and patient efficacy and safety trials being of confirmatory nature and depend on complexity of the reference drug.

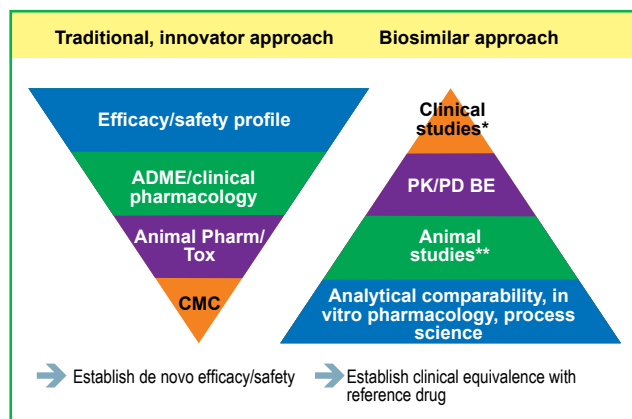


Figure – Biosimilars development paradigm*

The clinical studies need to adopt the most sensitive model to study potential differences and trial design might be different from the normal guideline principles for a given therapeutic area. This means that an alternative endpoint may be used instead of the traditional clinical

outcome. Often, the traditional clinical endpoint is not sensitive enough to detect potential differences between biosimilar and its reference product.

The evolution of European biosimilars guidelines reflects the increasing, positive experience of regulators and markets with biosimilars and provides examples how these principles are best applied:

- Best adopt a step-wise approach to biosimilarity, no animal studies needed wherever in vitro comparison confirms comparability on CQAs
- PK/PD bioequivalence key human model for comparability exercise
- Adopt PD fingerprinting where possible (cf. IFN alfa and beta guidelines)
- Assess feasibility of using alternative, more sensitive endpoints to establish therapeutic equivalence instead of using traditional clinical outcomes, e.g. neutrophil and CD34+ counts as PD endpoints instead of duration of neutropenia for filgrastim treatment or MRI-based assessment of Gd-enhanced lesions in the brains of multiple sclerosis patients instead of relapse rate
- May not need a phase III study pre-registration, e.g. for biosimilar insulins
- Extrapolation of indication: no need to study all indications in individual clinical trials, usually one phase III study sufficient.

ТҮЙІНДЕМЕ

КЛАУС М.,

PhD, аға директор, «Polpharma biologics»
жетілдірулер және коммерциялық даму
департаментінің басшысы, Гданьск қ., Польша

БИОСИМИЛЯРЛАР БОЙЫНША ЕУРОПАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕ

Биологиялық препараттардың сатылымына ауысып жатқан фармацевтикалық нарық әлемнің денсаулық сақтау жүйесіне қысым көрсетуде, себебі бұл препараттар төмен жасушалы препараттардан бір ширек (орташа есеппен) қымбат келеді [2]. Сондықтан, емделушілердің көпшілігіне мұндай қымбат препараттармен емделулеріне шектеу қойылады. Басқа жағынан, оригиналды биопрепараттардың (АҚШ-тың өзінде сатылым көлемі \$120 млрд-ты құрайды) қорғау патентінің мерзімі 2020 жылы аяқталады. Бұл жағдай нарыққа жоғары сапалы, баламалы оригиналды биологиялық құралдар болып табылатын биосимилярлардың енуіне үлкен мүмкіндік туғызады. Олар көптеген емделушілердің өмірлеріне аса қажетті дәрілік заттармен қамтамасыз етіп, түрлі мемлекеттердің денсаулық сақтау жүйелерінің қаржыларын айтарлықтай үнемдейді.

*The establish therapeutic equivalence, not the benefit of a treatment. Apply the most sensitive comparability models – emphasis is on in vitro and clinical pharmacology (shaded blue). Development is based on a thorough product development, best applying Quality by Design principles. Phase III, efficacy/safety studies in patients are therefore of confirmatory nature with a focus on immunogenicity. Animal studies are only needed if remaining differences between biosimilar and reference product require further qualification.

Қазақстанда тіркелген алғашқы биосимилярлар ЕО пен мықты реттеуші жүйесі бар басқа да мемлекеттерде емделушілерді емдейтін препараттар. Аталған жұмыста Еуропада биосимилярларды пайдаланудың оң нәтижелер көрсеткендігі баяндалады және олардың нарықтарға шығуларына мүмкіндік беретін құқықтық базасын құру принциптері көрсетілген.

Түйін сөздер: биосимилярлар, еуропалық тәжірибе.

РЕЗЮМЕ

КЛАУС М.,

*PhD, старший директор, руководитель
департамента разработок и коммерческого
развития Polpharma Biologics, г. Гданьск, Польша*

ЕВРОПЕЙСКИЙ ОПЫТ ПО БИОСИМИЛЯРАМ

Фармацевтический рынок, переходящий на продажу биологических препаратов, оказывает давление на мировую систему здравоохранения, так как эти препараты на четверть (в среднем) дороже низкомолекулярных препаратов [2].

Поэтому для многих пациентов доступ к лечению такими современными средствами весьма ограничен. С другой стороны, срок патентной защиты оригинальных биопрепаратов (объем продаж которых только в США составляет \$120 млрд) заканчивается к 2020 году. Данное обстоятельство открывает большие возможности для вхождения на рынок биосимиляров, являющихся высококачественной бесплатной альтернативой оригинальных биологических средств. Для многих пациентов они обеспечат доступ к жизненно важным лекарственным средствам, для систем здравоохранения разных стран позволят получить существенную экономию.

Первые биосимиляры, регистрируемые в Казахстане, это препараты, успешно применяемые для лечения пациентов в ЕС и других странах, имеющих сильную регуляторную систему.

В настоящей работе описан положительный опыт применения биосимиляров в Европе и принципы формирования правовой базы, позволяющей им выйти на рынки.

Ключевые слова: биосимиляры, европейский опыт.

References:

1. EvaluatePharma, World Preview 2014 Outlook to 2020, [Electronic resurs]: <http://www.evaluategroup.com>. [Opening date]: <http://www.evaluategroup.com/public/Reports/EvaluatePharma-World-Preview-2014.aspx>.
2. NYT article.
3. Data from Evaluate Pharma/McKinsey as presented by Nick Hagggar, President European Generics Association, at the EGA Biosimilars conference, London, April 2014.
4. Haustein R. et al.: Saving Money in the European Healthcare Systems, GaBI Journal, 2012 (1), 120-126.
5. The Express Scripts Lab, April 23, 2013, [Electronic resurs]: <http://lab.express-scripts.com>. [Opening date]: [http://lab.express-scripts.com/insights/industry-updates/the-\\$250-billion-potential-of-biosimilars](http://lab.express-scripts.com/insights/industry-updates/the-$250-billion-potential-of-biosimilars).
6. EMA presentations: overarching guideline?
7. [Electronic resurs]: <http://www.ema.europa.eu>. [Opening date]: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c.
8. Schiestl M. et al., Acceptable Changes in Quality Attributes of Glycosylated Biopharmaceuticals. Nat Biotech 29: 310-312, 2011.
9. Berkowitz S.A., et al. Nat Rev Drug Discov 2012; 11(7): 527-540.
10. Schneider C., Biosimilars in Rheumatology: the Wind of Change, Ann Rheum Dis 2013 (72): 315-318.
11. International Conference on Harmonization, guideline Q5E "Comparability of Biotechnological/ Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process", 2003.
12. EMEA/CHMP/3097/02 superseded by CHMP/BMWP/101695/06.
13. As outlined by P. Richardson, EMA, at the EGA Biosimilars conference, April 2014.
14. Schellekens, H et al. Nat Biotech 2010; 28: 28-31.
15. Brinks V, et al. Quality of original and biosimilar epoetin products. Pharm Res. Published online: 01 October 2010. Doi: 10.1007/s11095-010-0288-2.
16. Thorpe, R. and Wadhwa, M. GaBI J 2012 (1): 132-134.
17. Schiff M. et al., Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial, Annals Rheumat Dis, published online August 20, 2013, doi:10.1136/annrheumdis-2013-203843.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ЕМА подтвердило требование о приостановке продаж лекарств, исследовавшихся GVK Biosciences

Европейский комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) заявил о проведении проверки более 1 000 лекарственных форм и дозировок препаратов, исследовавшихся GVK Biosciences. Рекомендация ЕМА о приостановке продаж распространяется на 700 наименований лекарственных средств. Около 300 из них останутся на рынке, так как их безопасность и эффективность были подтверждены информацией из других источников.



Reuters

ОВСЯНИКОВА Ю.А., СЫТНИК К.М., ЧЕРНЫХ В.П., ШЕМЧУК Л.А.,

аспирант; кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии; академик НАН Украины, профессор, заведующий кафедрой органической химии, ректор Национального фармацевтического университета; доктор химических наук, профессор кафедры органической химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

ПРОСТОЙ МЕТОД СИНТЕЗА

3-АМИНО-2-R-7-(R'-ФЕНИЛ)-3Н-ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ

Описанный метод синтеза производных 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов является препаративным для получения новых биологически активных веществ в этом ряду.

АННОТАЦИЯ

Изучено взаимодействие гидразида 3-амино-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбоновой кислоты с алифатическими карбоновыми кислотами. Показано, что в результате взаимодействия образуются циклические продукты – производные 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов. Рассмотрена возможность альтернативных процессов циклизации гид-

разида 3-амино-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбоновой кислоты. Высказано предположение о механизме реакции. Структуры полученных веществ доказаны современными физико-химическими методами.

Ключевые слова: тиенопиримидин, гидразиды кислот, карбоновые кислоты, циклизация, аминотероциклы.

Гидразид антралиновой кислоты является удобной синтетической платформой в синтезе гетероциклических соединений [1]. Используя гетероциклические аналоги – о-аминогетероциклические гидразиды, были получены конденсированные системы гетероциклов [2,3,4]. Особый интерес представляют гетероциклические системы на основе тиено[3,2-d]пиримидин-4-она: среди соединений этого класса найдены антагонисты CRF-рецепторов, используемые при лечении депрессивных и тревожных расстройств [5], антагонисты метаболотропных глутаматных рецепторов (mGluR) [6], вещества с противовоспалительным [7], нейропротекторным [8,9], фунгицидным [10], противовирусным действием по отношению к вирусу гепатита С [11], ингибиторы PIM-киназы пер-

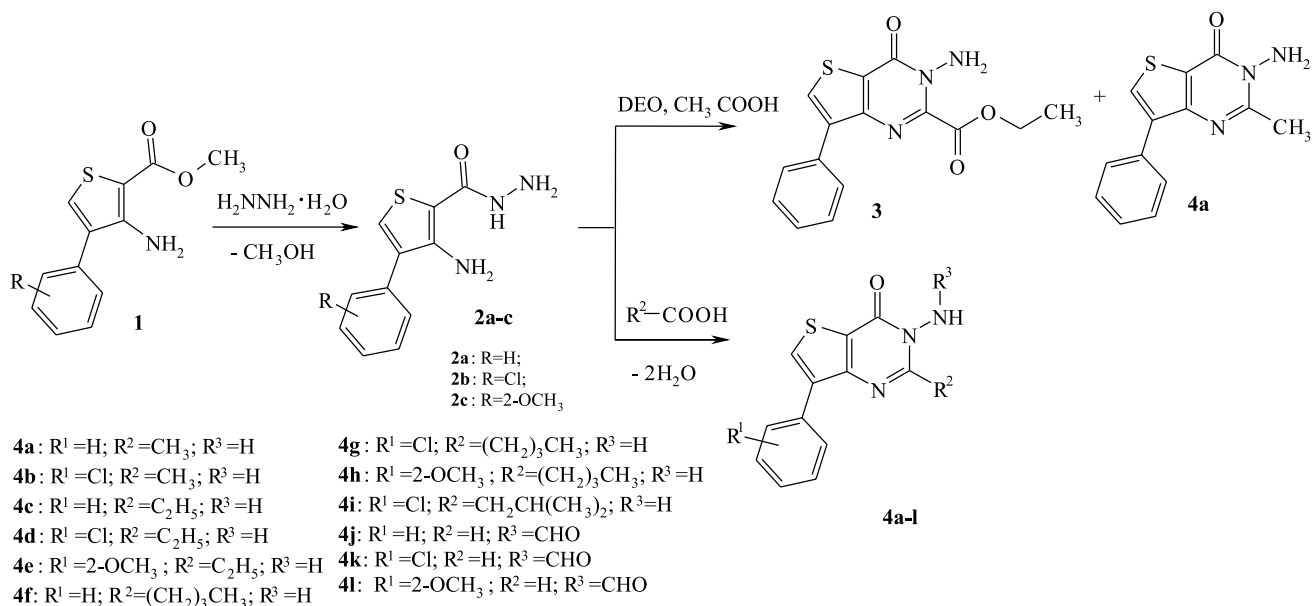


Схема 1

спективные в химиотерапии рака [12], а так же перспективные вещества при лечении остеопороза и аутоиммунных заболеваний [13].

Учитывая привлекательность указанных соединений с точки зрения биологической активности, интересно было изучить реакционную способность гидразида 3-амино-4-арил-тиофен-2-карбоновой кислоты и на его основе синтезировать производные тиено[3,2-d]пиримидин-4-она.

Синтез гидразидов **2** осуществляли взаимодействием гидразин-гидрата с метиловыми эфирами 3-амино-4-арил-тиофен-2-карбоновой кислоты **1** по стандартной методике [14]. Исходный эфир синтезирован подобно тому, как описано ранее [15,16].

Нами была предпринята попытка перенести превращение гидразида антраниловой кислоты в 3-амино-2-карбэтоксихиназолон на его гетероциклический аналог и получить соответствующий 3-амино-2-карбэтокси-7-фенил-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-он **3**.

Синтез проводили в аналогичных условиях для антранилового гидразида: нагреванием соответствующего гидразида с диэтилоксалатом в среде ледяной уксусной кислоты. Строение полученного продукта было подтверждено методом ПМР-спектроскопии. В спектре полученного соединения 3-амино-2-карбэтокси-4-оксо-7-фенил-3,4-дигидро тиено[3,2-d]пиримидина наблюдаются сигналы ожидаемых протонов структурных фрагментов соответствующих интенсивностей и мультиплетностей (таблица 2). Однако из спектра также следует, что вещество содержит небольшое количество примесей (рисунок 1). Об этом, в частности, свидетельствует наличие довольно интенсивного пика при 2,66 м.д. Предположительно, этот сигнал соответствует протонам метильной группы и мог бы быть отнесен к примеси уксусной кислоты. Принимая во внимание интегральную интенсивность пика при 2,66 м.д., можно утверждать, что содержание примеси составляет примерно 10%.

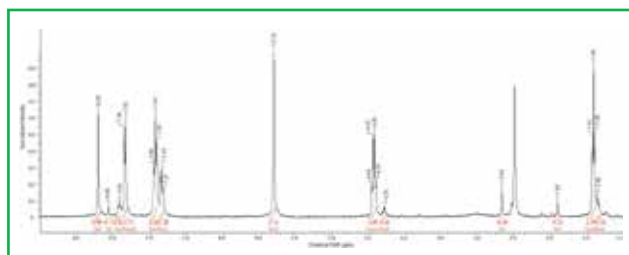


Рисунок 1 – ПМР-спектр образца соединения **3**

Для того чтобы выяснить степень чистоты полученного продукта **3**, нами было дополнительно проведено масс-хроматографическое исследование. На хроматограмме исследуемого образца наблюдаются два пика с разным временем выхода.

Площадь под пиками, а значит, и соотношение продуктов составляет приблизительно 8% и 92% соответственно и подтверждает предположение о наличии примеси, исходя из данных ПМР-спектроскопии.

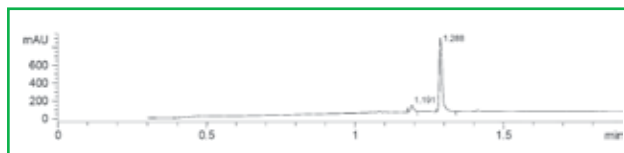


Рисунок 2 – Хроматограмма образца соединения **3**

В масс-спектрах индивидуальных компонентов смеси отчетливо видны пики, которые соответствуют ионам MH^+ и $MH^+ + 2$.



Рисунок 3 – Масс-спектр минорного компонента в образце соединения **3**

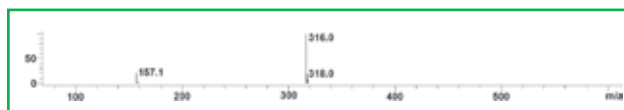


Рисунок 4 – Масс-спектр доминантного компонента в образце соединения **3**

Наличие последнего, очевидно, связано с изотопным составом серы и дополнительно подтверждает структуру. Таким образом, молекулярная масса основного компонента составляет 315 а.е.м. и соответствует предполагаемому 3-амино-2-карбэтокси-4-оксо-7-фенил-3,4-дигидро тиено[3,2-d]пиримидину **3**. Молекулярная масса минорного компонента составляет 257 а.е.м. Для этого соединения мы предположили структуру 3-амино-2-метил-7-фенил-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-она **4a**. Для подтверждения такого предположения провели «холостой» опыт: нагревали гидразид **2** в ледяной уксусной кислоте без применения диэтилоксалата. Было замечено, что гидразид **2** – весьма реакционно-способное соединение – претерпевает изменения при непродолжительном (0,5 ч) нагревании в среде ледяной уксусной кислоты. Строение полученного продукта подтверждали методом ПМР-спектроскопии. В спектре наблюдается синглетный сигнал метильной группы при 2,6 м.д., синглетный сигнал аминогруппы при 5,90 м.д.; в области 7,35-7,49 – сложный перекрывающийся мультиплет, который соответствует сигналам протонов мета- и пара-положений фенильного радикала; сигналы орто-протонов фенильного радикала наблюдаются при 7,95 м.д. в виде дублета, синглетный сигнал протона в положении 6 тиенопиримидинового цикла наблюдается в слабом поле при 8,33 м.д. Однако предполагаемая структура 3-амино-2-метил-7-фенил-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-она **4a** является не единственно возможной для продукта взаимодействия гидразида **2** с уксусной кислотой. Можно предполагать и образование альтернативных продуктов циклизации с той же молекулярной массой (257 а.е.м.), структура которых также не противоречит измеренному ПМР-спектру (схема 2).

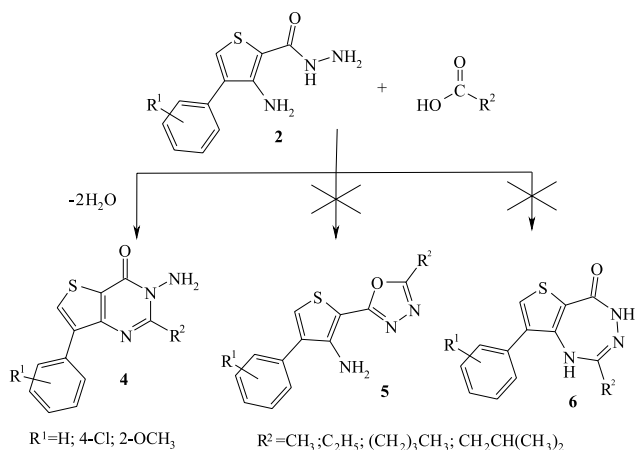


Схема 2

Разрешить эту проблему удалось, применив один из хорошо известных специальных приемов ЯМР, а именно гомоядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО) [17]. В структуре **4a** информативным является ЯЭО между амино- и метильной группой. В эксперименте при насыщении сигнала NH_2 -группы (5,9 м.д.) наблюдается увеличение сигнала с химическим сдвигом 2,60 м.д. (рисунок 5).

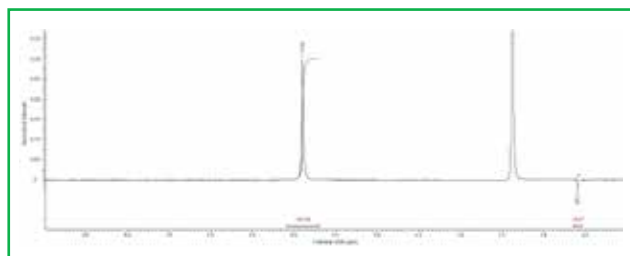


Рисунок 5 – ПМР-спектр соединения **4a**: эксперимент ЯЭО – насыщение сигнала при 5,9 м.д.

Вместе с сигналом метильной группы наблюдаем увеличенную интенсивность не только сигнала аминогруппы, но и воды. По-видимому, это связано с тем, что образец облучали на обменных протонах. Так как аминогруппа обменивается протонами с водой, нельзя сказать определенно, какие протоны: те, что в аминогруппе или те, что в воде вызывают ядерный эффект Оверхаузера метильной группы. При насыщении сигнала метильной группы увеличивается интенсивность сигнала аминогруппы на 1,3% и, кроме того, на 0,6% увеличивается интенсивность сигнала при 7,95 м.д., который относится к орто-протонам фенильного радикала. Данный факт является строгим доказательством строения продукта в пользу структуры **4a** (рисунок 6).

Для описанного превращения гидразида **2** в 3-амино-2-метил-7-фенил-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-он **4a** предполагается следующий механизм. Вероятно, первоначально при действии уксусной кислоты протонируется NH_2 -группа гидразидного фрагмента (интермедиат А, схема 3). Это объясняется большей электронной плотностью на указанном фрагменте, а значит, и большей основностью по сравне-

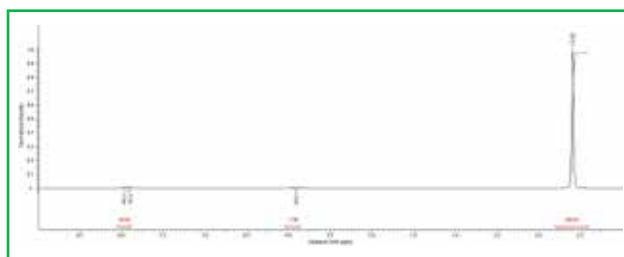


Рисунок 6 – ПМР-спектр соединения **4a**: эксперимент ЯЭО – насыщение сигнала при 2,6 м.д.

нию с другими атомами азота [18]. Далее при кипячении в ледяной уксусной кислоте происходит ацилирование ароматической аминогруппы (интермедиат В). Известно, что ледяная уксусная кислота является достаточно сильным ацилирующим агентом, и ацилирование таким способом является известным препаративным методом [19]. Также уксусную кислоту используют в других реакциях гетероциклизации, при взаимодействии с бинуклеофильными реагентами [20,21]. Далее, в условиях кипячения, происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака амидного атома азота по карбонильной группе ацетильного фрагмента (или амидольного, который, возможно образуется в результате таутомерного равновесия). Нуклеофильная атака сопровождается дегидратацией и циклизацией интермедиата С с образованием тиено[3,2-d]пиримидин-4-онового цикла **4**.

Следует отметить, что циклизацию удалось осуществить, применив гомологи уксусной кислоты. В случае использования пропионовой, валериановой и изовалериановой кислот были получены соответствующие 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-оны (схема 1). Очевидно, циклизация в этих случаях проходила по аналогичному механизму. Сила кислот в указанном ряду изменяется незначительно, в то же время значительно увеличиваются температура кипения и вязкость. Последние две характеристики, на наш взгляд, приводили к снижению выхода целевых продуктов ввиду увеличения вероятности протекания побочных реакций и трудности на стадии выделения продуктов реакции (таблица 1). При использовании муравьиной кислоты ($\text{R}^2=\text{H}$) циклизация гидразидов **2** в тиено[3,2-d]пиримидин-4-оновый цикл сопровождается дополнительным формилированием аминогруппы (соединения 4j, 4k, 4l, схема 1).

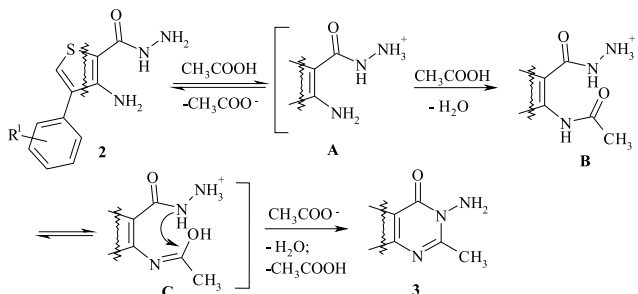


Схема 3

Кроме метода ЯМР-спектроскопии для доказательства структуры синтезированных соединений был использован метод ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах наблюдаются полосы валентных колебаний аминогруппы в области 3440-3200 см⁻¹. Известно, что вследствие неполной ассоциации в спектрах первичных аминов можно наблюдать полосы ассоциированной аминогруппы и полосы свободной аминогруппы [22]. В спектрах соединений, в которых NH₂-группа является фрагментом гидразина, полосы валентных колебаний NH проявляются в области 3300 см⁻¹ [23].

Колебания ароматических C-H связей наблюдаются в спектре в виде сигналов низкой интенсивности в области 3080-3020 см⁻¹; сигналы колебаний алифатических C-H связей наблюдаются для соединений в области 2970-2850 см⁻¹; их интенсивность значительно увеличивается с увеличением алкильного заместителя в положении 2 тиенопиримидинового гетероцикла. В области 1680 см⁻¹ наблюдается интенсивный пик, соответствующий валентным колебаниям карбонильной группы. Эти соединения имеют по три полосы поглощения, обозначаемые как хиназолиновые полосы I, II и III, соответственно, при 1628-1618, 1581-1566, 1517-1478. Все полосы узкие, относительно интенсивные и обусловлены колебаниями циклов.

Для доказательства структуры синтезированных соединений дополнительно был использован метод масс-спектрометрии. В масс-спектрах наблюдаются пики молекулярных ионов и соответствующие пики ионов-осколков (таблица 3).

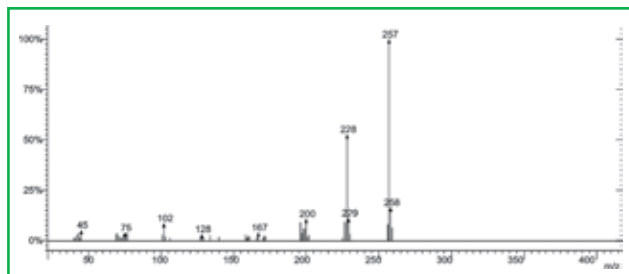


Рисунок 7 – Масс-спектр и фрагментация соединения 4a

Общим для спектров является наличие довольно интенсивного пика при m/z=[M-29]⁺. На наш взгляд, образование такого иона сопровождается элиминированием частицы HN₂. Этот процесс определяет направление первичной фрагментации. Протекание альтернативного процесса с образованием другого иона с таким же значением m/z=[M-29]⁺ в результате выброса частицы СНО исключается, поскольку не образуется шестичленный интермедиат с внутримолекулярной водородной связью с участием атома водорода аминогруппы и атома кислорода карбонильной группы. Следовательно, протекание перегруппировки Мак-Лаферти в этом случае невозможно. Следующий ион m/z=[M-28]⁺ образуется в результате согласованной перегруппировки в ион-радикале с элиминированием нейтральной молекулы (СО).

У высших гомологов (R² > C₂H₅) такой процесс происходит лишь после фрагментации заместителя R² (соединения 4f-4i). В спектрах этих соединений наблюдаются пики с m/z=[M-15]⁺ и m/z=[M-42]⁺, образование которых обусловлено элиминированием CH₃ и C₃H₆ соответственно (рисунок 8).

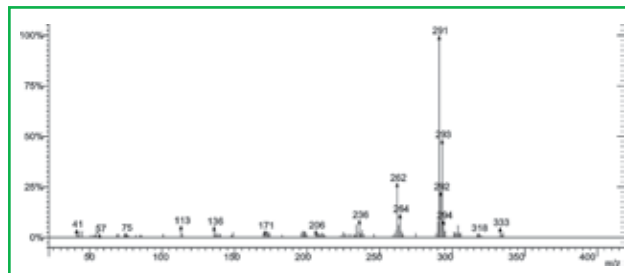


Рисунок 8 – Масс-спектр и фрагментация соединения 4g

Таблица 1 – Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Со-единение	Вы-ход, %	Тпл., °С	ИК-спектр (КВг) см ⁻¹ (отношение)				
			ν _{N-H}	ν _{C-H} (аром.)	ν _{C-H} (алиф.)	ν _{C=O}	ν _{C=C} , ν _{C=N}
2a	90	135-140	3423 3310 3289 3216	3055 3018	–	1612	1571 1535 1490
2b	81	200-205	3450 3414 3338	3088	–	1615	1587 1537 1480
2c	80	120	3440 3390 3316 3243	3048	2941 2836	1612	1542 1494
4a	50	165	3442 3314	3089 3067 3036	2927 2853	1672	1567 1493
4b	55	197	3435 3316 3250 3200	3093	2972	1660	1573 1523 1491
4c	87	138	3442 3303 3199	3083 3030	2977 2934	1671	1597 1563 1496
4d	76	186-187	3426 3307 3196	3113 3084	2978 2936	1669	1562 1524 1494
4e	60	140-143	3446 3308 3211	3141 3084	2981 2971 2931	1672	1564 1497
4f	70	145	3402 3307 3204	3093 3055	2952 2926 2867	1661	1598 1565 1525
4g	65	150	3453 3316 3209	3095 3063	2958 2936 2871	1660	1563 1523 1490
4h	42	120-123	3429 3310 3209 3148	3083	2954 2929 2871	1671	1596 1563 1519 1497
4i	45	145	3451 3304 3200	3113 3065	2972 2956 2929 2870	1655	1561 1524 1493
4j	81	227-228	3435 3156	3089 3034	–	1710	1597 1523 1488
4k	70	>255	3459 3264	3084	–	1706 1670	1577 1504
4l	42	165	3436 3211	3064	2955 2924	1681	1585 1527 1489

Таблица 2 – Спектры ПМР синтезированных соединений

Со-единение	Химический сдвиг, м.д.		
	NH(1H; с)	H(аром)	Другие протроны
2a	4,32 (2H, с, NHNH ₂), 6,2 (2H, с, NH ₂), 8,9 (1H, с, NH)	7,30-7,5 6H (3H, м, м+п-Ph; 2H д, о-Ph; 1H, с, тиофен)	-
2b	4,3 (2H, с, NHNH ₂), 6,2 (2H, с, NH ₂), 8,9 (1H, с, NH)	7,35-7,55 (5H: 4H, м, Ph; 1H, с, тиофен)	-
2c	5,90 2H, с, NHNH ₂ , 8,80 1H, с, NH	6,92-7,1 (2H, м, Ph), 7,20 (1H, с, тиофен), 7,25-7,4 (2H м, Ph)	3,75 (3H, с, OCH ₃)
4a	5,90 2H, с, NH ₂	7,31-7,50 (3H, м, м+п-Ph), 7,95 (2H, д, о-Ph) J=7,3, 8,31 (1H, с, тиофен)	2,60 (3H, с, CH ₃)
4b	5,91 2H, с, NH ₂	7,52 2H, д, 8,02 2H, д, 8,42 1H, с, тиофен	2,60 (3H, с, CH ₃)
4c	5,82 2H, с, NH ₂	7,34-7,50 3H, м, м+п-Ph, 8,03 2H, д, о-Ph J=8,8, 8,37 1H, с, тиофен	1,27 (3H, т, CH ₃) J=7,3, 2,99 (2H, к, CH ₂) J=7,3
4d	5,83 (2H, с, NH ₂)	7,53 (2H, д, м-Ph) J=8,8, 8,10 (2H, д, о-Ph) J=8,8, 8,45 (1H, с, тиофен)	1,25 (3H, т, CH ₃) J=7,3, 2,98 (2H, к, CH ₂) J=7,3
4e	5,80 2H, с, NH ₂	7,02 (1H, т, 5-H Ph) J=7,3, 7,11 (1H, д, 3-H Ph) J=7,3, 7,35 (1H, т, 4-H Ph) J=7,3, 7,67 (1H, д, 6-H Ph) J=7,7, 8,19 (1H, с, тиофен)	1,19 (3H, т, CH ₃) J=7,3, 2,92 (2H, к, CH ₂) J=7,7, 3,75 (3H, с, OCH ₃)
4f	5,82 2H, с, NH ₂	7,30-7,49 (3H, м, м+п-Ph), 8,01 (2H, д, о-Ph) J=6,9, 8,38 (1H, с, тиофен)	0,93 (3H, т, CH ₃) J=7,3, 1,41 (2H, сек, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) J=7,7, 1,77 (2H, квин, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) J=7,3, 2,96 (2H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) J=7,7
4g	5,84 2H, с, NH ₂	7,52 2H, д J=8,4, 8,07 2H, д J=8,8, 8,45 1H, с, тиофен	0,93 (3H, т, CH ₃) J=7,3, 1,42 (2H, сек, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) J=7,7, 1,75 (2H, квин, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) J=7,3, 2,97 (2H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) J=7,3
4h	5,80 2H, с, NH ₂	7,01 (1H, т, 5H-Ph) J=7,7, 7,13 (1H, д, 3H-Ph) J=7,7, 7,36 (1H, т, 4H-Ph) J=7,3, 7,65 (1H, д, 6H-Ph) J=7,7, 8,17 (1H, с, тиофен)	0,90 (3H, т, CH ₃) J=7,3, 1,37 (2H, сек, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) J=7,7, 1,69 (2H, квин, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) J=7,3, 2,90 (2H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) J=7,7, 3,75 (3H, с, OCH ₃)
4i	5,80 2H, с, NH ₂	7,51 2H, д const, 8,07 2H, д const, 8,43 1H, с, тиофен	0,97 6H, д, 2 CH ₃ , 2,33 1H, м, CH, 2,85 2H, д, CH ₂
4j	11,50 1H, с, NH	7,35-7,55 (3H, м, м+п-Ph), 7,90 (2H, д, о-Ph) J=6,9, 8,43 (1H, с, тиофен)	8,48 (2H, м, 2-H+CHO)
4k	11,3 1H, с, NH	7,5-7,6 (2H, д, м-Ph), 7,90-8,0 (2H, д, о-Ph), 8,4 (1H, с, тиофен)	8,4-8,5 (2H, м, 2-H+CHO)
4l	11,42 1H, с, NH	7,01 (1H, т, 5H-Ph) J=7,7, 7,13 (1H, д, 3H-Ph) J=7,7, 7,36 (1H, т, 4H-Ph) J=7,3, 7,65 (1H, д, 6H-Ph) J=7,7, 8,25 (2H, с, 2-H), 8,46 (1H, с, тиофен)	3,75 (3H, с, OCH ₃), 8,30 (1H, с, CHO)

Таблица 3 – Масс-спектры синтезированных соединений

Со-единение	Брутто-формула Молекулярная масса	m/z (относительная интенсивность)
4a	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ OS 257,32	258 (16,3); 257 (99,9); 229 (11,0); 228 (52,5); 200 (10,6); 167 (3,8); 128 (3,0); 102 (8,4); 75 (3,7); 45 (5,0)
4b	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ OS 291,76	294 (6,5); 293 (37,9); 292 (22,9); 291 (99,9); 264 (14,1); 262 (40,2); 234 (6,6); 199 (10,6); 171 (5,3); 136 (8,8); 113 (6,2); 75 (8,2); 45 (7,9)
4c	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ OS 271,34	273 (13,2); 272 (29,5); 271 (99,9); 253 (21,1); 242 (39,4); 240 (8,2); 213 (11,5); 212 (26,7); 188 (4,0); 185 (17,5); 158 (18,7); 157 (5,8); 128 (15,0); 125 (1,6); 93 (7,2); 63 (12,4)
4d	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ OS 305,79	309 (2,0); 307 (41,9); 306 (17,9); 305 (99,9); 278 (7,3); 276 (19,9); 246 (9,5); 212 (6,3); 185 (6,3); 157 (9,3); 121 (8,4); 99 (3,9); 63 (4,6)
4e	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S 301,37	302 (16,2); 301 (99,9); 300 (54,7); 287 (4,8); 272 (20,2); 258 (5,4); 257 (18,1); 255 (36,5); 242 (10,8); 215 (14,7); 199 (10,5); 196 (23,1); 171 (8,3); 146 (5,9); 131 (15,0); 116 (4,9); 101 (13,7); 86 (6,1); 71 (17,7); 43 (11,6)
4f	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ OS 299,40	300(11,6); 299 (54,9); 270 (72,8); 268 (39,0); 266 (12,5); 257 (25,5); 243 (3,9); 241 (35,9); 240 (17,4); 212 (32,5); 204 (5,3); 202 (53,7); 200 (87,9); 199 (18,8); 180 (4,2); 174 (16,9); 172 (61,9); 171 (29,9); 147 (16,9); 140 (40,4); 116 (14,9); 115 (99,9); 114 (80,5); 113 (58,9); 79 (5,0); 77 (18,1); 58 (7,3); 57 (20,1); 55 (39,1); 41 (3,4)
4g	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ OS 333,84	333 (4,8); 318 (2,0); 294 (8,4); 293 (48,3); 292 (22,6); 291 (99,9); 264 (11,5); 262 (26,9); 236 (8,6); 206 (3,4); 171 (3,2); 136 (5,4); 113 (5,8); 75 (2,1); 57 (1,7); 41 (3,9)
4h	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ S 329,42	329 (9,1); 314 (3,7); 289 (6,6); 288 (20,6); 287 (99,9); 259 (6,4); 258 (19,1); 243 (1,3); 228 (6,5); 200 (5,1); 172 (4,0); 131 (3,6); 102 (2,8); 69 (2,1); 41 (4,3)
4i	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ OS 333,84	333 (4,7); 318 (3,5); 294 (6,5); 293 (42,6); 292 (19,2); 291 (99,9); 264 (10,6); 262 (29,3); 236 (6,2); 198 (6,0); 171 (5,1); 136 (3,7); 113 (5,4); 75 (2,6); 43 (3,8)
4j	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₂ S 271,30	272 (15,2); 244 (9,5); 243 (68,2); 229 (5,8); 228 (27,5); 214 (65,9); 212 (17,4); 202 (3,0); 173 (13,9); 172 (31,1); 141 (10,0); 140 (22,7); 117 (2,2); 115 (38,5); 113 (19,5); 102 (5,8); 77 (10,6); 51 (12,3)

Причем интенсивность $m/z=[M-42]^+$ максимальна и достигает 100%, что свидетельствует о приоритетности такого направления распада, интенсивность же молекулярного иона M^{+} заметно снижается. По другому «сценарию» происходит фрагментация молекулярных ионов для соединений, полученных циклизацией муравьиной кислотой (3j, 3k, 3l).

В этом случае сначала происходит выброс CO экокциклического формильного фрагмента, о чем свидетельствует ион с $m/z=[M-28]^+$. Последующая фрагментация происходит в указанной последовательности: последовательно отщепляются NH_2 , а затем снова CO. Таким образом, последовательное отщепление от M^{+} NH_2 и CO является характерным распадом синтезированных 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3H-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов.

ВЫВОДЫ

1. Предложен простой метод синтеза новых гетероциклических соединений – 3-амино-2-R-7-(R'-фенил)-3H-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов. Метод характеризуется доступностью реагентов и простотой выпол-

нения синтеза, поэтому может быть использован как препаративный.

2. Предложен механизм описываемого взаимодействия.

3. Факт взаимодействия между гидразидом и алифатическими карбоновыми кислотами необходимо учитывать при выборе растворителей и условий проведения реакций гидразида 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определялись капиллярным методом на приборе ПТП (М). Показания термометра были проверены по тест-веществам с четкими температурами плавления. Спектры ПМР синтезированных веществ регистрировались на приборе Varian Mercury VX-200, рабочая частота – 200 МГц, растворитель – DMSO-D₆, внутренний стандарт – TMC. ИК-спектры регистрировались на приборе Bruker Tensor 27 в таблетках KBr, концентрация – 1%. Масс-спектры регистрировались на приборе Varian 1200L, ионизация осуществляется электронным ударом (70eV) при прямом введении образца. Температура ионного источника – 200° С, нагревание происходит от 25° С до 390° С со скоростью 300° С/м. Жидкостно-хроматографическое/масс-спектрометрическое исследование записано при использовании хроматографической/масс-спектрометрической системы, которая состоит из высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1100 Series (Agilent, Palo Alto, CA, USA), подключенного к диод-матричному и масс-селективному детектору Agilent LC/MSD SL (атмосферное давление, химическая ионизация – APCI). Подвижная система «метанол-вода».

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА 3-АМИНО-2-R-7-(R'-ФЕНИЛ)-3Н-ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ

2,33 г (0,01 Моль) гидразида 3-амино-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбоновой кислоты (2а-2с) растворяли в минимальном количестве соответствующей карбоновой кислоты (примерно 4 мл). Раствор кипятили 30 мин, после чего охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали пропанолом-2, сушили. Перекристаллизовывали из пропанола-2.

ТҮЙІНДЕМЕ

**ОВСЯНИКОВА Ю.А., СЫТНИК К.М.,
ЧЕРНЫХ В.П., ШЕМЧУК Л.А.,**

аспирант, фармацевтика ғылымдарының кандидаты, органикалық химия кафедрасының доценті; Украина ҰҒА академигі, профессор, органикалық химия кафедрасының меңгерушісі, Ұлттық фармацевтикалық университеттің ректоры; химия ғылымдарының докторы, органикалық химия кафедрасының профессоры,

Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина

3-АМИНДІ-2-R-7-(R'-ФЕНИЛ)-3Н-ТИЕНДІ[3,2-d]ПИРИМИДИН-4-ОНДАРДЫҢ СИНТЕЗІНІҢ ҚАРАПАЙЫМ ӘДІСІ

Гидразит 3-аминді-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбон қышқылдарының алифатикалық карбон қышқылдарымен өзара әрекеттесуі зерттелді. Әрекеттесудің нәтижесінде 3-аминді-2-R-7-(R'-фенил)-3Н-тиенді[3,2-d]пиримидин-4-ондардан туынды кезеңдік өнім алынғаны көрсетілген. Гидразид 3-аминді-4-(R-фенил)-тиофен-2-карбон қышқылдарының кезеңдік баламалы үдеріс мүмкіндігі қарастырылды. Реакциялар механизмдері туралы ұсыныстар білдірілді. Алынған заттардың құрылымдары заманауи физикалық-химиялық әдістермен дәлелденді.

Түйін сөздер: тиенопиримидин, қышқылдар гидразидтері, карбон қышқылдары, циклизация, аминогетероциклдер.

SUMMARY

**OVSJANYKOVA Y.A., SYTNIK K.M.,
CHERNYKH V.P., SHEMCHUK L.A.,**

Graduate student; Candidate of Pharmaceutical Sciences, assistant professor of the Chair of Organic Chemistry; Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Professor, Head of the Chair of Organic Chemistry, Rector of the National University of Pharmacy; Doctor of Chemical Science, Professor of the Chair of Organic Chemistry, National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine

A SIMPLE METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 3-AMINO-2-R-7-(R'-PHENYL)-3H-THIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-ONE

Studied the interaction of hydrazide 3-amino-4-(R-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid with aliphatic carboxylic acids. It is shown that as a result of interaction are formed cyclic products – derivatives of 3-amino-2-R-7-(R'-phenyl)-3H-thieno[3,2-d]pyrimidine-4-ones. Considered alternative processes cyclization of the hydrazide of 3-amino-4-(R-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid. Suggested mechanism of the reaction. The structure of the obtained compounds is proved by modern physico-chemical methods. The proposed method of synthesis of derivatives of 3 – amino-2-R-7-(R'-phenyl)-3H-thieno[3,2-d]pyrimidine-4-ones can be offered as a preparative for creation on their basis of new biologically active substances.

Key words: thienopyrimidin, of acids hydrazides, carboxylic acids, cyclization, aminoheterocycle.

Литература:

1. L.A. Shemchuk, V.P. Chernykh, P.S. Arzumanov, O.S. Kryskiv, 2007, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 2007, Vol. 43, №5, pp. 724–727.
2. P. Scheiner, S. Arwin, M. Eliacin, J. Tu J.Heterocyclic Chem., 1985, vol. 22, p.1435-1440.
3. M. Kamal El-Dean, R. Shaker, A.A. Abo El-Hassan, F.F. Abdel Latif Journal of the Chinese Chemical Society, 2004, V. 51, P. 335-345.
4. Y.-W. Ho Journal of the Chinese Chemical Society, 2001, v. V. 48, P. 1163-1174.
5. Pat. US2007/0254898.
6. Pat. US2006/0167029.
7. A. Santagati, G. Granata, A. Marrazzo, M. Santagati Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2003 V. 336, №9, P. 429-435.
8. Pat. US2008/0153820.
9. Pat. US2010/7723331.
10. Pat. US2002/6432964.
11. Pat. US2011/0070190.
12. Pat. US2009/0030196.
13. Pat. US2003/6503914.
14. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии М.: Химия, 944 с., 1968.
15. P.E. Morris, Jr. A.J. Elliott, J.A. Montgomery, J. Heterocyclic Chem., 1999, V. 36, P. 423-427.
16. Kirsch G.; Cagniant D.; Cagniant P. J. Heterocycl. Chem. 1982, 19, 443.
17. Кларидж Т.Д.В. Современные методики ЯМР высокого разрешения в химии / пер. с англ. А.В. Турова и Д.А. Пенского. – К., 2006, 342 с.
18. Т.И. Темникова. Курс теоретических основ органической химии. – Л.: «Химия», 1968, 1008 с.
19. Синтезы органических препаратов. Сборник 1. – Москва, Иностранная литература, 1949, стр. 102.
20. Crank G., Makin M.I.H., J Heterocycl Chem [JHETCAD], 26, P. 1163, 1989.
21. Groves C.L., Ralph J.T., Temple A. F., J Heterocycl Chem [JHETCAD], 24, P. 27, 1987.
22. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: «Высшая школа», 1971, 264 с.
23. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. – Издательство иностранной литературы, 1963, с. 592.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Новые возможности для терапии пациентов с ВИЧ

Между Республиканским центром по профилактике и борьбе со СПИД, филиалом ООО «Джонсон & Джонсон» в РК и Казахстанским союзом людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), был подписан трехсторонний меморандум, дающий новые возможности для терапии ВИЧ-инфекции в нашей стране.

Ежегодно в третье воскресенье мая отмечается Всемирный день памяти умерших от СПИД. Одними из первых этот день отмечали жители Сан-Франциско в 1983 году. Для Казахстана этот день ознаменовался подписанием документа, который станет новой ступенью в борьбе с таким заболеванием, как ВИЧ-инфекция.

По словам генерального директора Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД Министерства здравоохранения и социального развития РК Бауыржана БАЙСЕРКИНА, целью Меморандума является расширение возможностей сотрудничества между сторонами в противодействии ВИЧ/СПИД на основах принципов доказательной медицины: «Нами были определены основные сферы сотрудничества. Это новый этап взаимодействия между государственными, общественными организациями и фармацевтическими компаниями. Можно будет обмениваться опытом в решении проблем, связанных с противодействием ВИЧ/СПИД, участвовать в международных мероприятиях по проблемам ВИЧ/СПИД, развивать сотрудничество для достижения целей, предусмотренных Планом действий по укреплению сотрудничества для достижения целей развития тысячелетия в Республике Казахстан».

Улучшение жизни людей и повышение эффективности здравоохранения – приоритетные цели компании «Джонсон & Джонсон», которая проводит активную борьбу с инфекционными заболеваниями во всем мире. «В сотрудничестве с государственными, частными и пациентскими организациями компания инициирует комплексные программы по лечению, диагностике и профилактике заболеваний в различных терапевтических направлениях», – говорит руководитель филиала ООО «Джонсон & Джонсон» в РК Адилет НАЗАРБАЕВ.

«Консолидация усилий государства, бизнес структур и пациентских сообществ, эффективное ценообразование, прозрачность процедуры тендеров по закупку современных АРВ-препаратов помогут сохранить здоровье и качественно улучшить жизнь тысячам людей, а также сэкономить при этом государственные средства», – отметил президент Казахстанского союза и Центрально-Азиатской ассоциации ЛЖВ Нурали АМАНЖОЛОВ.

Значимость Меморандума, считают представители каждой из сторон, невозможно переоценить, ведь благодаря совместным действиям всех заинтересованных лиц улучшится качество жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Пресс-служба Центрально-Азиатской ассоциации людей, живущих с ВИЧ, и Казахстанского союза ЛЖВ

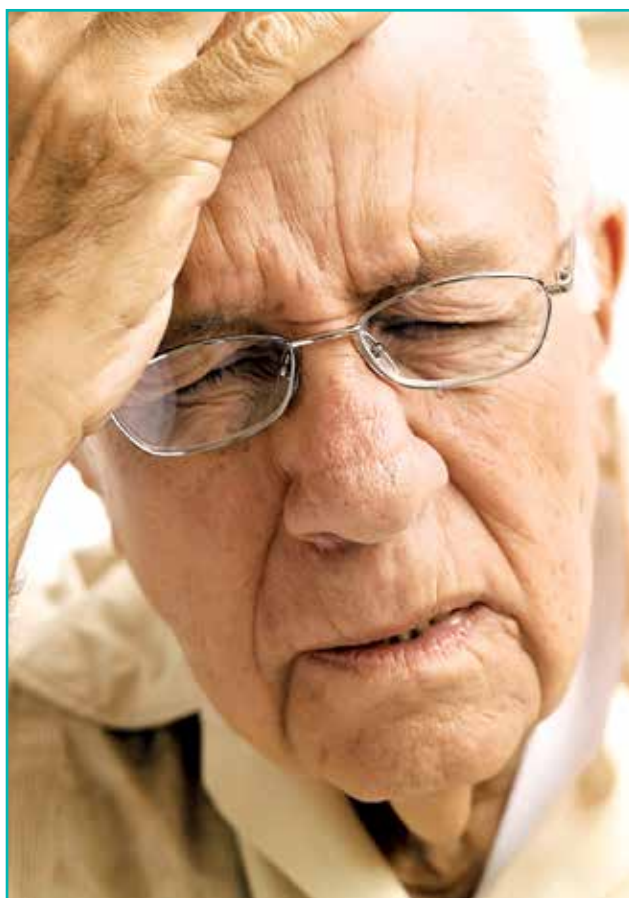
УДК 616.1:616.8-089

ФЕДИН А.И., СОЛОВЬЕВА Э.Ю., МИРОНОВА О.П., ФЕДОТОВА А.В.,
академик РАЕН, профессор, доктор медицинских наук, первый проректор, заведующий кафедрой неврологии ФУВ; доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, заведующая лабораторией биомедицинских исследований в неврологии; кандидат медицинских наук, профессор кафедры неврологии; кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, Российский государственный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ЛЕЧЕНИЕ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА:

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОЙ
НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ «ТРИУМФ»

В клинической практике для обозначения сосудистой дисфункции мозга, обусловленной хронической гипоперфузией церебральных структур без уточнения ведущего этиопатологического фактора, наиболее широко используется термин «хроническая ишемия мозга» (ХИМ), отражающий недифференцированную форму хронической церебральной сосудистой патологии (в МКБ-10 раздел «I67.8»).



АННОТАЦИЯ

В исследуемой группе выявлена высокая частота астенического синдрома по всем подшкалам шкалы MFI-20. На фоне терапии фенотропилом уже к концу 1-го месяца лечения достоверно уменьшалась выраженность АС. Данная динамика сохранялась к концу 2-го и 3-го месяцев лечения. Через 3 месяца от нача-

ла терапии фенотропилом было получено более чем двукратное снижение выраженности симптомов астении. Отмечено более быстрое и выраженное уменьшение АС у пациентов более молодого возраста.

Ключевые слова: астенический синдром, хроническая ишемия мозга, шкала астении MFI-20, фенотропил.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось изучение выраженности астенического синдрома (АС) при хронической ишемии головного мозга (ХИМ) в условиях первичного звена здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 1 170 пациентов с ХИМ в возрасте 45-65 лет, лечившихся фенотропилом в дозе 100 мг в течение 2 и 3 месяцев. Больные обследовались клинически и по шкале астении MFI-20.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) включают группу заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения. В соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра (МКБ-10) ЦВБ выделены в одноименный блок рубрик с кодами I60-I69 (в классе «Заболевания системы кровообращения»), где подразделяются на острые (I60-I62) и хронические формы (I65-I69). Достоверных данных о числе больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения в России нет, однако, по оценкам специалистов, заболеваемость хроническими формами ЦВБ превышает 700 человек на 100 000 населения [1].

В МКБ-10 разделы «I65-I69» содержат различные хронические формы ЦВБ – окклюзии и стенозы, аневризмы (без разрыва) сосудов головного мозга, подкорковую атеросклеротическую и гипертоническую энцефалопатию, болезнь Мойя-Мойя, церебральные артерииты, тромбозы венозных синусов, не осложненные инфарктом мозга, а также последствия (после 1 года) перенесенного инсульта. Для постановки диагноза уточненной формы хронической ЦВБ требуется проведение широкого комплекса инструментальных и лабораторных методов исследования.

Термин «хроническая ишемия мозга» должен использоваться в соответствии с МКБ-10 вместо применявшегося ранее термина «дисциркуляторная энцефалопатия».

ХИМ является заболеванием, отражающим процесс прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [2].

Основными клиническими проявлениями ХИМ являются нарушения в эмоциональной сфере, двигательные расстройства, ухудшение памяти и способности к обучению [3].

Клиническая картина ХИМ имеет прогрессирующее развитие и по выраженности симптоматики делится на три стадии: начальные проявления, субкомпенсация и декомпенсация.

В I стадии доминируют стойкие полиморфные субъективные расстройства в виде головной боли и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти, внимания, мотивации и волевых реакций, головокружения, неустойчивости при ходьбе, нарушения сна, сексуальных расстройств. В этой стадии, как правило, еще не происходит формирования отчетливых очаговых неврологических синдромов, ядром клинической картины на этом этапе является астенический симптомокомплекс.

Набор жалоб больных со II стадией ХИМ сходен с таковыми при I стадии, хотя ухудшается трудоспособность, нарастает частота нарушений памяти, головокружения, неустойчивости при ходьбе, жалоб на головную боль и другие астенические проявления. Более отчетливой становится очаговая симптоматика, усиливаются интеллектуально-мнестические и эмоциональные нарушения.

В III стадии количество активных жалоб уменьшается, что связано со снижением критики больных к своему состоянию. Сохраняются жалобы на снижение памяти, неустойчивость при ходьбе, шум и тяжесть в голове, нарушение сна. У больных с III стадией ХИМ выделяется несколько ведущих очаговых неврологических синдромов. Больные оказываются, по существу, неработоспособными, резко нарушается их социальная и бытовая адаптация [4-6].

Одним из ведущих синдромов на начальных стадиях заболевания является астения (АС) [7]. Термин и нозологическая принадлежность АС требует уточнения. АС можно характеризовать как общую реакцию организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов. Соответственно, снижение активности следует расценивать как универсальный психофизиологический механизм сохранения жизнедеятельности системы [8]. Наиболее часто в клинической практике снижение общей активности проявляется жалобами на усталость и утомление, которые являются неспецифическими симптомами. Они сопровождают различные заболевания или физиологическое состояние, возникающее после выполнения чрезмерной нагрузки. Обычно усталость – транзиторный симптом, возникающий после нагрузки и прекращающийся спонтанно без какого-либо лечения после отдыха. Усталость, возникающая на фоне привычных для индивидуума умственных или физических нагрузок, сохраняющаяся после отдыха, обозначается термином «астения», что в переводе с греческого языка означает бессилие, отсутствие сил [9,10].

Ведущее значение в развитии АС принадлежит нарушению функции восходящей ретикулярной активирующей системы ствола мозга (ВРАС) и зрительного бугра [11,12]. ВРАС представляет собой плотную нейронную сеть, ответственную за управление энергетическими ресурсами организма. ВРАС участвует в контроле координации произвольных движений, автономной и эндокринной регуляции, сенсорном воспри-

ятии, запоминании и активации коры головного мозга. Благодаря большому количеству нейрофизиологических связей ВРАС играет важную роль в физической активности, модуляции психологического отношения, аффективного выражения, а также в интеллектуальных функциях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Астения является сигналом о перегрузке ВРАС и плохом управлении энергетическими ресурсами организма. Это сигнал тревоги, информирующий индивидуума о необходимости временного прекращения умственной или физической деятельности. Снижение активности – универсальный психофизиологический механизм сохранения жизнедеятельности системы в случае любой угрожающей ситуации, который действует по принципу: меньше активности – меньше потребности в энергии [12].

Особенности развития АС в значительной степени зависят от его этиологии. Астенические симптомы развиваются постепенно, дебютируя повышенной утомляемостью в сочетании с раздражительностью на фоне постоянного стремления к выполнению физической или интеллектуальной работы даже в обстановке, благоприятной для отдыха.

При усугублении АС появляется эмоциональная лабильность, усиливается раздражительность и повышенная тревожность, которые могут сочетаться со слезливостью и снижением настроения, быстро наступающим бессилием, гиперестезией (гиперчувствительностью к звукам, запахам, свету, прикосновениям до их полной непереносимости). Появляются жалобы на снижение концентрации внимания и работоспособности, нарушения памяти (преимущественно кратковременной, трудности в воспроизведении ранее усвоенной информации). В более тяжелых случаях АС сопровождается пассивностью и апатией, снижением мотиваций.

Астенический синдром часто сопровождается дневной сонливостью при трудностях засыпания и поверхностном ночном сне, метеозависимостью [13]. Наряду с усталостью, отсутствием мотиваций отмечаются следующие характерные клинические проявления астении:

- физические (мышечная слабость, снижение выносливости);
- болевые (миалгии, головные боли, напряжения, кардиалгии, абдоминалгии, боли в спине);
- интеллектуальные (расстройства внимания, способности к концентрации, нарушения памяти и бдительности);
- психологические (отсутствие уверенности в себе, снижение мотиваций);
- сексуальные (отсутствие либидо, снижение эрекции);
- вегетативные (гипергидроз, гиперемия лица, холодные бледные конечности, тахикардия, полиурия, колебания) [14].

Симптомокомплекс астенического состояния включает три составляющих:

- проявление собственно астении;
- расстройства, обусловленные лежащим в основе астении патологическим состоянием;
- расстройства, обусловленные реакцией личности на болезнь [15].

Вторая составляющая астенического расстройства, а именно лежащие в ее основе патологические состояния, является тем признаком, который лежит в основе современной классификации астенических состояний. Органическая астения, доля которой во всех астенических состояниях составляет 45%, развивается на фоне хронических, часто прогрессирующих органических (неврологических), психических и соматических заболеваний. К ним относят инфекционные, эндокринные, гематологические, неопластические, гепатологические, неврологические, психические болезни (прежде всего, шизофрения, злоупотребление психоактивными веществами) и другие.

В отличие от органической астении, функциональная (реактивная), составляющая 55% в общей выборке астений, характеризуется, прежде всего, принципиальной обратимостью, включается в структуру ограниченных во времени патологических состояний или возникает вслед за ними. К их числу относятся острая астения, возникающая как реакция на острый стресс или значительные перегрузки на работе – психические или физические (астения перенапряжения), хроническая астения, появляющаяся вслед за родами (послеродовая), инфекционными заболеваниями (постинфекционная) или в структуре синдрома отмены лекарств, кахексии и других. Отдельно выделяется психическая астения, при которой астенический симптомокомплекс включен в структуру функциональных пограничных психических расстройств (тревога, депрессия, и прочие) [15].

Клиническая типология астенических расстройств включает два варианта:

- гиперстеническую астению, характеризующуюся сверхвозбудимостью сенсорного восприятия с повышенной восприимчивостью нейтральных в норме внешних раздражителей (непереносимостью звуков, света и т.д.), возбудимостью, повышенной раздражительностью, нарушениями сна и др.;
- гипостеническую астению, основным элементом которой является снижение порога возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам с вялостью, повышенной слабостью, дневной сонливостью [15].

Для лечения астении используются различные классы лекарственных средств: психотропные, психостимуляторы, иммуностимулирующие и противинфекционные лекарства, общеукрепляющие и витаминные препараты, пищевые добавки. Использование для решения данной проблемы в качестве средства выбора психостимуляторов является крайне нежелательным в связи с установленными данными о возможности злоупотребления ими с формировани-

ем явлений зависимости [13]. Традиционно в лечении астенического синдрома применяются препараты, улучшающие мозговой метаболизм: пирацетам, энцефабол, гамма-аминомасляная кислота, инстенон, препараты Гинкго Билоба [16-18]. Ноотропные препараты наиболее полно отвечают требованиям как по спектру фармакологических эффектов, так и по уровню безопасности применения лекарственных средств в практике [16].

В 2003 году Минздравом РФ был разрешен к промышленному выпуску новый отечественный ноотропный препарат «Фенотропил» (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон). Наличие асимметричного атома углерода в положении 4-молекулярного ядра принципиально отличает его от веществ из группы пирролидона (пирацетам, анирацетам, прамирацетам, леветирацетам.)

По результатам экспериментальных и клинических исследований фенотропил значительно превосходит пирацетам по ноотропному, антигипоксическому и антитоксическому действиям [17-19]. Фенотропил обладает выраженными адаптогенным, психоактивирующим, противосудорожным, антидепрессивным и анксиолитическим эффектами [17, 18]. Анализ проведенных фундаментальных исследований доказывает наличие у фенотропила как специфической нейромодуляторной, так и универсальной юниомодуляторной активности. Универсальное модуляторное действие препарата приобретает особую актуальность в аспекте возможности реализации широты спектра его клинико-фармакологического эффекта, позволяющей оптимизировать подходы к терапии различных заболеваний, в том числе к лечению астенического синдрома [20]. Оригинальные свойства фенотропила, как модуляторного препарата, позволили сформулировать основные положения модуляторной концепции в фармакотерапии [21, 22].

Впервые понятие «модуляторного вещества» было использовано Е. FLOREY (1967). Под модуляторным веществом он понимал «любые вещества клеточного, но не синаптического происхождения, влияющие на возбудимость нервных клеток и являющиеся связующим звеном в регуляторных механизмах деятельности нервной системы» [23]. В 2004 году было дано определение нейромодуляции как направленного выделения вещества из нейронов (или глиальных клеток), которое изменяет либо эффективность синаптической передачи, либо клеточные свойства пре- и/или постсинаптического нейрона (или глиальных клеток) посредством метаболитных рецепторов [24]. В 2006 г В.И. АХАПКИНА отнесла нейромодуляторы к веществам, оказывающим соразмерное влияние и обеспечивающим соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния центральной нервной системы путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы [25].

Модуляторное действие принципиально отличается от простого стимулирующего или подавляющего

влияния. Его главными критериями являются соразмерность побуждающей и консолидирующей активности. Побуждающая активность проявляется в зависимости от исходного состояния организма. Так, при гиперфункциональном состоянии будет проявляться подавляющий эффект модуляторов, а при гиподифункциональном – стимулирующий (принцип реверсивности). Степень выраженности модуляторного действия также будет зависеть от величины исходного изменения, при этом вне зависимости от модальности модуляторной активности (или стимуляция, или подавление) она всегда ограничивается регуляторными пределами (принцип соразмерности). Таким образом, модуляторы возвращают измененный показатель в пределы так называемой нормы без риска его инверсии. Следствием этого является еще одно отличие модуляторов от стимуляторов и ингибиторов, то есть слабая выраженность эффекта или его отсутствие при исходно нормальном уровне функционирования. Обеспечение соразмерности и реверсивности модуляторной активности возможно, если модулятор оказывает сопряженное действие на стимуляцию и подавление, при котором одно лимитируется другим (принцип сопряжения). Сопряжение процессов стимуляции и подавления подразумевает под собой консолидированную активацию как минимум нескольких центров и связей между ними (принцип консолидации) [21]. Появление нового класса препаратов (нейромодуляторов), имеющих несколько непрямых фармакологических эффектов, позволяет потенцировать действие мономодальных нейромедиаторных препаратов, приводя к достижению более быстрой и стойкой их эффективности.

Эффективность фенотропила при астенических состояниях у пациентов с ХИМ была продемонстрирована в ряде работ [26-28]. Во всех случаях исследования проводились в условиях наблюдения в специализированном стационаре на малых группах. Были показаны высокие результаты действия препарата в отношении ряда симптомов ХИМ, в том числе в отношении астенического синдрома [26, 27]. При этом хороший результат достигнут лишь в группах с I и II стадией заболевания [28]. В одной из работ проводилось изолированное изучение астенического синдрома при приеме фенотропила в суточной дозе 200 мг на протяжении 1 месяца, что привело к значительной редукции астенической симптоматики [26]. Оценка эффективности фенотропила на редукцию астенического синдрома при ХИМ в крупных популяционных исследованиях до настоящего времени не проводилась. В связи с этим значительный интерес представляло исследование применения фенотропила у пациентов, страдающих ХИМ, эффективность его в отношении редукции астенических жалоб у пациентов в условиях первичного звена здравоохранения.

В 2013 году была проведена Всероссийская неинтервенционная наблюдательная программа изучения практики применения фенотропила при астениче-

ском синдроме у пациентов, страдающих хронической ишемией мозга.

Неинтервенционные исследования необходимы потому, что данные, полученные во время контролируемых клинических исследований, не в полном объеме соответствуют показателям эффективности и безопасности в отдельных популяциях пациентов, не всегда дают исчерпывающие ответы на вопросы, возникающие в ежедневной врачебной практике. Поэтому в формате неинтервенционных постмаркетинговых наблюдений могут быть получены обобщенные данные по эффективности и безопасности терапии при длительном применении в повседневной клинической практике.

В отличие от IV фазы интервенционных клинических исследований (после регистрации препарата), имеющих строгие критерии включения пациентов (даже в рамках имеющейся инструкции по применению, что ограничивает популяцию пациентов, которые могут быть включены в исследование) и требующих одобрения этического комитета, разрешения МЗ РФ и проведения мониторинга, при проведении неинтервенционных исследований строгие критерии включения не предусмотрены, препараты выписываются обычным образом в соответствии с условиями регистрации в стране (в соответствии с инструкцией по применению), не требуется разрешение МЗ РФ и мониторинг, но обязательно одобрение независимого комитета по этической экспертизе клинических испытаний лекарственного средства.

Неинтервенционные исследования позволяют представить уточненные данные в отношении практики применения лекарственного средства в исследуемой популяции, оптимальной продолжительности лечебного курса в зависимости от лечебных целей, безопасности препарата, удовлетворенности лечением и субъективной переносимости лечения.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ПРОГРАММЫ «ТРИУМФ»

Целью программы явилось изучение практики применения фенотропила неврологами в условиях первичного звена здравоохранения у пациентов с астеническим синдромом на фоне ХИМ.

Для достижения этой цели были установлены следующие задачи:

1. Определить исходные показатели астении по шкале самооценки астении «MFI-20» у пациентов с хронической ишемией мозга в условиях повседневной клинической практики.

2. Исследовать практику определения рекомендованной продолжительности курса лечения фенотропилом у изучаемой группы больных.

3. Определить динамику изменений по шкале самооценки астении по окончании 1- и/или 2- и/или 3-месячного курса лечения.

В исследовании приняли участие врачи первичного звена здравоохранения. Для каждого больного,

включенного в исследование, было предусмотрено заполнение индивидуальной регистрационной карты пациента (ИРК).

Критерии включения:

1. Женщины и мужчины в возрасте от 45 до 65 лет.

2. Установленный диагноз ХИМ.

3. Решение лечащего врача назначить фенотропил в строгом соответствии с показаниями, вне зависимости от фактора включения пациента в Программу.

4. Желание и способность пациента принять участие в Программе и выполнять предписания врача.

5. Наличие подписанного информированного согласия на участие в Программе.

6. Отсутствие выраженных когнитивных нарушений.

7. Наличие жалоб астенического круга: одно и/или более из нижеперечисленного:

- общая слабость;

- повышенная физическая и/или психическая утомляемость со снижением уровня активности (дефицитом бодрости, энергии, мотивации);

- снижение работоспособности и концентрации внимания;

- потребность в дополнительном отдыхе, снижение объема и эффективности привычной деятельности;

- головная боль, связанная с переутомлением.

Критерии исключения:

1) возраст: младше 45 и старше 65 лет;

2) отказ от участия в программе и/или в подписании формы информированного согласия;

3) инсулин-зависимый сахарный диабет;

4) хронические заболевания ЖКТ в стадии обострения;

5) онкологическое заболевание;

6) хроническая недостаточность печени и/или почек;

7) неконтролируемая артериальная гипертензия >145/90 мм рт. ст.;

8) инсульт в анамнезе;

9) существующая в анамнезе непереносимость ноотропного препарата;

10) прием ноотропных препаратов менее чем за 90 дней до начала исследования;

11) терапия психотропными препаратами (антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики, ингибиторы MAO).

Все необходимые с точки зрения врача обследования и методы лечения проводились вне зависимости от участия пациента в программе.

Всего в исследовании приняли участие 2 029 пациентов. В статистический анализ включено 1 170 случаев, 859 пациентов были исключены вследствие некорректного выполнения и/или заполнения протокола.

Включенные в статистический анализ пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выбранной врачом длительности курса терапии. 1-я группа пациентов принимала фенотропил в дозе

100 мг в течение 2-х месяцев, 2-я группа – в дозе 100 мг в течение 3-х месяцев. Каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от возраста пациентов – от 45 до 54 лет и от 55 до 65 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 27% и 73% соответственно. Распределение по полу и возрасту в группах было равномерным (таблица).

Таблица – Распределение больных по полу и возрасту в исследуемых подгруппах

Показатель	Группа 1		Группа 2		
	45-54 года, N=310	55-65 лет, N=370	45-54 года, N=214	55-65 лет, N=276	
Возраст пациентов, M±Sd*	49,7±2,8	59,4±3,0	50,0±2,8	59,69±3,0	
	55,0±5,7		55,5±5,6		
Пол, N (%)	Жен.	222 (71,6%)	273 (73,8%)	157 (73,4%)	200 (72,5%)
	Муж.	88 (28,4%)	97 (26,2%)	57 (26,6%)	76 (27,5%)
	Жен.	495 (72,8%) 185 (27,2%)		357 (72,9%) 133 (27,1%)	

Выраженность АС оценивалась по субъективной шкале оценки астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory) [29]. Шкала MFI-20 была выбрана в качестве инструмента для оценки уровня астении, так как продемонстрировала свою надежность и валидность в многочисленных исследованиях у пациентов с астеническими состояниями различной этиологии. Анкета проста в заполнении и легка в интерпретации [30]. Она состоит из 20 пунктов (утверждений), составляющих 5 подшкал: общая астения, физическая астения, снижение активности, снижение мотивации и психическая астения. Каждое утверждение оценивалось от 0 до 5 баллов. При сумме баллов больше 12 хотя бы по одной шкале и при общей сумме баллов более 60 по всем подшкалам астения считалась значимой. В норме вообще количество баллов не должно превышать 20-30.

Обработка полученных результатов была проведена с использованием статистического пакета программы «SPSS-16».

До начала терапии фенотропил статистически значимых различий по показателям астении между 1-й и 2-й группами, а также между подгруппами в обеих группах выявлено не было. С каждым последующим визитом увеличивались различия показателей астении между возрастными подгруппами в обеих группах.

На рисунке 1 показана оценка выраженности астении у пациентов 45-54 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 2-х месяцев. Как видно из рисунка 1, выраженность астении стала снижаться со второго визита (после первого месяца лечения) и продолжалась после второго месяца лечения (3-й визит). Выявлен интересный факт, что это снижение по общей шкале и всем подшкалам сохранялось в течение одного месяца после прекращения лечения (4-й визит). Через 3 месяца от начала лечения баллы в общей шкале уменьшились на 59,1%, физической астении – на 53,9%, снижения активности – 57,0%, снижения общей мотивации – 49,8% и психической астении – 58,6%.

На рисунке 2 представлена оценка выраженности астении у пациентов 55-65 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 2-х месяцев. Как видно из рисунка 2, у больных более старшей возрастной группы прослеживалась такая же тенденция, что и в предыдущей группе, но разница показателей между группами была незначительной ($p>0,05$). Через 3 месяца от начала лечения в этой подгруппе баллы в общей шкале уменьшились на 55,9%, физической астении – на 48,6%, снижения активности – 53,4%, снижения общей мотивации – 47,6% и психической астении – 55,6%.

На рисунке 3 дана оценка выраженности астении у пациентов 45-54 лет, принимавших фенотропил в

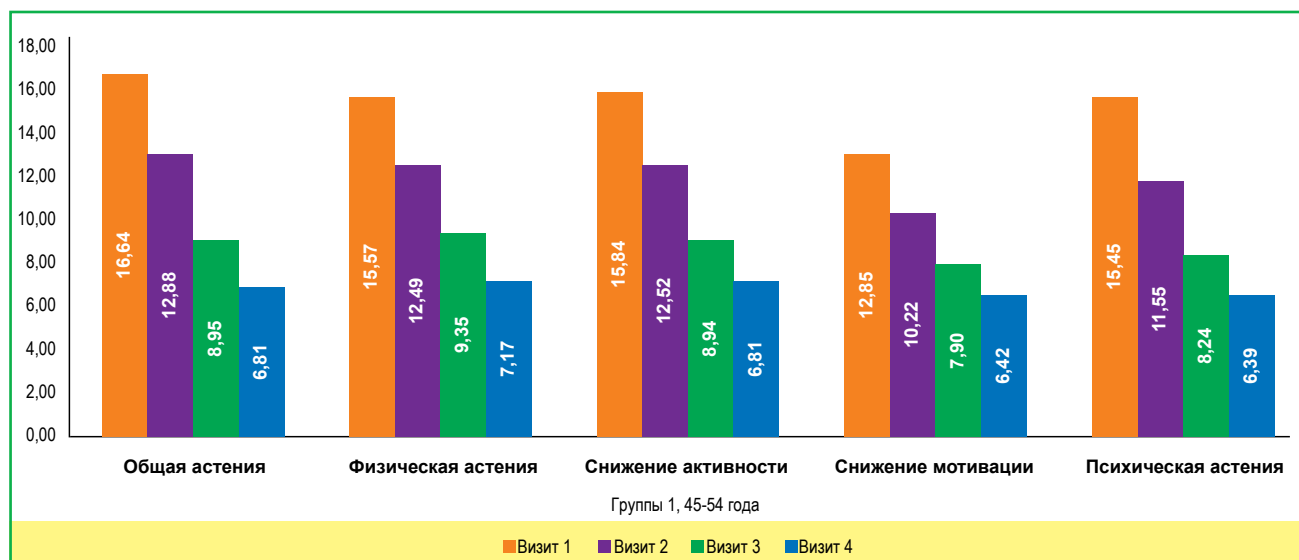


Рисунок 1 – Оценка выраженности астении у пациентов 45-54 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 2-х месяцев

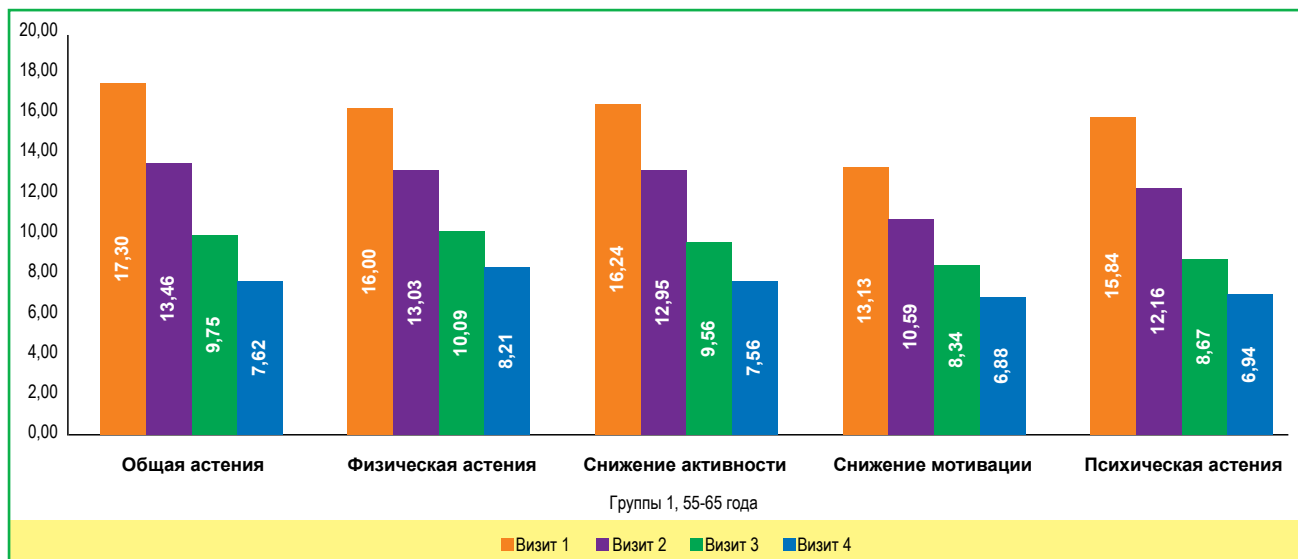


Рисунок 2 – Оценка выраженности астении у пациентов 55-65 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 2-х месяцев

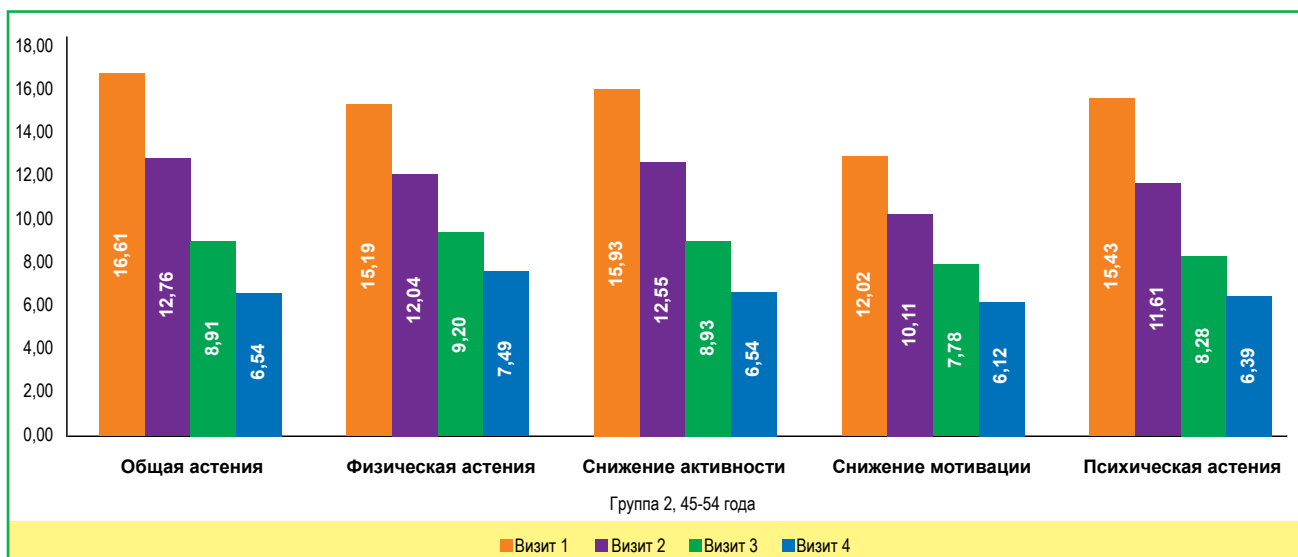


Рисунок 3 – Оценка выраженности астении у пациентов 45-54 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 3-х месяцев

дозе 100 мг в течение 3-х месяцев. Как представлено на рисунке 3, выраженность астении стала снижаться со второго визита (после первого месяца лечения) и продолжалась после второго (3-й визит) и третьего месяцев (4-й визит) лечения. Через 3 месяца от начала лечения баллы в общей шкале уменьшились на 60,5%, физической астении – на 50,7%, снижения активности – 58,9%, снижения общей мотивации – 52,2% и психической астении – 58,6%.

На рисунке 4 показана оценка выраженности астении у пациентов 55-65 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 3-х месяцев. Как представлено на рисунке 4, у больных более старшей возрастной группы прослеживалась такая же тенденция, что и в предыдущей группе, но разница показателей между группами была незначительной ($p > 0,05$). Через 3

месяца от начала лечения в этой подгруппе баллы в общей шкале уменьшились на 55,7%, физической астении – на 46,9%, снижения активности – 54,0%, снижения общей мотивации – 50,0% и психической астении – 55,4%.

Проведение корреляционного анализа выявило прямую связь между степенью астенизации по шкале MFI-20 на первом визите и разностью баллов между первым и четвертым визитами, коэффициент корреляции $r = 0,789$ ($p = 0,001$). У пациентов всех подгрупп после окончания лечения отмечалось более чем двукратное снижение показателей как общей астении, так и ее разновидностей по соответствующим подшкалам. Средний балл по шкале «MFI-20» после окончания лечения у пациентов в возрасте до 54 лет составлял 33,3, в возрасте 55-65 лет – 37,0. Эти по-

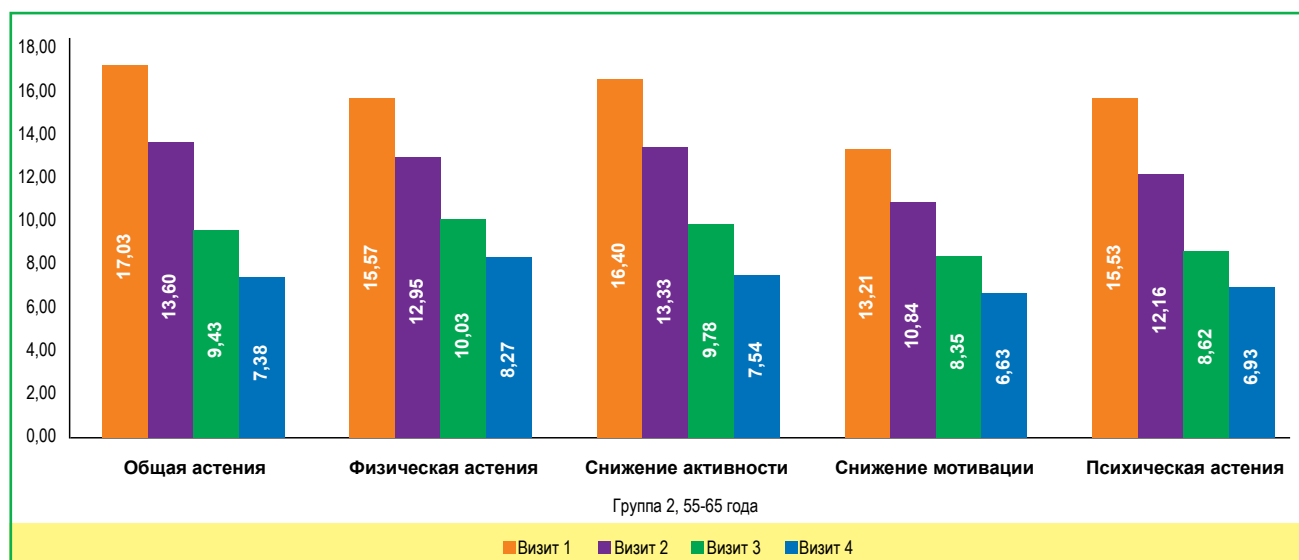


Рисунок 4 – Оценка выраженности астении у пациентов 55-65 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 3-х месяцев.

казатели незначительно отличались от референсных значений шкалы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Коррекция АС – важный аспект лечения начальных проявлений ХИМ, поскольку является ведущим дезадаптирующим синдромом в клинической картине заболевания [31,32].

У обследованных пациентов выраженность АС была достаточно высока, и составила по анкете MFI-20 77 баллов (при нормальном показателе 20-20 баллов). Показатели различных подтипов астении значительно не различались, что свидетельствовало об общем снижении психической и физической активности пациентов, без какого-либо специфического паттерна астении. Таким образом, полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [26-28].

В настоящем исследовании показана быстрая и равномерная редукция всех симптомов АС при приеме относительно низких доз фенотропила, что так же согласуется с результатами проводимых ранее исследований [20,26]. Так, уже во время второго визита, через 1 месяц от начала приема препарата, во всех подгруппах было выявлено достоверное снижение баллов по шкале MFI-20, а на каждом последующем этапе происходило дальнейшее существенное уменьшение симптоматики по сравнению с предыдущим осмотром. Через 3 месяца от начала приема фенотропила было получено более чем двукратное снижение выраженности симптомов астении во всех подгруппах, средний балл для пациентов моложе 54 лет составил 33,3, для пациентов старше 55 лет – 37. Таким образом, динамика изменений была разной: в подгруппах пациентов более молодого возраста снижение показателей АС было более быстрым и выраженным. Возможно, подобный результат обуслов-

лен высоким компенсаторным потенциалом нервной системы у молодых пациентов.

Интересно, что хороший эффект на заключительном визите был получен для обеих групп: пациенты, принимавшие препарат на протяжении 2 месяцев, отмечали дальнейшее снижение астенической симптоматики в течение последующего месяца, и их результаты не отличались от таковых пациентов, принимавших препарат в течение 3 месяцев. Можно предположить, что данный феномен связан с опосредованным влиянием фенотропила на ядерный аппарат клетки. Так, в проведенных ранее исследованиях было показано воздействие препарата на синтетические процессы в виде изменения количества нейромедиаторных рецепторов головного мозга животных при введении препарата в течение 7 суток [25].

Кроме того, в экспериментальных исследованиях было показано, что субхроническое введение фенотропила в мозг крысы приводит к разнонаправленным изменениям в количестве нейромедиаторных рецепторов по сравнению с плацебо: количество никотиновых, NMDA и D3-дофаминовых типов рецепторов увеличивается, а количество 5HT₂-серотониновых и D1-дофаминовых уменьшается [19]. На основании представленных данных можно сделать предположение о возможности отсроченных эффектов препарата.

Особое внимание хочется обратить на влияние фенотропила на проявление симптомов психической астении и снижение мотиваций. В данном исследовании не проводилось специального изучения эмоциональной сферы пациентов, поскольку связь АС с эмоциональными нарушениями тревожно-депрессивного круга изучена достаточно хорошо. Тем не менее, следует обратить внимание на тот факт, что включенные в исследование пациенты не получали антидепрессивной и ноотропной терапии в течение 90 дней до

включения в исследование, что исключает возможность их взаимного потенцирования и подтверждает изолированное влияние фенотропила на динамику психоастенических проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция АС представляется одной из основных задач в лечении пациентов на ранних стадиях ХИМ и должна включать в себя как лечение фоновых заболеваний, так и влияние на дезадаптирующие симптомы. В представленной работе продемонстрированы возможности непосредственного влияния на симптомы астении препарата «Фенотропил». Ограничениями данного исследования являются отсутствие контрольной группы, а также отсутствие плацебо-контроля. Однако высокая степень эффективности в отношении редукции симптомов астении, показанная на достаточно большой выборке пациентов, а также отсутствие значимых побочных эффектов при длительном приеме препарата позволяют рассматривать дальнейшее его изучение весьма перспективным.

ТҮЙІНДЕМЕ

**ФЕДИН А.И., СОЛОВЬЕВА Э.Ю.,
МИРОНОВА О.П., ФЕДОТОВА А.В.,**

РЖА академигі, профессор, медицина ғылымдарының докторы, бірінші проректор, ДБЖФ неврология кафедрасының меңгерушісі; медицина ғылымдарының докторы, неврология кафедрасының профессоры, неврологиядағы биомедициналық зерттеулер зертханасының меңгерушісі; медицина ғылымдарының кандидаты, неврология кафедрасының профессоры; медицина ғылымдарының кандидаты, неврология кафедрасының доценті, Н.И. Пирогов атындағы Ресей мемлекеттік медициналық университеті, Мәскеу

МИДЫҢ СОЗЫЛМАЛЫ ИШЕМИЯСЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДІ АСТЕНИЯЛЫҚ СИНДРОМНАН ЕМДЕУ: «ТРИУМФ» ИНТЕРВЕНЦИЯЛЫҚ БАҚЫЛАУ БАҒДАРЛАМАСЫНЫҢ НӘТИЖЕЛЕРІ

Зерттелуші топтың барлық MFI-20 шәкіл асты шәкілдері бойынша астениялық синдромдарының жоғары жиілігі анықталды. Фенотропилмен емдеу кезінде 1-ші айдың соңына қарай АС айқын белгілері бір-

шама азайған. Аталған динамика 2-ші және 3-ші айдың соңына дейін сақталған. Фенотропилмен емделудің 3 айынан кейін астения синдромдарының айқын белгілерінің екі есе азайғандығы байқалған. АС-тен емделуші жастарда ол едәуір тез әрі айқын азайғандығы белгілі.

Түйін сөздер: астениялық синдром, мидың созылмалы ишемиясы, MFI-20 астения шәкілі, фенотропил.

SUMMARY

**FEDIN A.I., SOLOVYOVA E.Y.,
MIRONOVA O.P., FEDOTOVA A.V.,**

Academician of the RANS, Professor, Doctor of Medical Sciences, Vice-Rector, Head of the Chair of Neurology Faculty training of doctors; MD, professor Chair of neurology, Head of the Laboratory of biomedical research in neurology; Candidate of Medical Sciences, professor Chair of neurology; Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Chair of neurology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

TREATMENT OF ASTHENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA: RESULTS OF THE NONINTERVENTIONAL OBSERVATIONAL PROGRAM TRIUMPH

To assess the severity of asthenic syndrome (AS) in chronic brain ischemia (CBI) in primary health care settings. The study included 1 170 patients with brain ischemia, aged 45-65 years, treated with phenotropil in dose 100 mg during 2 and 3 months. Clinical examination and MFI-20 subscales were administered. The high incidence of asthenic syndrome was observed across all MFI-20 subscales. The decrease in asthenic syndrome severity was significant already in the end of the first month of treatment with phenotropil. Such dynamics maintained to the end of the second and third month of treatment. More than 2-fold decrease in the severity of asthenia symptoms was achieved in all subgroups 3 months after treatment. More rapid and apparent decrease in asthenic syndrome was observed in younger patients.

Key words: asthenic syndrome, chronic brain ischemia, MFI-20 questionnaire for asthenia, phenotropil.

Литература:

1. Скворцова, В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения // Consilium medicum. 2005 г., Т. 07.
2. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии // Атмосфера: Нервные болезни. – 2002. – №1. – С. 15-18.
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. 2002 г., Т. 10, 12-13, стр. 539-542.
4. Захаров В.В. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность // Трудный пациент. 2005 г., Т. 12, 5.
5. Скворцова В.И., Л.В. Стаховская, В.В. Гудкова и др. Хроническая ишемия мозга // Consilium Medicum. 2006 г., Т. 01, 3.
6. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. и др. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения // Неврология – Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

7. Федин А.И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии. М., 2013, 127 с.
8. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении // РМЖ. – 2012. – № 5. – С.248-252.
9. Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome // Lancet 67.– 9522: 1574, 2006.
10. Жмуров В.А. Большой толковый словарь терминов психиатрии. – Элиста: Изд. «Джангар», 2010. – 864 с.
11. Du Boistesselin R. Gaz Med 1988;95(suppl. 3): 21-24.
12. Feuerstein C. Neurophysiological data concerning fatigue. Role of activator reticular formation // Entretiens de Bichat? 1992, p. 11-19.
13. Аведисова А.С. Терапия астенических состояний // Фармацевтический вестник. – 2003. – №3 (282). – С.15-6.
14. Воробьева О.В. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия // РМЖ, 2009 г, №20, С. 1330-1334.
15. Бамдас Б.С. Астенические состояния. М.: Медицина, 1961. – 120 с.
16. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н. // Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия, том 2, №6, 2000, с. 178-184.
17. Шавловская О.А. Терапия астенических состояний у больных, перенесших инсульт. – Фарматека 2013, №19, с. 56-61.
18. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов фенотропила // Новые лекарственные средства и технологии. – Фарматека, 2005, №13, с.19-24.
19. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансдачи // Атмосфера. – Нервные болезни. – 2007, №3, с.22-26.
20. Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астении и синдрома хронической усталости // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004 – №3 – С. 28-32.
21. Ахапкина В.И., Ахапкин Р.В. Фундаментальные основы модуляторной концепции и классификация модуляторных лекарственных средств // Русский медицинский журнал. – 2012.– №19. – с.933-951.
22. Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И. Модуляторная концепция как инновационное направление в медицине // Русский медицинский журнал. – 2012.– №19. – с. 952-959.
23. Florey E. Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom // Federation. Proc., 1967, Vol.26., P. 1164-1178.
24. Pfluger H.-J., Buschges A. Neuromodulation of Microcircuits in Motor Systems: Invertebrates // Report of the 93rd Dahlem Workshop on Microcircuits: The Interface between Neurons and Global Brain Function. Berlin, 2004. P. 60.
25. Ахапкина В.И., Воронина Т.А., Ахапкин Р.В. Описание изобретения к патенту RU №2329804 «Вещество, обладающее нейротропной-нейромодуляторной активностью» с приоритетом от 28 марта 2006 г. с зарубежным и международным статусом действия. Заявитель и патентообладатель – В.И. Ахапкина.
26. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции // Нервные болезни. – 2012. – №1. – С. 24-28.
27. Мокина Т.В., Антипенко Е.А., Густов А.В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Лечебное дело. – 2010. – №4. – С. 68-72.
28. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Бардукова Е.А., Доренская О.В., Соловьева А.В. Эффективность фенотропила при хронической ишемии головного мозга // Клиническая неврология. – 2008. – №4. – С. 34-38.
29. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // J Psychosom Res. 1995 Apr; 39(3):315-25.
30. Lin J.M., Brimmer D.J., Maloney E.M., Nyarko E., Be Lue R., Reeves W.C. Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample // Popul. Health. Metr. – 2009. – 7:18.
31. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. – №2. – С. 58 – 62.
32. Путилина М.В., Радишевский М.В., Батороева Ц.С. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция. // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. – №2. – С. 22-25.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Интерпол предупреждает о DNP – смертельно опасном препарате для сжигания жира

Международная организация уголовной полиции опубликовала глобальное оповещение об опасности жиросжигателя DNP (2,4-динитрофенол), который пользуется популярностью среди худеющих и спортсменов, в том числе бодибилдеров.

«Оранжевое предупреждение» об опасности ДНП было отправлено 190 странам-членам Интерпола после того, как из-за жиросжигателя умерла женщина в Великобритании и серьезно заболел житель Франции. Как отмечает Интерпол, активное вещество препарата используется для изготовления взрывчатки.

DNP считается одним из самых мощных жиросжигателей и продается в виде желтого порошка или капсул, также доступен в виде крема. Как напоминает Интерпол, в 1930-х годах его использовали для повышения обмена веществ и потери веса, но оно попало под запрет из-за гибели нескольких человек. Сейчас DNP изготавливают подпольно, что повышает смертельно опасные риски при его применении.

Жиросжигатель широко рекламируется и продается с помощью социальных сетей и отдельных интернет-сайтов в России и Казахстане, принимающие препарат люди активно делятся своими отзывами в блогах.

doctorpiter.ru



УДК 615.454.2:615.322

КРУТСКИХ Т.В.¹, ДАТХАЕВ У.М.²,*кандидат фармацевтических наук, доцент, декан факультета промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина¹; доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического факультета КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы²*

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СУППОЗИТОРНОЙ ОСНОВЫ ДЛЯ СУППОЗИТОРИЕВ «АЛЬТАБОР»

Биологическими исследованиями субстанции альтабор был доказан ряд ее фармакологических эффектов. Это позволило поставить вопрос о разработке состава и технологии лекарственного средства для лечения заболеваний предстательной железы.



АННОТАЦИЯ

Проведены исследования по выбору суппозиторной основы и способа введения субстанции альтабор в суппозитории «Альтабор». В результате проведенных исследований по кинетике высвобождения действующего вещества из суппозиторных основ было установлено, что наиболее оптимальной основой является супоцир марки NAX, а введение альтабора предлагается проводить в виде его раствора в растворе димексида.

Ключевые слова: Альтабор, суппозиторная основа, суппозиторная масса, суппозитории.

Субстанция альтабор представляет собой комплекс эллаговых дубильных веществ, который характеризуется суммой мономерных, димерных и олигомерных веществ на основе гексаоксидифеновой и валониевой кислот. Такие дубильные вещества гидролизованной группы, по данным литературы, проявляют широкий спектр фармакологического действия, а именно антиоксидантные, мембраностабилизирующие, противовоспалительные, антибактериальные, репаративные свойства и так далее [5].

Простатит – одно из распространенных сегодня урологических заболеваний. Это воспаление предстательной железы, которое имеет бактериальное или вирусное происхождение и носит характер остро-

го или хронического заболевания, которым сегодня страдает до 30% мужского населения планеты, зачастую самого активного периода жизни – от 20 до 50 лет [1,4]. Причины возникновения простатита несколько. Одна из основных – нарушение кровообращения в органах малого таза, что может быть вызвано малоподвижным образом жизни («сидячая» профессия), переохлаждением, травмами промежности, частыми запорами, малой или чрезмерной сексуальной активностью, хроническими заболеваниями сосудов (часто атеросклерозом сосудов малого таза) и прочими факторами.

Второй по важности причиной возникновения простатита является иммунодефицит, который создает предпосылки для присоединения и развития инфекции в половых органах мужчины. Причины снижения работы иммунной системы много. Это хронические стрессы, вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение), переутомление, нарушение биоритмов жизни, неправильное питание (большое количество жирной, мучной и рафинированной еды), нарушение обмена веществ в организме, перенесенные венерические или урологические заболевания (уретрит, гонорея), хронические болезни (тонзиллиты, бронхиты). Эти и многие другие факторы часто создают благоприятные условия для развития бактерий и вирусов, которые и вызывают воспалительный процесс простаты.

У 30% мужчин причиной возникновения простатита являются инфекции, которые передаются половым путем. Наиболее частые возбудители – кишечная палочка, стафилококк, стрептококк, гонококк, хламидии, трихомонады, уреоплазма, а также вирус герпеса и цитомегаловирус [4].

Лечение острого простатита не представляет большой проблемы для современных врачей. Как правило, применяются антимикробные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, иммунные стимуляторы, ферменты, витамины, препараты, улучшающие циркуляцию крови [2]. Используются также разнообразные физиотерапевтические методы лечения.

Субстанция альтабор проявляет противовоспалительную, противовирусную и антимикробную активность, обладает интерферогенным действием и демонстрирует еще ряд фармакологических эффектов. Это дает возможность ее использования для лечения заболеваний предстательной железы, так как одна субстанция будет проявлять комбинированное и разностороннее действие на разные звенья патологического процесса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы было проведение исследований для выбора суппозиторной основы и способа введения субстанции альтабор в суппозитории «Альтабор».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для лечения простатита в качестве лекарственной формы были выбраны суппозитории, которые имеют ряд преимуществ, а также могут оказывать на организм как местное (локальное), так и резорбтивное (системное) воздействие [7].

В начале разработки состава и технологии суппозитория «Альтабор» мы сразу отказались от гидрофильных суппозиторных основ, наиболее популярными из которых в фармацевтическом производстве являются полиэтиленоксидные основы даже несмотря на то, что субстанция альтабора является гидрофильной. Это связано с несколькими факторами.

Во-первых, по литературным данным, ПЭО-основы с танинами несовместимы. В связи с тем, что субстанция альтабора представляет собой комплекс эллаготанинов, применение такой основы нежелательно и нецелесообразно.

Во-вторых, в основе лечения острого простатита лежит терапия продолжительностью не менее 2-х недель. Но полного излечения простатита удается достичь в единичных случаях, чаще всего заболевание все-таки переходит в хроническую форму [1,4].

В лечении хронического простатита применяют длительные курсы терапии (4-8 недель). И все равно, не смотря на начатое лечение, частота рецидивов хронического простатита превышает 50%. То есть ле-

чение простатита происходит относительно длительно и периодически. А гидрофильные основы, такие как ПЭО, являются гигроскопичными веществами, которые обезвоживают слизистую оболочку и при длительном применении могут вызвать так называемый антифизиологический экзоосмос.

Учитывая все вышесказанное, разработку состава и технологии производства суппозитория «Альтабор» на липофильных основах для лечения заболеваний предстательной железы считаем целесообразной и перспективной.

Для выбора суппозиторной основы нами разработаны и исследованы образцы суппозитория с альтабором на липофильных основах, которые чаще всего используются в фармацевтическом производстве. Для промышленного изготовления почти всегда применяют твердый кондитерский жир и гидрофобные основы европейского производства под торговыми марками «Витепсол» и «Супоцир». Жирные и жироподобные основы в зависимости от состава имеют разную вязкость и пластичность, и от этого зависит выбор метода изготовления суппозиторных форм.

Учитывая вышесказанное, в качестве суппозиторных основ нами был выбран твердый жир, витепсол Н-15, супоцир NAX (обладает высокой механической прочностью, неионогенная эмульгирующая добавка позволяет инкорпорацию водных и спиртовых экстрактов или растворов) и супоцир AS2 (универсальная основа, которая подходит для всех видов промышленного оборудования).

Изначально целью работы стало определение суппозиторной основы, которая обеспечивает лучшее высвобождение альтабора. Предыдущими исследованиями по изучению физико-химических свойств субстанции альтабора было определено, что он не растворяется в гидрофобных растворителях, но хорошо растворяется в гидрофильных, таких как вода, спирт этиловый, глицерин, димексид и другие.

Введение действующего вещества в состав препарата может проводиться как по типу суспензии, так и в виде раствора при растворении субстанции в соответствующих растворителях. Поэтому мы вводили альтабор в выбранные основания в виде раствора в воде очищенной, димексиде и в виде суспензии. Вода, как растворитель, была выбрана как наиболее распространенная и дешевая, к тому же именно вода является экстрагентом при получении субстанции альтабора. Димексид был выбран из-за его свойств: он активизирует транспорт лекарственных веществ через слизистые оболочки, способен проникать, депонировать и пролонгировать действие активных веществ в организме. Он также оказывает выраженное местноанестезирующее действие при болевых синдромах различной этиологии, оказывает противовоспалительное, противоотечное и бактерицидное действия, малотоксичен, хорошо переносится больными. Все эти свойства целесообразны при применении суппозитория для лечения заболеваний предстательной железы.

Нами был изготовлен ряд серий образцов суппозиториев, в которых действующее вещество вводилось по типу раствора с предыдущим его растворением в воде очищенной и димексиде.

Количество растворителя выбирали экспериментально. При комнатной температуре и перемешивании (800 об/мин) было определено количество растворителя, которое в минимальном количестве обеспечивает растворение действующего вещества.

Полученный концентрат действующего вещества вводили в суппозиторную основу с добавлением необходимого количества поверхностно-активного вещества (ПАВ) для твердого жира, витепсоло Н-15 и супоцира AS2.

Для супоцира NAX эмульгатор не добавляли в связи с тем, что эта основа уже содержит эмульгирующее вещество (таблицы 1-3). В случае использования воды очищенной соотношение альтабор/вода составило 1:2, при использовании димексида – 1:1, масса суппозитория – 1,5 г.

Образцы 1.1, 1.2, 1.3 и 1.4 являются суппозиториями, в которых в качестве растворителя альтабора использовали воду очищенную, и в образцы 1.1, 1.2 и 1.4 вводили эмульгатор №1 в количестве 3% (таблица 1). Эмульгатор №1 был введен в состав суппозиториев как комплексный эмульгатор, который чаще всего применяется в производстве суппозиторных лекарственных форм с целью стабилизировать эмульсионную суппозиторную массу, состоящую из гидрофобной основы и гидрофильного раствора действующего вещества [6].

Образцы 2.1, 2.2, 2.3 и 2.4 – суппозитории, в которых в качестве растворителя альтабора использовали димексид, и в основы образцов 2.1, 2.2 и 2.4 вводили эмульгатор №1 в количестве 3% (таблица 2). Также нами был разработан ряд серий препарата, в которых действующее вещество вводилось в основу по типу суспензии. Так, образцы 3.1-3.4 – гетерогенные суппозитории, в которых действующее вещество было введено по типу суспензии.

Таблица 1 – Состав модельных образцов, г

№ образца	Качественный состав образца	Количественный состав суппозитория, г
1.1	Твердый жир	1,305
	Альтабор	0,050
	Вода очищенная	0,100
	Эмульгатор №1	0,045
1.2	Витепсол Н-15	1,305
	Альтабор	0,050
	Вода очищенная	0,100
	Эмульгатор №1	0,045
1.3	Супоцир NAX	1,350
	Альтабор	0,050
	Вода очищенная	0,100
1.4	Супоцир AS2	1,305
	Альтабор	0,050
	Вода очищенная	0,100
	Эмульгатор №1	0,045

Таблица 2 – Состав модельных образцов, г

№ образца	Качественный состав образца	Количественный состав суппозитория, г
2.1	Твердый жир	1,355
	Альтабор	0,050
	Димексид	0,050
	Эмульгатор №1	0,045
2.2	Витепсол Н-15	1,355
	Альтабор	0,050
	Димексид	0,050
	Эмульгатор №1	0,045
2.3	Супоцир NAX	1,400
	Альтабор	0,050
	Димексид	0,050
2.4	Супоцир AS2	1,355
	Альтабор	0,050
	Димексид	0,050
	Эмульгатор №1	0,045

В качестве поверхностно-активного вещества, которое должно улучшать распределением альтабора в суппозиторной массе, использовали эмульгатор №1 (образцы 3.1, 3.2 и 3.4) в количестве 3% (таблица 3). Поверхностно-активное вещество (эмульгатор №1) может адсорбироваться на поверхности частиц альтабора и повышать родство его частиц с основой, что значительно улучшит стабильность гетерогенной суппозиторной массы.

Таблица 3 – Состав модельных образцов, г

№ образца	Качественный состав образца	Количественный состав суппозитория, г
3.1	Твердый жир	1,405
	Альтабор	0,050
	Эмульгатор №1	0,045
3.2	Витепсол Н-15	1,405
	Альтабор	0,050
	Эмульгатор №1	0,045
3.3	Супоцир NAX	1,450
	Альтабор	0,050
3.4	Супоцир AS2	1,405
	Альтабор	0,050
	Эмульгатор №1	0,045

Выбор оптимальной суппозиторной основы по кинетике высвобождения субстанции проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану, используя для определения высвобожденного активного ингредиента абсорбционную спектрофотометрию [3]. В качестве среды для диализа использовали буферный раствор с pH 6,8. Нейтральная среда выбрана на том основании, что именно такой показатель pH у человека, у которого не наблюдается нарушений ЖКТ и нет воспаления прямой кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что модельные образцы суппозиториев 1.1 и 1.2 не были устойчивыми, разрушались при изъятии

их из суппозиторной ленты. На наш взгляд, это обусловлено значительным количеством растворителя в составе препарата. Большое количество жидкости в составе суппозитория не способствовало структурированию суппозиторной массы в стабильную однородную систему. Суппозитории образца 3.2 были очень ломкими и хрупкими. Поэтому эти образцы не исследовали на определение кинетики высвобождения альтабора и не использовали в дальнейших исследованиях.

Для каждого образца суппозитория, которые были использованы в эксперименте, проводили 6 определений, которые подвергали статистической обработке. Динамика высвобождения альтабора из опытных образцов, изготовленных по различным технологиям (с добавлением растворителя или введением по типу суспензии) приведена на рисунках 1-3.

Полученные данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о наилучшем высвобождении действующего вещества из образца 1.3, который был изготовлен на основе супоцира марки NAX. Альтабор высвобождается постепенно в течение 8 часов из обоих образцов, но в образце 1.3 лучше. Это объясняется, видимо, природой основ и эмульгаторов, которые добавлены к основам.

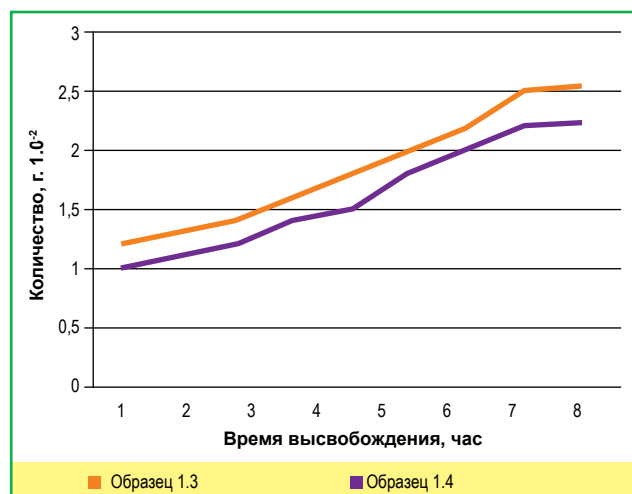


Рисунок 1 – Кинетика высвобождения альтабора из модельных образцов суппозитория при использовании в качестве растворителя воды очищенной

Данные, приведенные на рисунке 2, показывают, что высвобождение альтабора, растворенного в димексиде, проходит лучше по сравнению с образцами, в которых лекарственное вещество было предварительно растворено в воде (рисунок 1). Но лучшее высвобождение альтабора также наблюдается из суппозитория на основе супоцира марки NAX (образец 2.3).

Согласно полученным данным, представленным на рисунке 3, можно сделать вывод, что суппозиторные основы, в которые альтабор вводили по типу суспензии, несколько хуже высвобождают действующее вещество по сравнению с другими образцами. Но луч-

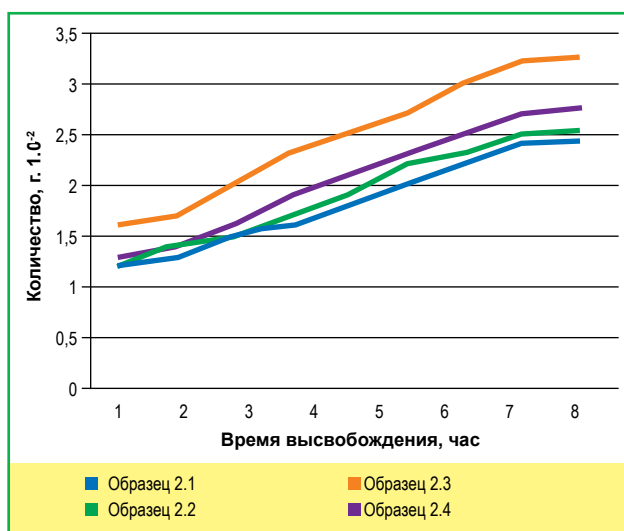


Рисунок 2 – Кинетика высвобождения альтабора из модельных образцов суппозитория при использовании в качестве растворителя димексида

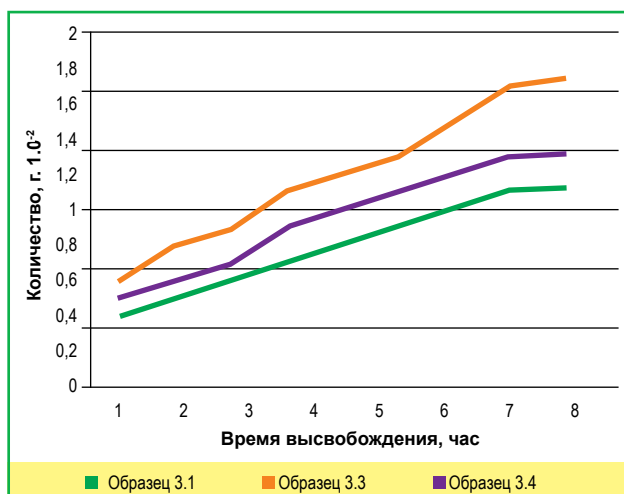


Рисунок 3 – Кинетика высвобождения альтабора из модельных образцов суппозитория, изготовленных по типу суспензии

ший результат высвобождения альтабора наблюдается в суппозиториях на основе супоцира марки NAX (образец 3.3). Кроме того, за 8 часов среди всех образцов, которые были в эксперименте, он дает максимальное высвобождение действующего вещества (около $1,7 \cdot 10^{-2}$ г).

Таким образом, суммируя полученные экспериментальные данные, которые отражены на рисунках 1-3, можно сделать определенные умозаключения.

Наибольшее количество действующего вещества высвобождается из суппозитория, изготовленного на основе супоцира марки NAX. Кроме того, за 8 часов среди всех образцов, которые были в эксперименте, эта основа дает максимальное высвобождение действующего вещества (почти $3,3 \cdot 10^{-2}$ г у образца 2.3). Данное утверждение касается суппозитория, изготовленного как с применением растворителей альтабора, так и с суспендированной в составе субстанции. Высвобождение альтабора из всех основ происхо-

дит медленно, почти линейно. Использование в качестве растворителя воды очищенной значительно ослабляет структурные свойства суппозиториев. Введение альтабора в основу по типу суспензии приводит к плохому высвобождению субстанции, что связано с гидрофильными/гидрофобными свойствами альтабора и основ. Лучший результат показывают образцы, созданные с помощью растворителя димексида, причем уверенно лидирует супоцир марки NAX.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании полученных результатов, нами выбрана основа. Это супоцир марки NAX, введение же альтабора предлагается проводить в виде его раствора в димексиде.

ТҮЙІНДЕМЕ

КРУТСКИХ Т.В.¹, ДАТХАЕВ У.М.²,

фармацевтика ғылымдарының кандидаты, доцент, өнеркәсіптік фармация факультеттің деканы, Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина¹; фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, фармацевтикалық факультетінің деканы, С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Алматы қ.²

АЛЬБАТОР СУППОЗИТОРИЛЕРІНЕ АРНАЛҒАН СУППОЗИТОРЛЫ НЕГІЗ ТАҢДАУДЫ НЕГІЗДЕУ

Суппозиторлы негізді таңдауға және альбатор суб-

станциясын «Альтабор» суппозиториіне енгізу әдісіне зерттеу жүргізілді. Суппозиторлы негіздерден әрекет етуші заттарды босату кинетикасы бойынша жалған зерттеулердің нәтижесінде NAX маркалы супоцирдің едәуір оңтайлы негіз болып табылатындығы белгілі болды. Ал, альбаторды оның ерітіндісі ретінде димексид ерітіндісі түрінде енгізу ұсынылады.

Түйін сөздер: Альтабор, суппозиторлы негіз, суппозиторлы салмақ, суппозитории.

SUMMARY

KRUTSKIKH T.V.¹, DATHAEV U.M.²,

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine¹; Doctor of Pharmacy, Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy KazNMU behalf of S.D. Asfendiyarov, Almaty²

JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF SUPPOSITORY BASES ALTABOR

Studies on the choice of suppository base and route of administration of substance Altabor in Altabor suppositories. As a result of studies on the kinetics of active substance release suppository bases was found that the optimal basis supotsir mark is NAX, and administering altabora proposed to take place in the form of a Dimexidum solution.

Key words: altabor, suppository bases, suppository mass, suppositories.

Литература:

1. Барабанчик Т.В. Хронический простатит, осложненный трихомонозом: взгляд на проблему / Т.В. Барабанчик // Здоровье Украины. – 2002. – №9. – С. 15-19.
2. Бензель І.Л., Бензель О.Л. // Сучасний стан фармацевтичного ринку природних лікарських засобів з інтерферонідукуючими властивостями // Львівський медичний часопис, том XIV, №4. – 2008. – С. 75-82.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 3 допов. – Х.: Держ. П-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
4. Мартин И. Резник, Эндру К. Новак. Секреты урологии. С-П.: Vinom Publishers, 2002. – 400 с.
5. Падалко В.И., Суходуб А.Л., Никитченко Ю.В. и др. Антиоксидантные и мембранопротекторные свойства водного и этанольного экстрактов соевой ольхи. // Фармаком. – 1998.– №2.– С.21-25.
6. Поверхностно-активные вещества и композиции. Справочник / под. ред. М.Ю. Плетнева. – М.: ООО «Фирма Клавель», 2002. – 768 с.
7. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС / Н.Г. Козлова, Я.Ю. Романова, Е.Е. Замираева, И.Н. Долгая // Фармаком. – 2005. – №2 – 3. – С. 25-30.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

FDA снова отказалась регистрировать антидот миорелаксантов компании Merck

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в очередной раз отклонила заявку на регистрацию антидота миорелаксантов сугаммадекса (торговое наименование «Брайдан»). Контрольное ведомство потребовало предоставить дополнительные данные об аллергических реакциях на препарат.

Права на антидот принадлежат MSD. На настоящий момент сугаммадекс реализуется на территории более 60 стран. В странах ЕС препарат был одобрен в 2008 году. Одновременно была подана заявка на регистрацию в США, однако FDA отклонило ее из-за опасений развития серьезных аллергических реакций на сугаммадекс.



Reuters

Клуб практикующих врачей **iVrach.com** -

площадка для Вашего быстрого
профессионального роста
и успешного развития карьеры
в практической медицине!

МЕДИЦИНСКИЙ АНГЛИЙСКИЙ

- ⊕ Интерактивный курс для врачей
- ⊕ Уникальная авторская методика
- ⊕ Для различных уровней знаний

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

- ⊕ Информационно-обучающие модули
- ⊕ Подписка на профессиональные издания
- ⊕ Врачебный онлайн консилиум

КАРЬЕРНЫЙ РОСТ

- ⊕ Развитие профессиональных контактов
- ⊕ Календарь мероприятий для врачей
- ⊕ Общение на форуме в атмосфере «своего круга»

Профессиональная
врачебная сеть,
объединяющая элиту
практической медицины.

Присоединяйтесь!



Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының
қазақ және орыс тіліндегі III томы жарыққа шықты



Вышел в свет III том Государственной фармакопеи
Республики Казахстан на казахском и русском языках